

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

8

декабрь

2013



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 выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата \*.jpg, \*.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

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

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

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

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

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

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

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

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

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: *Н.И. Долгих*  
Ответственный за выпуск: **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.11.2013  
Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.  
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета  
в ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 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

---

№ 8

декабрь

2013

том 123

**Редакционная коллегия:**

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

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

Члены редколлегии: **А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.  
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.  
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.  
В.И. Злобин, проф., д.м.н.  
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, проф., д.м.н.  
Л.А. Усов, проф., д.м.н.**

Отв. секретарь: **С.И. Горшунова**

---

Научно-практический рецензируемый журнал  
Основан в 1994 г.  
8 номеров в год

**Иркутск**



## 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 профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин, .

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 2012 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 2012 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

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

### Наш адрес:

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

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)
В.Г. Барскова, проф., д.м.н. (Москва)	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)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются  
в «Реферативном журнале ВИНИТИ 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), [www.mir.ismu.baikal.ru](http://www.mir.ismu.baikal.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 доктора наук».

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Марханова Е.С. Этнические особенности ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии . . .	5
Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра . . .	11
Сафохионов Д.Т. Роль среднего медицинского персонала первичного звена в ведении пациентов с артериальной гипертонией . . .	15
Тепляшина Е.А., Лопатина О.Л., Екимова М.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза . . .	21
Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин . . .	26
Назаров В.М., Железнев С.И., Желтовский Ю.В., Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В., Демин И.И., Лавинюков С.О., Смолянинов К.А. Коррекция митральной недостаточности с помощью опорных колец при дисплазии соединительной ткани . . .	31
Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В., Шарова Т.В. Эпидемиология коксартроза . . .	39

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гудков А.В., Титов Д.В. Исследование уродинамических, микроциркуляторных и гемореологических нарушений у детей с гиперактивным мочевым пузырем . . .	46
Вербицкая В.С., Остроглядова И.А., Корпачева О.В. Влияние L-аргинина на морфологические изменения печени и тонкой кишки при ушибе сердца . . .	48
Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Гордиенко Н.Г., Кныш В.И. Оценка биохимических маркеров овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием . . .	52
Променашева Т.Е., Козлова Н.М. Транзиторная эластография как метод неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени . . .	56
Пусева М.Э., Лебединский В.Ю., Селиверстов П.В., Михайлов И.Н., Нетесин Е.С., Верховина Т.К., Пичугина У.В. Влияние стимуляции БАТ на состояние дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте . . .	60
Усачева Е.В., Бунова С.С., Заворотняя Н.Л., Бордадымова С.С., Суконич А.О., Замахина О.В., Зуева И.М., Мажбич С.М. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом по показателям спонтанной агрегации тромбоцитов . . .	67
Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Недугов Г.В., Васильев С.Ю. Возможности неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С . . .	71
Гириченко А.И., Низов А.А. Вариабельность ритма сердца у больных острым коронарным синдромом в зависимости от проводимой терапии . . .	74
Маньков А.В., Горбачев В.И., Петрова И.Л., Батеха Н.Н., Лях Т.В., Неустроева О.А., Алексева Т.П., Петров С.И. Клинико-экономический анализ лечения больных, оперированных по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита, в условиях спинномозговой анестезии . . .	77

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение населения . . .	80
Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Козлов В.В. Сравнительный анализ заболеваемости раком почки в г. Красноярске и Красноярском крае . . .	82
Алексеевская Т.И., Селедцов А.А. Проблема алкогольной смертности на современном этапе . . .	86
Геллер Л.Н., Мироманова Е.В., Охремчук Л.В., Дядькина Е.Е. Анализ организации антимикробной терапии у детей г.Иркутска на амбулаторном этапе . . .	88
Уламбаяр Л., Хурэлбаатар Л., Амаржаргал Б., Мунхбат С. Результаты лекарственной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с применением фармако-экономического ABC/VEN –анализа . . .	92

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией . . .	94
Долгих Т.И., Чекмарев Г.В., Сербяев Д.А., Кадцына Т.В. Опыт разработки прогностической модели для оценки состояния репродуктивного здоровья социально-адаптированной молодежи . . .	97
Юдин С.А. Влияние медико-социальных факторов на развитие рецидивов туберкулёза (по данным социологического исследования) . . .	101

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Урбанова Е.З., Гуляев С.М., Николаев С.М., Туртуева Т.А. Мембраностабилизирующий эффект экстракта <i>Phlodoicarpus sibiricus</i> . . .	104
--	-----

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Бархатов М.В., Родиков М.В. Клинический случай пароксизмальных тонических подведений глаз вверх у ребенка . . .	106
Зайцев И.С. Показания к повторным операциям при альвеококкозе печени . . .	110

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Макарова М.А., Арсентьева Н.И.* Вклад Т.Д. Зыряновой в становлении, развитии и совершенствовании травматолого-ортопедической службы Восточной Сибири и Дальнего Востока (светлой памяти и к 85-летию со дня рождения посвящается) .....113
- Шевченко Е.В., Коржуев А.В.* Оценка мощности доз и ионизации внешнего радиоактивного облучения человека в 50-х годах прошлого столетия .....120

### ЛЕКЦИИ

- Григорьев Е.Г.* Острый абсцесс и гангрена лёгкого ..... 123
- Фалалеева С.О., Ильенкова Н.А., Анциферова Л.Н., Красовская Н.В., Лобанова С.М., Бекузаров С.С.* Основопологающие принципы диагностики гломерулосклерозов в детском возрасте в практике врача-педиатра .....130

### ПЕДАГОГИКА

- Сонголов Г.И., Галеева О.П., Юдин А.А.* Из педагогической сокровищницы Пирогова .....134
- Яновский Л.М.* Медико-педагогическая основа работы по санитарно-гигиеническому воспитанию населения . 137

### АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

- Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А.* Обоснование необходимости совершенствования нормативно-правового регулирования лицензирования медицинской деятельности .....140

### ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Зобнин Ю.В.* Юбилей токсикологической службы Свердловской области .....144

### РЕЦЕНЗИИ

- Калягин А.Н., Горяев Ю.А.* Рецензия на монографию Князюк Н.Ф., Кицул И.С. Методология построения интегрированной системы менеджмента медицинских организаций (М.: Менеджмент здравоохранения, 2013) .. 145

### ЮБИЛЕИ

- Николаев Сергей Матвеевич* (к 70-летию со дня рождения) .....147
- Содержание №№ 1-8, 2013 .....148

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МАРХАНОВА Е.С. – 2013  
УДК 616.12-008.331.1

## ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Елена Сергеевна Марханова*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** В данном обзоре освещается актуальная информация о проблеме ремоделирования сердца при артериальной гипертензии. Приведены современные данные о влиянии гипертрофии левого желудочка на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Детально рассматриваются результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению этнических особенностей артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии по всему миру и в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, гипертрофия левого желудочка, этнические особенности, артериальная гипертензия.

## ETHNIC DIFFERENCES IN LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

*E.S. Markhanova*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** This review observes the topical information about the problem of heart remodeling in case of hypertension. There are also an actual data about the contribution of the left ventricular hypertrophy in cardiovascular morbidity and mortality. The results of clinical researches on racial and ethnic differences of the hypertension and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients are also reviewed in details all over the world and in Russian Federation.

**Key words:** heart remodeling, left ventricular hypertrophy, ethnical differences, hypertension.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 млн человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире [3,26]. В России смертность от ССЗ является одной из самых высоких, её уровень составляет 903 случая на 100 000 населения [8].

Главным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ весьма высока в любой развитой стране мира. Россия относится к регионам с наивысшей частотой АГ, которая в середине 1990-х годов составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% – среди женщин, то есть около 42,5 млн человек [11].

АГ занимает первое место по вкладу в смертность от ССЗ. Так, 9,4 млн ежегодных случаев смерти или 16,5% всех случаев смерти может быть обусловлено повышенным артериальным давлением (АД) [42]. Чаще всего больные умирают от осложнений АГ. Около 51% случаев смерти наступает в результате мозговых инсультов (МИ) и 45% – в результате ишемической болезни сердца (ИБС) [17].

Взаимосвязь между уровнем давления и риском ССЗ не вызывает сомнений: чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно данным проспективных исследований, проведенных в разные годы в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, если риск смерти у мужчин с уровнем систолического АД менее 115 мм рт.ст. принять за единицу, то при уровне этого показателя более 160 мм рт.ст. риск смерти от ИБС увеличится в 4 раза, а от МИ – почти в 9 раз [10].

В течение длительного времени в рекомендациях по диагностике и лечению АГ величина АД характеризовалась как единственный показатель, определяющий необходимость лечения и прогноз. Однако, начиная с 2003 года в рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, а позднее и в российских национальных рекомендациях

по диагностике и лечению АГ, подчеркивается перво-степенная роль определения суммарного сердечно-сосудистого риска [9,22].

Общий сердечно-сосудистый риск определяют на основе ряда клинико-лабораторных показателей, включающих факторы риска (ФР), поражение «органов-мишеней» и ассоциированные клинические состояния [9].

В последние годы внимание специалистов, исследующих эссенциальную АГ, обращено на поражение сердца как важнейший «орган-мишень». В это понятие уже не вкладывается только представление о гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) как следствие перегрузки повышенным АД. В современной литературе появился термин «ремоделирование сердца», который включает весь комплекс изменений массы, объема и формы левого желудочка за счет гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия, приводящих к нарушению биохимических и функциональных свойств миокарда под влиянием различных факторов, в том числе АГ [12]. Это связано с тем, что структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при гипертонической болезни, являются не столько компенсаторной реакцией, направленной на уменьшение нагрузки на единицу ткани миокарда, сколько самостоятельной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и независимым негативным прогностическим фактором [15,31].

Существенным аспектом, который повысил интерес к процессам ремоделирования сердца, явилось изменение представлений об их значении с точки зрения прогноза для пациента. Данные многочисленных эпидемиологических исследований продемонстрировали наличие тесной связи между массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью от них. ГЛЖ является независимым ФР возникновения ИБС, в том числе инфаркта миокарда, МИ, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [17]. Крупные эпидемиологические исследования показали, что общая и сердечно-сосудистая смерт-



ность нарастают по мере увеличения выраженности ГЛЖ как по данным электрокардиографии (ЭКГ), так и эхокардиографии (ЭхоКГ) [33,39,55].

В самом масштабном исследовании XX-XXI вв., The Framingham Heart Study (Фремингемское исследование), неоднократно доказано неблагоприятное влияние ГЛЖ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

В течение 36-летнего наблюдения за пациентами в Фремингемском исследовании было доказано, что ГЛЖ, независимо от способа ее определения, является сильнейшим индикатором быстрого развития фатального атеросклероза. Увеличение степени ГЛЖ ассоциировано с постепенным, но неминуемым ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [32]. В ходе того же исследования обнаружено, что ММЛЖ напрямую коррелирует с ростом заболеваемости и смертности, а также с общей смертностью. Исключая возраст, ни один фактор риска смертности от ССЗ не влияет на конечную точку кардиального континуума, как ГЛЖ, определенная эхокардиографически [40].

Более того, у больных с ГБ смертность от ССЗ при наличии ГЛЖ была в 25 раз выше (15%), чем при ее отсутствии (0,6%) [41].

По данным исследования MAVI, увеличение ММЛЖ на каждые 39 г/м<sup>2</sup> сопровождается независимым повышением на 40% риска основных сердечно-сосудистых осложнений [56].

Увеличенная масса левого желудочка ассоциирована с повышенным риском внезапной сердечной смерти после рассмотрения других известных факторов риска [6,29]. ГЛЖ является фактором риска желудочковых нарушений ритма и ухудшает прогноз заболеваний. Механизмы влияния ГЛЖ на риск развития внезапной сердечной смерти до конца не ясны, в качестве одного из них рассматривается аритмогенный эффект ГЛЖ [34].

Данные исследования LIFE убедительно доказали, что степень ГЛЖ у больных с АГ имеет большее прогностическое значение, чем выраженность собственно гипертензивного синдрома [45]. По результатам еще одного крупного эпидемиологического проспективного исследования в отношении распространенности и прогностического значения ремоделирования миокарда, проведенного в Италии, 1925 пациентов подверглись 4-хлетнему наблюдению, в течение которого развился 181 случай серьезных сердечно-сосудистых событий и было установлено, что риск таковых возрастает параллельно нарастанию ММЛЖ даже при значениях последнего ниже обычно используемых пороговых значений [51].

Исследования последних лет показали, что ГЛЖ является далеко не единственным вариантом развития «гипертонического сердца». С совершенствованием эхокардиографической диагностики ГЛЖ и более углубленным изучением данной проблемы стало очевидно, что анатомические изменения левого желудочка при АГ не всегда сопровождаются нарастанием ММЛЖ. Оказалось, что во многих случаях изменение геометрии левого желудочка, в частности уменьшение размеров его полости, происходит при нормальной массе миокарда.

Характер ремоделирования сердца имеет значение для отдаленного прогноза ГБ. Концентрическая ГЛЖ по сравнению с эксцентрической ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, развития инфаркта миокарда [5].

По современным представлениям выделяют четыре варианта ремоделирования левого желудочка, характерных для больных с АГ: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование. Деление основано на величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и значениях относительной толщины стенок (ОТС) левого желудочка (по отношению к диаметру полости) [30].

В Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии

левого желудочка и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической, далее следуют больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией левого желудочка. У пациентов с концентрической гипертрофией наблюдается наибольшая ММЛЖ [36,37].

Что касается механизмов, лежащих в основе влияния геометрии левого желудочка на прогноз, то известно, что геометрия левого желудочка является индикатором развития желудочковых нарушений ритма. Так, концентрическая гипертрофия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки сопряжены с риском развития желудочковых аритмий. По данным J. Ghali [25], при динамическом наблюдении в течение 9 лет за пациентами с ГЛЖ, имеющими и не имеющими сопутствующую ИБС, концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти, чем эксцентрическая, хотя влияние на прогноз ОТС было не столь значительным, как ИММЛЖ.

Наличие концентрической ГЛЖ является самостоятельным ФР плохого прогноза, прежде всего, в плане развития ИБС и ее осложнений. Выделение концентрической гипертрофии как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако рекомендации ВОЗ по обследованию больных с АГ 2003 года [23] уже указывают на важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ.

В настоящее время наиболее часто используемыми методами определения размеров, объемов и сократительной функции ЛЖ являются двухмерная ЭХОКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и радионуклидная вентрикулография. Однако наиболее часто в клинической практике определение ГЛЖ проводится с помощью рутинных методов: ЭКГ и ЭХОКГ. Эхокардиографическая оценка ММЛЖ является более специфичной и чувствительной, чем электрокардиографическое исследование [38], и более точно коррелирует с ММЛЖ, определенной при аутопсии [48].

В то же время, наиболее чувствительным методом определения всех параметров, необходимых для установления ГЛЖ является магнитно-резонансное исследование сердца, по сравнению с ЭКГ, и даже ЭХОКГ [18,27].

Исследования последних десятилетий существенно изменили понимание патогенеза ремоделирования миокарда и сосудов при АГ. Эволюцию концепции механизмов развития ремоделирования можно представить в виде нескольких этапов. Первоначально АД считалось единственным стимулом, вызывающим адаптивное утолщение стенок левого желудочка и сосудов, направленное на уменьшение нагрузки на единицу ткани. В последующем были выявлены многочисленные нейрогенные и гуморальные факторы, обладающие способностью индуцировать гипертрофию либо ускорять ее развитие, среди которых важнейшая роль была отведена симпатической нервной системе и ренин-ангиотензиновой системе [20]. Наконец, накопление новых данных по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии изменений в сердечно-сосудистой системе [13].

Генетическую предрасположенность к наследованию структурных особенностей сердца продемонстрировали исследования, проведенные на близнецах [14,57]. Так, было обнаружено, что масса сердца на 60% и более имеет генетическую предрасположенность.

В популяционном исследовании, проведенном в Германии на 2293 лицах, среди 319 пар сиблингов было показано, что имеется отчетливая генетическая предрасположенность к концентрической гипертрофии и концентрическому ремоделированию [52,53].

Кроме того, о генетической предрасположенности к ГЛЖ свидетельствуют расовые и этнические различия в распространенности ГЛЖ как в популяции, так и среди больных АГ. Большинство научных исследований посвящено изучению этнических особенностей ГЛЖ на примере популяции чернокожих американцев и европеоидов [16,19,24,43,46].

Так, принадлежность к чернокожим американцам ассоциирована с более чем 4-кратным увеличением частоты ГЛЖ, определенной по Миннесотскому ЭКГ критерию, и 3-кратным увеличением частоты ГЛЖ по Корнельскому вольтажному критерию [50].

У чернокожих американцев ОТС больше, чем у белых европеоидов [29]. У чернокожих американцев ГЛЖ выявлялась чаще, при этом были повышены такие показатели как ММЛЖ и ОТС, т.е. у них наиболее часто встречался концентрический тип ГЛЖ [18,21,35].

В крупнейшем популяционном исследовании последних лет по изучению этнического влияния на развитие ГЛЖ, the Dallas Heart Study, были учтены все недостатки прошлых исследований (недостаточная точность определения ГЛЖ методами ЭКГ, ЭХОКГ, отсутствие оценки соотношения жировой и безжировой массы тела). Были обследованы 1335 чернокожих афроамериканцев и 858 европеоидов, детальная оценка миокарда левого желудочка проводилась с помощью МРТ сердца. Важнейшие выводы этого исследования также подтверждали данные предыдущих исследований. Распространенность ГЛЖ среди чернокожих американцев в 2-3 раза выше, чем у европеоидов, что обусловлено большей ММЛЖ и толщиной его стенок, независимо от других факторов [21].

В исследовании The Bogalusa Heart Study, было обнаружено, что у лиц афроамериканской принадлежности наиболее часто по сравнению с европеоидами выявляется А-6 аллель AGT гена, отвечающий за гипертрофию кардиомиоцитов [49].

По данным результатов триэтнического популяционного исследования SABRE, проведенного среди 427 европеоидов, 325 южноазиатов и 143 афроамериканцев, значения ИММЛЖ были примерно сопоставимы у афроамериканской и европеоидной когорты, и были статистически значимо выше, чем у южноазиатов. В то время как наибольшая ОТС преобладала у афроамериканцев, по сравнению с европеоидами и южноазиатами [47].

В исследовании С.Г. Spenser и соавт. в Бирмингеме (Великобритания) изучалась распространенность ГЛЖ, определенной с помощью 7 различных ЭКГ-критериев, среди чернокожих американцев, южноазиатов и лиц кавказской национальности. Наибольший вольтаж зубцов, в частности, индекс Соколова-Лайона, были обнаружены у афроамериканцев. Различий в частоте ГЛЖ среди южноазиатов и кавказцев не было обнаружено [54].

В масштабном исследовании, проведенном в Xinyang City, Henan Province (China), было обследовано 5421 пациентов китайской национальности, страдающих АГ. У 90% из них было проведено подробное эхокардиографическое исследование с расчетом ИММЛЖ. Полученные результаты сравнивались с сопоставимыми исследованиями, проведенными ранее среди лиц афроамериканского и европеоидного происхождения. Распространенность ГЛЖ у китайцев составила 42,8% и преобладала среди женщин. В сравнении с данными ARIC study (Jackson, Mississippi, USA), проведенного среди лиц афроамериканской популяции, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ и ИММЛЖ были ниже, чем у афроамериканцев [44]. При сравнении с другим крупным эпидемиологическим исследованием Hypertension Genetic Epidemiology Network study средняя масса левого желудочка у лиц китайской национальности составила  $159,8 \pm 44,1$  г, и была ниже, чем у представителей негроидной ( $173,1 \pm 44,9$  г), и европеоидной ( $168,2 \pm 37,4$  г) расы [34]. Однако при сравнении распределения основных типов ремоделиро-

вания левого желудочка с данными вышеназванных исследований, были получены противоположные результаты. Так, наиболее часто у китайцев, страдающих АГ, развивалось концентрическое ремоделирование сердца, а не концентрическая ГЛЖ, которая по данным литературы занимает лидирующие позиции. Объяснение этому факту китайские ученые нашли в особенностях сельского образа жизни и низкого экономического состояния пациентов [58].

Изучение этнических особенностей ремоделирования сердечно-сосудистой системы среди многонационального населения Российской Федерации является актуальной проблемой. Однако, подобные исследования в России весьма немногочисленны.

Так, в Приморском крае Е.А. Абрамов в 2007 году провел исследование по изучению течения АГ у пациентов разных этнических групп с метаболическим синдромом. При сравнении лиц славянской и корейской национальностей, проживающих на территории Приморья в течение 2-3 поколений, более выраженные метаболические нарушения, а также ГЛЖ, были выявлены в первой группе [1].

В исследовании М.С. Казымова в Казахстане в 2009 году определялась распространенность АГ 1-3 степени, основных факторов риска АГ и тревожно-депрессивных расстройств. Все население было поделено по этническому признаку на 3 группы: коренное население – казахи, русскоязычная часть населения – лица славянской группы (русские, украинцы, белорусы, а также лица, считающие себя частью данной этнической группы), лица других национальностей – немцы, евреи, малые народности, не считающие себя принадлежащими к первым двум этническим группам. Так, доказана большая уязвимость развития АГ среди русскоязычного населения и лиц иных национальностей. Коренное население имело более низкие показатели распространенности АГ. Причина подобного явления, по мнению автора, очевидно, кроется в частоте сочетания АГ и тревожно-депрессивного расстройства [4].

В исследовании С.Н. Морозова в 2009 году было обнаружено, что частота ГЛЖ у коренных жителей (якутов) несколько ниже и составляет 13,3% у мужчин и 9,3% у женщин, у русских жителей севера ГЛЖ зафиксирована у 20,6% мужчин и 19,5% женщин, что автор объясняет меньшей адаптацией к неблагоприятным климатогеографическим условиям проживания пришлых русских мужчин и женщин. Более того, было доказано, что у русских пациентов чаще развивается концентрическая ГЛЖ (47%), у якутов – нормальная геометрия (75%) [7].

В то же время в исследовании Н.В. Махаровой и соавт. в 2009 году, ГЛЖ, определенная по вольтажным признакам, выявлена статистически значимо чаще у коренных представителей Якутии – мужчин, при меньшей выраженности у них поражения коронарных артерий, высокой частоте АГ по сравнению с пришлыми. Высокая частота ГЛЖ по вольтажным критериям у коренных, по сравнению с пришлыми, жителями Якутии с атеросклерозом коронарных артерий, возможно, обусловлена генетическими особенностями, более высокой физической активностью, особенностью питания и требует дополнительных исследований для сопоставления с эхокардиографическими критериями ГЛЖ [6].

Изучение популяций, отличающихся друг от друга по этническому происхождению, условиям проживания, особенностям питания, укладу жизни, может внести значительный вклад в объяснение этиопатогенеза болезней. Данные о распространенности факторов риска АГ и её осложнений в конкретном регионе могут быть использованы в качестве критериев по разработке мер профилактики этого заболевания. Только профилактика, направленная на борьбу с факторами риска АГ, может предупредить развитие заболевания и эффективно контролировать его течение на самых ранних этапах, не допуская развития осложнений.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов Е.А. Особенности течения артериальной гипертонии в сочетании с метаболическим синдромом у лиц разных этнических групп: Автореф. дисс ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2007. – С.20-21.
2. Болдуева С.А., Леонова И.А., Быкова Е.Г., Тростянецкая Н.А. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка для развития внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. №3. – С.325-329.
3. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире. – Женева: ВОЗ, 2010. – С.24-25.
4. Казымов М.С. Этнические особенности распространенности артериальной гипертензии и ее факторов риска: Автореф. дисс ... д-ра мед. наук. – Великий Новгород, 2009. – 21 с.
5. Конради А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: Автореф. дисс ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 31 с.
6. Махарова Н.В., Воевода М.И., Лютова Ф.Ф. и др. Вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка у представителей коренного и пришлого населения Якутии с верифицированным коронарным атеросклерозом // Артериальная гипертензия. – 2009. – №5. – С.598-602.
7. Морозов С.Н. Типы ремоделирования левого желудочка у больных с артериальной гипертензией в условиях Севера и возможности коррекции выявленных нарушений: Автореф. дисс ... канд. мед. наук. – Якутск, 2009. – 19 с.
8. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Оганов Р.Г. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. №1. – С.105-110.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. №6. Прил. 2. – С.15-16.
10. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №3. – С.3-7.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С.3-7.
12. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни // Сердце. – 2002. – Т. 1. №5. – С.232-234.
13. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8. №3. – С.107-114.
14. Adams T.D., Yanivitz F.G., Fisher A.G., et al. Heritability of cardiac size: echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins // Circulation. – 1985. – Vol. 71. – P.39-44.
15. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Pressure. – 2001. – Vol. 10. – P.288-298.
16. Arnett D.K., Strongatz D.S., Ephross S.A. et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk actors in blacks and whites: the Minnesota Heart Survey // Am J Public Health. – 1988. – Vol. 78. – P.1546-1549.
17. Berkin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 86. – P.467-475.
18. Bottini P.B., Carr A.A., Prisant L.M., et al. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient // Am J Hypertens. – 1995. – Vol. 8. – P.221-228.
19. Chaturvedi N., Athanassopoulos G., McKeigue P.M., et al. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P.1499-1505.
20. Dang A., Zheng D., Wang B., et al. The role of the renin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // Hypertens Res. – 1999. – Vol. 22. №3. – P.217-221.
21. Dunn F.G., Oigman W., Sungaard-Riise K., et al. Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes // J Am Coll Cardiol. – 1983. – Vol. 1. – P.1348-1351.
22. Drazner M.H., Dries D.L., Peshock R.M., et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P.124-129.
23. European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P.1011-1053.
24. Fox E., Taylor H., Andrew M., et al. Body mass index and blood pressure influences on left ventricular mass and geometry in African Americans: The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P.55-60.
25. Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S. Influence of left ventricular geometric patterns in prognosis in patients with or without coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P.1635-1640.
26. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. – Geneva: World Health Organization, 2011.
27. Grothues F., Smith G.C., Moon J.C., et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P.29-34.
28. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 32. №5. – P.1454-1459.
29. Hinderliter A.L., Light K.C., Willis P.W. IV. Racial differences in left ventricular structure in healthy young adults // Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P.1196-1199.
30. Jiang Y., Qu P., Ding Y., et al. The relation between left ventricular geometric patterns and left ventricular midwall mechanics in hypertensive patients // Hypertens Res. – 2002. – Vol. 25. – P.191-195.
31. Kannel W., Stokes J. 3rd, Kannel W.B., et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years of follow-up // Hypertension. – 1989. – Vol. 13. Suppl. 5. – P.13-18.
32. Kannel Wb., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham Study // Cardiology. – 1992. – Vol. 81. №4-5. – P.291-298.
33. Kannel W., Gordon T., Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study // Ann Intern Med. – 1969. – Vol. 71. – P.89-105.
34. Kannel W., Thomas H. Sudden coronary death: the Framingham study // Ann. NY. Acad. Sci. – 1982. – Vol. 38. – P.3-21.
35. Kizer J.R., Arnett D.K., Bella J.N., et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P.1182-1188.
36. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann Intern Med. – 1991. – Vol. 114. – P.345-352.
37. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study // J Am Coll Cardiol. – 1995. – Vol. 25. №4. – P.879-884.
38. Leese P.J., Viera A.J., Hinderliter A.L., Stearns S.C. Cost-effectiveness of electrocardiography vs. electrocardiography plus limited echocardiography to diagnose LVH in young, newly identified, hypertensives // Am J Hypertens. – 2010. – Vol. 23. – P.592-598.
39. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // Drugs. – 1988. – Vol. 56. Suppl. 5. – P.1-5.
40. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. Prognostic implications of Echocardiographically determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P.1561-1566.
41. Levy D., Svage D., Garrison R., et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study) // Amer. J. Cardiology. – 1987. – Vol. 59. – P.956-960.
42. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. №9859. – P.2224-2260.

43. *Lorber R., Gidding S.S., Daviglu M.L., et al.* Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: The CARDIA Study // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – P.955-960.

44. *Nunez E., Arnett D.K., Benjamin E.J., Liebson P.R.* Optimal threshold value for left ventricular hypertrophy in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P.58-63.

45. *Olsen M.H., Wachtell K., Borch-Johnsen K., et al.* A blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE study // *J Hum Hypertens*. – 2002. – Vol. 16. №8. – P.591-595.

46. *Olutade B.O., Gbadelo T.D., Porter V.D.* Racial differences in ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular geometry // *Am J Med Sci*. – 1998. – Vol. 315. – P.101-109.

47. *Park C.M., March K., Ghosh A.K., et al.* Left-Ventricular Structure in the Southall And Brent REvisited (SABRE) Study: Explaining Ethnic Differences // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. №5. – P.1014-1020.

48. *Park S.H., Shub C., Nobrega T.P., et al.* Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1996. – Vol. 9. – P.119-128.

49. *Patel D.A., Li S., Chen W., et al.* G-6A polymorphism of the angiotensinogen gene and its association with left ventricular mass in asymptomatic young adults from a biethnic community: the Bogalusa Heart Study // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18. №11. – P.1437-1441.

50. *Rautaharju P.M., Zhou S.H., Calhoun H.P.* Ethnic

differences in ECG amplitudes in North American white, black, and Hispanic men and women. Effect of obesity and age // *J Electrocardiol*. – 1994. – Vol. 27. (Suppl). – P.20-31.

51. *Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al.* Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P.580-586.

52. *Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C., et al.* Familial predisposition of left ventricular hypertrophy // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 33. – P.1685-1691.

53. *Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R., et al.* Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P.2225-2260.

54. *Spencer C.G., Beevers D.G., Lip G.Y.* Ethnic differences in left ventricular size and the prevalence of left ventricular hypertrophy among hypertensive patients vary with electrocardiographic criteria // *J Hum Hypertens*. – 2004. – Vol. 18. №9. – P.631-636.

55. *Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B.* Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Am Heart J*. – 2001. – Vol. 141. – P.334-341.

56. *Verdecchia P., Carini G., Circo A., et al.* Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study; MAVI (MASSA Ventricolare sinistra nell'Ipertensione) Study Group // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 38. №7. – P.1829-1835.

57. *Verhaaren H.A., Schieken R.M., Mosteller M., et al.* Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia Twin Study) // *Am J Cardiol*. – 1991. – Vol. 68. – P.661-668.

58. *Wang Shu-xia, Xue Hao, Zou Yu-bao, et al.* Prevalence and risk factors for left ventricular geometric abnormality in patients with hypertension among Han Chinese // *Chin Med J*. – 2012. – Vol. 125. №1. – P.21-26.

## REFERENCES

1. *Abramov E.A.* The features of hypertension in combination with metabolic syndrome in different ethnic groups: Abstract of thesis...candidate of medical science. – Vladivostok, 2007. – P.20-21. (in Russian).

2. *Boldueva S.A., Leonova I.A., Bykova E.G., Trostyantskaya N.A.* The prognostic value of left ventricular hypertrophy for sudden cardiac death in patients with myocardial infarction // *Arterialnaya gipertenziya*. – 2009. – Vol. 15. №3. – P.325-329. (in Russian).

3. Global status report on noncommunicable diseases. – Geneva: WHO, 2010. – P.24-25. (in Russian).

4. *Kazymov M.S.* Ethnic differences in prevalence of hypertension and risk factors: Abstract of thesis...candidate of medical science. – Velikiy Novgorod, 2009. – 21 p. (in Russian).

5. *Konradi A.O.* Remodeling of heart and major vessels in hypertension: Abstract of thesis ... doctor of medicine. – Sankt-Peterburg, 2003. – 31 p. (in Russian).

6. *Makharova N.V., Voyevoda M.I., Lyutova F.F.* Voltage criteria of left ventricular hypertrophy in indigenous and alien Yakutiya population with coronary artery atherosclerosis // *Arterialnaya gipertenziya*. – 2009. – №5. – P.598-602. (in Russian).

7. *Morozov S.N.* Types of left ventricular hypertrophy in hypertensive Nord population and capabilities of it's correction: Abstract of thesis...candidate of medical science. – Yakutsk, 2009. – 19 p. (in Russian).

8. *Michka V.B., Chazova I.E., Oganov R.G.* Primary prevention of cardiovascular diseases // *Consilium Medicum*. – 2009. – Vol. 11. №1. – P.105-110. (in Russian).

9. National recommendations for diagnostic and treatment of hypertension // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. – 2008. – Vol. 7. №6. Suppl. 2. – P.15-16. (in Russian).

10. *Oganov R.G., Shalnova S.A., Deyev A.D., et al.* Hypertension, cardiovascular mortality and contribution in population lifetime // *Profilaktika zabolevaniy i ukrepleniye zdorovya*. – 2001. – №3. – P.3-7. (in Russian).

11. *Shalnova S.A., Deyev A.D., Vikhрева O.V., et al.* Prevalence of hypertension in Russia: the awareness, treatment and control // *Profilaktika zabolevaniy i ukrepleniye zdorovya*. – 2001. – №2. – P.3-7. (in Russian).

12. *Shlyakhto E.V., Konradi A.O.* Heart remodeling in hypertension // *Serdze*. – 2002. – Vol. 1. №5. – P.232-234. (in Russian).

13. *Shlyakhto E.V., Konradi A.O.* The contribution of genetic factors in hypertensive cardiovascular // *Arterialnaya gipertenziya*.

– 2002. – Vol. 8. №3. – P.107-114. (in Russian).

14. *Adams T.D., Yanivitz F.G., Fisher A.G., et al.* Heritability of cardiac size: echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins // *Circulation*. – 1985. – Vol. 71. – P.39-44.

15. *Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L.* Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // *Blood Pressure*. – 2001. – Vol. 10. – P.288-298.

16. *Arnett D.K., Strongatz D.S., Ephross S.A., et al.* Prevalence of cardiovascular diseases risk actors in blacks and whites: the Minnesota Heart Survey // *Am J Public Health*. – 1988. – Vol. 78. – P.1546-1549.

17. *Berkin K.E., Ball S.G.* Essential hypertension: the heart and hypertension // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 86. – P.467-475.

18. *Bottini P.B., Carr A.A., Prisant L.M., et al.* Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient // *Am J Hypertens*. – 1995. – Vol. 8. – P.221-228.

19. *Chaturvedi N., Athanassopoulos G., McKeigue P.M., et al.* Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest and ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom // *J Am Coll Cardiol*. – 1994. – Vol. 24. – P.1499-1505.

20. *Dang A., Zheng D., Wang B., et al.* The role of the renin-angiotensin and cardiac sympathetic nervous systems in the development of hypertension and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats // *Hypertens Res*. – 1999. – Vol. 22. №3. – P.217-221.

21. *Dunn F.G., Oigman W., Sungaard-Riise K., et al.* Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiographic indexes // *J Am Coll Cardiol*. – 1983. – Vol. 1. – P.1348-1351.

22. *Drazner M.H., Dries D.L., Peshock R.M., et al.* Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P.124-129.

23. European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P.1011-1053.

24. *Fox E., Taylor H., Andrew M., et al.* Body mass index and blood pressure influences on left ventricular mass and geometry in African Americans: The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P.55-60.

25. *Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S.* Influence of left ventricular



- geometric patterns in prognosis in patients with or without coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P.1635-1640.
26. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control // Geneva: World Health Organization. – 2011.
27. *Grothues F., Smith G.C., Moon J.C., et al.* Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P.29-34.
28. *Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D.* Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. №5 – P.1454-1459.
29. *Hinderliter A.L., Light K.C., Willis P.W. IV.* Racial differences in left ventricular structure in healthy young adults // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P.1196-1199.
30. *Jiang Y., Qu P., Ding Y., et al.* The relation between left ventricular geometric patterns and left ventricular midwall mechanics in hypertensive patients // *Hypertens Res.* – 2002. – Vol. 25. – P.191-195.
31. *Kannel W., Stokes J. 3rd, Kannel W.B., et al.* Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study-30 years of follow-up // *Hypertension.* – 1989. – Vol. 13 (5 Suppl). – P.13-18.
32. *Kannel Wb., Cobb J.* Left ventricular hypertrophy and mortality- results from the Framingham Study // *Cardiology.* – 1992. – Vol. 81. №4-5. – P.291-298.
33. *Kannel W., Gordon T., Offutt D.* Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study // *Ann Intern Med.* – 1969. – Vol. 71. – P.89-105.
34. *Kannel W., Thomas H.* Sudden coronary death: the Framingham study // *Ann. NY. Acad. Sci.* – 1982. – Vol. 38. – P.3-21.
35. *Kizer J.R., Arnett D.K., Bella J.N., et al.* Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P.1182-1188.
36. *Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 114. – P.345-352.
37. *Krumholz H.M., Larson M., Levy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. №4. – P. 879-884.
38. *Leese P.J., Viera A.J., Hinderliter A.L., Stearns S.C.* Cost-effectiveness of electrocardiography vs. electrocardiography plus limited echocardiography to diagnose LVH in young, newly identified, hypertensives // *Am J Hypertens.* – 2010. – Vol. 23. – P.592-598.
39. *Levy D.* Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study // *Drugs.* – 1988. – Vol. 56 (Suppl. 5). – P.1-5.
40. *Levy D., Garrison R.J., Savage D.D.* Prognostic implications of Echocardiographically determined Left Ventricular Mass in the Framingham Heart Study // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. – P.1561-1566.
41. *Levy D., Svage D., Garrison R., et al.* Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (The Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiology.* – 1987. – Vol. 59. – P.956-960.
42. *Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. №9859. – P.2224-2260.
43. *Lorber R., Gidding S.S., Daviglu M.L., et al.* Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: The CARDIA Study // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P.955-960.
44. *Nunez E., Arnett D.K., Benjamin E.J., Liebson P.R.* Optimal threshold value for left ventricular hypertrophy in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities study//*Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P.58-63.
45. *Olsen M.H., et al.* A blood pressure independent association between glomerular albumin leakage and electrocardiographic left ventricular hypertrophy. The LIFE study// *J Hum Hypertens.* – 2002. – Vol. 16. №8. – P.591-595.
46. *Olutade B.O., Gbadelo T.D., Porter V.D.* Racial differences in ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular geometry//*Am J Med Sci.* – 1998. – Vol. 315. – P.101-109.
47. *Park C.M., March K., Ghosh A.K., et al.* Left-Ventricular Structure in the Southall and Brent REvisited (SABRE) Study: Explaining Ethnic Differences // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61. №5. – P.1014-1020.
48. *Park S.H., Shub C., Nobrega T.P., et al.* Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1996. – Vol. 9. – P.119-128.
49. *Patel D.A., Li S., Chen W., Srinivasan S.R., et al.* G-6A polymorphism of the angiotensinogen gene and its association with left ventricular mass in asymptomatic young adults from a biethnic community: the Bogalusa Heart Study // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. №11. – P.1437-1441.
50. *Rautaharju P.M., Zhou S.H., Calhoun H.P.* Ethnic differences in ECG amplitudes in North American white, black, and Hispanic men and women. Effect of obesity and age // *J Electrocardiol.* – 1994. – Vol. 27 (Suppl). – P.20-31.
51. *Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al.* Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension// *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P.580-586.
52. *Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C., et al.* Familial predisposition of left ventricular hypertrophy // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P.1685-1691.
53. *Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R., et al.* Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P.2225-2260.
54. *Spencer C.G., Beevers D.G., Lip G.Y.* Ethnic differences in left ventricular size and the prevalence of left ventricular hypertrophy among hypertensive patients vary with electrocardiographic criteria // *J Hum Hypertens.* – 2004. – Vol. 18. №9. – P.631-636.
55. *Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B.* Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P.334-341.
56. *Verdecchia P., Carini G., Circo A., et al.* Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study; MAVI (MASSA Ventricolare sinistra nell'Ipertensione) Study Group // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. №7. – P.1829-1835.
57. *Verhaaren H.A., Schieken R.M., Mosteller M., et al.* Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia Twin Study) // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P.661-668.
58. *Wang Shu-xia, Xue Hao, Zou Yu-bao, et al.* Prevalence and risk factors for left ventricular geometric abnormality in patients with hypertension among Han Chinese // *Chin Med J.* – 2012. – Vol. 125. №1. – P.21-26.

#### Информация об авторах:

Марханова Елена Сергеевна – аспирант кафедры, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: emarkhanova@mail.ru

#### Information about the authors:

Markhanova Elena Sergeevna – graduate student, 1, Krasnogo Vosstania st., Irkutsk, Russia, 664003, ISMU, department of hospital therapy, tel. (3952) 407926, e-mail: emarkhanova@mail.ru

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА***Наталья Валерьевна Филиппова, Юлия Борисовна Барыльник*

(Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ректор – д.м.н., проф. В.М. Протопопов, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, зав. – д.м.н. Ю.Б. Барыльник)

**Резюме.** Нейрохимические теории этиопатогенеза расстройств аутистического спектра ориентированы главным образом на функцию серотонинергической, дофаминергической и опиатной систем мозга. Результаты целого ряда биологических исследований дали основание предполагать, что функция этих систем при расстройствах аутистического спектра повышена. Считают, что с гиперфункцией этих систем могут быть связаны многие клинические проявления заболевания (аутизм, стереотипии и др.). О правомерности таких предположений свидетельствует успешное применение во многих случаях ингибиторов обратного захвата серотонина и дофамина и блокаторов опиатных рецепторов.

**Ключевые слова:** расстройства аутистического спектра, нейрохимические нарушения, серотонин, дофамин, норадреналин, ГАМК, опиоиды.

**NEUROCHEMICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS***N.V. Filippova, J.B. Baryl'nik*

(Saratov State Medical University, Russia)

**Summary.** The neurochemical theory of etiology and pathogenesis of autism spectrum disorders are focused primarily on the function of the serotonergic, dopaminergic and opioid systems in the brain. The results of a number of biological studies gave reason to believe that the function of these systems in autism spectrum disorders increased. It is believed that many of the clinical manifestations of the disease (autism, stereotypes, etc.) can be associated with hyperfunction of these systems. The successful application in many cases of selective serotonin reuptake inhibitors, dopamine and opiate receptors blockers shows the validity of these assumptions.

**Key words:** autism spectrum disorders, neurochemical dysfunction, serotonin, dopamine, norepinephrine, GABA, opioids.

Различные нейрохимические системы (глутаматергическая, ГАМКергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и т.д.) играют важную роль в деятельности и созревании центральной нервной системы. Особенно важным для понимания функционирования мозга в норме и патологии является факт взаимодействия этих систем на рецепторном уровне в процессе развития ЦНС. Это делает необходимым уточнение и, возможно, пересмотр существующих гипотез патогенеза нервно-психических заболеваний у детей, в частности, аутизма [1-3]. Большинство этих гипотез предполагают относительную дискретность нейрохимических систем, тогда как формирование ЦНС, созревание и развитие структур мозга, высшей нервной и психической деятельности в процессе роста ребенка основано на тесном взаимодействии нейромедиаторных систем и их нейротрансмиттеров в онтогенезе. Известно, что нейромедиаторы, особенно моноаминергические, выполняют ключевую нейротрофическую функцию в ЦНС в периоды как эмбрионального, так и постнатального развития, причем эта функция опережает нейротрансмиттерную функцию в ранние периоды развития ребенка. Дисбаланс в содержании нейротрансмиттеров способен, таким образом, нарушить не только функционирование каждой отдельно взятой системы, но и взаимодействие систем при развитии и созревании ЦНС.

Большинство исследований нейрохимической дисфункции при аутистических расстройствах выявляют повышенный уровень серотонина. Серотонин – критический регулятор основных процессов в развитии нейронов и нейроглии в мозге млекопитающих: клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и синаптогенеза [40]. Кроме того, серотонин вовлечен в процессы синаптического прунинга и созревания ряда структур головного мозга (префронтального кортекса, некоторых отделов лимбической системы), причем эта роль предшествует роли серотонина как нейротрансмиттера [45]. В качестве нейротрансмиттера серотонин регулирует чувство голода, температуру тела, болевую чувствительность, а также модулирует настроение, воз-

буждение, сексуальное поведение и выделение ряда гормонов.

Многочисленные исследования отмечают высокий уровень серотонина в крови 1/3-1/4 аутичных детей [12,14,16]. Однако до настоящего времени окончательно не установлено, означает ли высокий уровень серотонина в крови такой же высокий уровень серотонина в мозге. Аутизм сопровождается аномалиями как в периферической, так и в центральной серотониновых системах [5]. По мнению ряда авторов, дефицит серотонина в центральной нервной системе ассоциируется с такими проявлениями аутизма, как аффективные нарушения и повышенная агрессия [42].

Однако повышение уровня серотонина не является специфическим исключительно для аутизма и было обнаружено также и при некоторых других нервно-психических расстройствах, таких как шизофрения и умственная отсталость [12]. Более того, несмотря на подтверждение гиперсеротонемии в большинстве исследований, Héroult и соавт. [24] поставили под сомнение понятие повышенной передачи серотонина, поскольку проведенное ими исследование выявило снижение уровня серотонина в цельной крови у детей-аутистов. Кроме того, эти же исследователи отметили повышение концентрации в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) при аутистических расстройствах по сравнению с группой контроля [24], в то время как другое исследование показало, что нет практически никакой разницы в содержании 5-HIAA в цереброспинальной жидкости у страдающих аутизмом и психически здоровых лиц [37].

Было выдвинуто предположение о том, что соотношении 5-HIAA и гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости отражает функциональные компетенции при расстройствах аутистического спектра [48]. R.D. Todd и R.D. Ciaramello [46] предположили, что аутичные дети могут иметь аутоиммунные дисфункции, влияющие на серотониновые рецепторы мозга, так как в проведенном ими исследовании 7 из 13 детей, страдающих аутизмом, в отличие от группы контроля,

имели в спинномозговой жидкости антитела, направленные против 5-HT-рецепторов мозга. Тем не менее, в ряде других исследований не было выявлено различий в ингибировании 5-HT1A и 5-HT2 рецепторов в тканях мозга у страдающих аутизмом и психически здоровых детей [15].

Хотя проводимые в последние годы исследования дают несколько противоречивые результаты, тем не менее, можно говорить о том, что при расстройствах аутистического спектра ведущее место в нейрохимической патологии принадлежит серотонинергической дисфункции. Дальнейшие доказательства причастности серотонина к патогенезу аутистических расстройств были получены при проведении клинических фармакологических испытаний. Назначение фенфлурамина, увеличивающего выброс серотонина и параллельно блокирующего его обратный захват, клинически вызвало улучшение у 1/3 пациентов с аутистическим расстройством [6]. Рисперидон, блокатор серотониновых и дофаминовых рецепторов, также оказался эффективен в облегчении поведенческих симптомов аутизма, в том числе самоповреждений [6].

Синтез серотонина в мозге зависит от поглощения его предшественника триптофана (Trp) и коррелирует с плазменным соотношением триптофана и больших нейтральных аминокислот (LNAA), которые конкурируют за ту же транспортную систему в мозге. При исследовании уровня триптофана как основного компонента серотонина в сыворотке крови аутистов была обнаружена его низкая концентрация по сравнению с другими большими нейтральными аминокислотами, что предполагает уменьшение синтеза серотонина в мозге [17]. Недавние исследования показали, что источник триптофана усугубляет клинические симптомы аутизма у большинства пациентов [33]. Напротив, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, повышающих центральную серотонинергическую передачу, – флуоксетина [13] и кломипрамина [22] – привело к благоприятным результатам в отношении стереотипного и импульсивного поведения.

В современной литературе появляется все больше исследований, касающихся изучения биохимических отклонений путем измерения уровня мочевых нейротрансмиттеров при расстройствах аутистического спектра. Большинство исследователей в качестве основного мочевого нейромедиатора при аутизме выделяют серотонин мочи. Отмечается также взаимосвязь отклонений в уровне мочевого серотонина с иммунологическими нарушениями. Недавнее исследование показало увеличение количества тучных клеток наряду с повышенным уровнем серотонина в моче при расстройствах аутистического спектра [8]. Некоторые продукты питания, стресс или вирусные инфекции могут стимулировать выработку тучных клеток в кишечнике и мозге на ранних этапах развития организма. Локализованные и системные иммунные активации могут, в свою очередь, привести к повышению уровня цитокинов и высвобождению серотонина из тучных клеток и, как следствие, нарушение целостности слизистой оболочки кишечника и гематоэнцефалического барьера вызывает изменение нейрональной активности [8]. Нарушение защитных функций гематоэнцефалического барьера позволяет патогенным веществам проникать в мозг и способствует развитию нейровоспаления. Аномалии нейротрансмиттеров ЦНС могут возникнуть в результате нейровоспаления и привести к развитию поведенческих изменений, характерных для расстройств аутистического спектра.

Катехоламинами (дофамин, норадреналин и адреналин) играют роль медиаторов и модуляторов как нервной, так и гуморальной регуляции. Дофамин стимулирует внимание, память и эмоциональное вознаграждение при питании и игре. Норадреналиновая система контролирует внимание, запоминание, мобилизацию интеллектуальной и эмоциональной деятельности, мотивированное поведение, образное мышление [4,28].

Нарушения дофаминергической и норадренергической систем ЦНС отмечаются некоторыми исследователями при аутизме и СДВГ [19,27,42].

Тем не менее, результаты обнаружения метаболитов адреналина и норадреналина по сравнению с продуктами распада серотонина в моче оказались гораздо менее информативными, и, в отличие от плазмы, в тромбоцитах не было зарегистрировано повышения концентрации норадреналина и адреналина при аутистических расстройствах [12]. Аналогично, в плазме крови аутичных пациентов было обнаружено повышение уровня дофамина, однако в тромбоцитах это уровень не был существенно выше [25]. Результаты исследования содержания гомованилиновой кислоты (конечного продукта распада катехоламинов) в плазме крови и моче также оказались неубедительными, так как данные показатели у аутичных пациентов находились в диапазоне от нормальных до несколько повышенных значений [37].

Другим доказательством дисфункции дофаминергической системы при расстройствах аутистического спектра является замедление или задержка выделения гормона роста при назначении леводопы [18,43], что указывает на снижение центральной передачи дофамина.

При исследовании уровня моноаминов плазмы крови при аутистических расстройствах Martineau, J. и соавт. [30] обнаружили значительные возрастные колебания уровней дофамина, гомованилиновой кислоты, 3-метилтриптамина, норадреналина, адреналина и серотонина. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что аутизм может характеризоваться нарушением созревания моноаминергических систем. В ряде исследований проводилось изучение ключевых ферментов метаболизма моноаминов, однако значимых результатов пока не получено [12].

Существуют и другие гипотезы нейромедиаторных изменений при расстройствах аутистического спектра. Cohen I.L. и соавт. [11] предположили, что ГАМК может выступать посредником формирования социального поведения у лиц, страдающих аутизмом. Это может быть подтверждено, в частности, дисфункцией ГАМКергической передачи в клетках Пуркинье мозжечка, что было неоднократно доказано при изучении структурных и функциональных дисфункций мозга при расстройствах аутистического спектра [11,20,47].

Результаты некоторых исследований показали, что повышение уровня глутамата периферической крови при аутизме также может быть результатом нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [36,47]. Повышенные уровни глутамата плазмы при аутистических расстройствах обусловлено снижением активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), ограничивающего его продукцию [44,47]. Снижение уровня GAD может быть связано с аутоантителами, специфичными для GAD, которые были обнаружены при различных неврологических расстройствах [29]. Эти антитела атакуют собственные клетки организма, тканей и / или органов, вызывая воспаление и повреждение тканей. Поскольку GAD преобразует глутамат в гаммааминомасляную кислоту (ГАМК), снижение уровня содержания этого фермента вызовет последующий рост уровня глутамата [47]. Высокий уровень глутамата является эксайтотоксичным, и может привести к нейродегенерации и когнитивной дисфункции [23].

Повышение уровня глутамата плазмы и аспарагиновой кислоты наряду с таурином, фенилаланином, аспарагином, тирозином, аланином и лизином при аутистических расстройствах обнаружили также H. Moreno-Fuenmayor и соавт. [36]. По мнению авторов, этот аминокислотный дисбаланс может быть вызван опосредованными иммунными реакциями, витаминной недостаточностью, изменениями нейромедиаторного транспорта или метаболическими расстройствами.

Доклинические исследования на животных показывают, что социальная отгороженность, являющаяся одним из наиболее значимых нарушений функционирования



ния при аутистических расстройствах, опосредованно, и, по крайней мере, частично, связана с дисбалансом серотонина, мелатонина и опиоидов [9]. Некоторые авторы указывают на повышение концентрации опиоидных пептидов в плазме крови и спинномозговой жидкости при расстройствах аутистического спектра, позволяющее предположить, что гиперактивность опиоидных систем мозга может лежать в основе таких симптомов аутизма, как отсутствие социализации и снижение болевой чувствительности [21]. Эта теория стала толчком для фармакологических испытаний блокаторов опиоидных рецепторов при аутистических расстройствах. Краткосрочное назначение налтрексона приводило к уменьшению выраженности проявлений гиперактивности, стереотипий и социальной изоляции, в то время как совместное назначение налтрексона и налоксона уменьшало интенсивность самоповреждающего поведения [7,9].

Известно, что окситоцин, наряду с опиоидами, участвует в формировании и поддержании социальных связей. Две независимые группы исследователей предположили, что дефицит социальных взаимодействий при аутизме может быть опосредован гиперактивностью окситоцина [34] или его недостаточной продукцией [39]. В соответствии с гипотезой гипофункции, С. Modahl и соавт. [35] обнаружили, что аутичные дети имеют значительно более низкие плазменные концентрации окситоцина, чем психически здоровые дети, и, кроме того, у них не происходит нормального увеличения секреции окситоцина с возрастом.

Данные относительно нейроэндокринной патологии при аутистических расстройствах довольно неубеди-

тельны. Отмечены единичные случаи улучшения после терапии триптофаном (ТЗ) [12]. I. Nig и соавт. [38] обнаружили незначительные изменения в циркадных ритмах тиреотропного гормона и аномальный циркадный ритм мелатонина у страдающих тяжелыми аутистическими расстройствами подростков. Несмотря на нормальные базальные уровни гормонов, у страдающих аутизмом детей было отмечено замедление или задержка выделения гормона роста в ответ на назначение леводопы [18,43], снижение продукции пролактина при приеме фенфлурамина [31,32] и высокий уровень кортизола, не снижающийся после назначения дексаметазона [26]. R.S. Chamberlain и В.Н. Herman [9] предложили каскадную модель биохимических дисфункций при аутизме, начинающуюся с гиперсекреции шишковидной железой мелатонина, в дополнение к системе серотонинового дисбаланса.

В заключение нужно отметить, что изучение динамики содержания серотонина при аутистических расстройствах необходимо, так как созревание префронтального кортекса, отделов лимбической системы, мозолистого тела и других структур ЦНС продолжается в течение длительного периода – вплоть до 25 лет. По данным А.С. Гориной и соавт. [1-3] при аутизме нарушена возрастная динамика моноаминергических нейромедиаторов серотонина, дофамина и норадреналина, особенно в 1 и 5 лет: понижение серотонина (в 4,9-1,2 раза), дофамина (в 2,8 раза) и норадреналина (в 1,2-1,4 раза). Эти нарушения совпадают с критическими периодами формирования и созревания различных структур головного мозга, что может приводить к проявлению симптомов аутизма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Катехоламины и их метаболиты у детей с синдромом Каннера // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 100. №1. – С.73-76.
2. Горина А.С., Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Михнович В.И. Состояние обмена катехоламинов у детей с синдромом Аспергера // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.18-20.
3. Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Возрастная динамика моноаминоэргических нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости при аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117. №2. – С.34-37.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника: Лекция // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48. Вып. 1. – С.45-67.
5. Adamsen D., Meili D., Blau N., et al. Autism associated with low 5-hydroxyindolacetic acid in CSF and the heterozygous SLC6A4 gene Gly56Ala plus 5-HTTLPR L/L promoter variants. // Molecular Genetics and Metabolism. – 2011. – Vol. 102. №3. – P.368-373.
6. Aman M.G., Kern R.A. Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1989. – Vol. 28. – P.549-565.
7. Campbell M. Drug treatment of infantile autism: the past decade // Psychopharmacology: the third generation of progress / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.1225-1231.
8. Castellani M.L., Conti C.M., Kempuraj D.J., et al. Autism and immunity: revisited study // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2009. – Vol. 22. №1. – P.15-19.
9. Chamberlain R.S., Herman B.H. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 28. – P.773-793.
10. Cohen I.L., Sudhalter V., Pfadt A., et al. Why are autism and the Fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues // Am. J. Hum. Genet. – 1991. – Vol. 48. – P.195-202.
11. Cohen D., Pichard N., Tordjman S., et al. Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification // J. of Autism and Developm. Disord. – 2005. – Vol. 35. – P.103-116.
12. Cook E.H. Autism: review of neurochemical investigation // Synapse. – 1990. – Vol. 6. – P.292-308.
13. Cook E.H. Jr., Rowlett R., Jaselskis C., Leventhal B.L. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1992. – Vol. 31. №4. – P.739-745.
14. Cook E.H., Arora R.C., Anderson J.M., et al. Platelet serotonin studies in familial hyperserotonemia of autism // Life Sciences. – 1993. – Vol. 52. – P.2005-2015.
15. Cook E.H. Jr., Perry B.D., Dawson G., et al. Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects // J. Autism. Dev. Disord. – 1993. – Vol. 23. №1. – P.67-78.
16. Cook E.H., Leventhal B.L. The serotonin system in autism // Current Opinion in Pediatrics. – 1996. – Vol. 8. – P.348-354.
17. D'Eufemia P., Finocchiaro R., Celli M., et al. Low serum triptophan to large neural amino acids ratio in idiopathic infantile autism // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 1995. – Vol. 49. – P.288-292.
18. Deutsch S.I., Campbell M., Sachar E.J., et al. Plasma growth hormone response to L-DOPA in infantile autism // J. Autism. Dev. Disord. – 1985. – Vol. 15. – P.205-212.
19. El-Ansary A.K., Bacha A.B., Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia // Clinical Biochemistry. – 2011. – Vol. 44. №13. – P.1116-1120.
20. Fatemi S.H., Halt A.R., Stry J.M., et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices // Biological Psychiatry. – 2002. – Vol. 52. – P.805-810.
21. Gillberg C., Terenius L., Linnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis // Arch. Gen. Psychiatry. – 1985. – Vol. 42. – P.780-783.
22. Gordon C.T., State R.C., Nelson J.E., et al. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P.441-447.
23. Ha J.S., Leem C.S., Maeng J.S., et al. Chronic glutamate toxicity in mouse cortical neuron culture // Brain Research. – 2009. – Vol. 1273. – P.138-143.

24. Héroult J., Petit E., Martineau J., et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 65. №1. – P.33-43.

25. Israngkun P.P., Newman H.A., Patel S.T., et al. Potential biochemical markers for infantile autism // *Neurochem. Pathol.* – 1986. – Vol. 5. №1. – P.51-70.

26. Jensen J.B., Realmuto G.M., Garfinkel B.D. The dexamethasone suppression test in infantile autism // *J. Am. Acad. Child. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 24. – P.263-265.

27. Johansson J., Landgren M., Fernell E., et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study // *Behavioral and Brain Functions.* – 2011. – Vol. 24. №7. – P.40.

28. Liu X., Piao F., Li Y. Protective effect of taurine on the decreased biogenic amine neurotransmitter levels in the brain of mice exposed to arsenic // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* – 2013. – Vol. 776. – P.277-287.

29. Manto M.U., Deare M.A., Aguera M., et al. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases // *Annals of Neurology.* – 2007. – Vol. 61. №6. – P.544-551.

30. Martineau J., Barthélémy C., Jouve J., et al. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. – Vol. 34. №7. – P.593-603.

31. McBride P.A., Anderson G.M., Mann J.J. Serotonin-mediated responses in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – P.183.

32. McBride P.A., Anderson G.M., Hertzog M.E., et al. Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P.205-212.

33. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 53. №11. – P.993-1000.

34. Modahl C., Fein D., Waterhouse L., Newton N. Does oxytocin mediate social deficits in autism? // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22. №3. – P.449-451.

35. Modahl C., Green L., Fein D., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. №4. – P.270-277.

36. Moreno-Fuenmayor H., Borjas I., Arrieta A., et al. Plasma excitatory amino acids in autism // *Invest. Clin.* – 1996. – Vol. 37. – P.113-128.

37. Narayan M., Srinath S., Anderson G.M., Meundi D.B. Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 33. – P.30-35.

38. Nir I., Meir D., Zilber N., et al. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin and cortisol levels in serum of young adults with autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25. №6. – P.641-654.

39. Panksepp J. Commentary on the possible role of oxytocin in autism // *J. Autism Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №3. – P.567-569.

40. Polleux F., Lauder J.M. Toward a developmental neurobiology of autism // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 10. №4. – P.303-317.

41. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays.* – 2006. – Vol. 28. №5. – P.495-503.

42. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism // *Medical Hypotheses.* – 2007. – Vol. 68. №1. – P.46-60.

43. Realmuto G.M., Jensen J.B., Reeve E., Garfinkel B.D. Growth hormone response in autistic children to DA and NE agonists // *Proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – Los Angeles (CA): American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1986. – P.35.

44. Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura K., et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30. – P.1472-1477.

45. Sodhi M.S.K., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 59. – P.111-174.

46. Todd R.D., Ciaranello R.D. Demonstration of inter- and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1985. – Vol. 82. – P.612-616.

47. Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: Pathophysiological implications // *Acta Neuropathology.* – 2007. – Vol. 113. – P.559-568.

48. Young J.G., Leven L.I., Newcorn J.H., Knott P.J. Genetic and neurobiological approaches to the pathophysiology of autism and the pervasive developmental disorders // *Psychopharmacology: the third generation of progress.* / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.825-836.

## REFERENCES

1. Gorina A.S., Kolesnichenko L.S. Catecholamines and their metabolites in children with Kanner syndrome // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2011. – Vol. 100. №1. – P.73-76. (in Russian)

2. Gorina A.S., Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I., Michnovich V.I. Metabolism of catecholamines in children with Asperger syndrome // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2010. – Vol. 99. №8. – P.18-20. (in Russian)

3. Gorina A.S., Goetze S., Kolesnichenko L.S. Age dynamics of monoaminergic neurotransmitters in cerebrospinal fluid in autism, attention deficit and hyperactivity disorder and their comorbidity // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2013. – Vol. 117. №2. – P.34-37. (in Russian)

4. Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I. Catecholamines: biochemistry, pharmacology, physiology, clinical features: Lecture // *Voprosy Medicinskoy Khimii.* – 2002. – Vol. 48. №1. – P.45-67. (in Russian)

5. Adamsen D., Meili D., Blau N., et al. Autism associated with low 5-hydroxyindoleacetic acid in CSF and the heterozygous SLC6A4 gene Gly56Ala plus 5-HTTLPR L/L promoter variants. // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2011. – Vol. 102. №3. – P.368-373.

6. Aman M.G., Kern R.A. Review of fenfluramine in the treatment of the developmental disabilities // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 28. – P.549-565.

7. Campbell M. Drug treatment of infantile autism: the past decade // *Psychopharmacology: the third generation of progress* / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.1225-1231.

8. Castellani M.L., Conti C.M., Kempuraj D.J., et al. Autism and immunity: revisited study // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* – 2009. – Vol. 22. №1. – P.15-19.

9. Chamberlain R.S., Herman B.H. A novel biochemical model

linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 28. – P.773-793.

10. Cohen I.L., Sudhalter V., Pfadt A., et al. Why are autism and the Fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 48. – P.195-202.

11. Cohen D., Pichard N., Tordjman S., et al. Specific genetic disorders and autism: Clinical contribution towards their identification // *J. of Autism and Developm. Disord.* – 2005. – Vol. 35. – P.103-116.

12. Cook E.H. Autism: review of neurochemical investigation // *Synapse.* – 1990. – Vol. 6. – P.292-308.

13. Cook E.H. Jr., Rowlett R., Jaselskis C., Leventhal B.L. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. №4. – P.739-745.

14. Cook E.H., Arora R.C., Anderson J.M., et al. Platelet serotonin studies in familial hyperserotonemia of autism // *Life Sciences.* – 1993. – Vol. 52. – P.2005-2015.

15. Cook E.H. Jr., Perry B.D., Dawson G., et al. Receptor inhibition by immunoglobulins: specific inhibition by autistic children, their relatives, and control subjects // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №1. – P.67-78.

16. Cook E.H., Leventhal B.L. The serotonin system in autism // *Current Opinion in Pediatrics.* – 1996. – Vol. 8. – P.348-354.

17. D'Eufemia P., Finocchiaro R., Celli M., et al. Low serum tryptophan to large neutral amino acids ratio in idiopathic infantile autism // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 1995. – Vol. 49. – P.288-292.

18. Deutsch S.I., Campbell M., Sachar E.J., et al. Plasma growth hormone response to L-DOPA in infantile autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1985. – Vol. 15. – P.205-212.

19. El-Ansary A.K., Bacha A.B., Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia // *Clinical Biochemistry*. – 2011. – Vol. 44. №13. – P.1116-1120.
20. Fatemi S.H., Halt A.R., Stry J.M., et al. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices // *Biological Psychiatry*. – 2002. – Vol. 52. – P.805-810.
21. Gillberg C., Terenius L., Linnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 42. – P.780-783.
22. Gordon C.T., State R.C., Nelson J.E., et al. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50. – P.441-447.
23. Ha J.S., Leem C.S., Maeng J.S., et al. Chronic glutamate toxicity in mouse cortical neuron culture // *Brain Research*. – 2009. – Vol. 1273. – P.138-143.
24. Héroult J., Petit E., Martineau J., et al. Serotonin and autism: biochemical and molecular biology features // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 65. №1. – P.33-43.
25. Israngkun P.P., Newman H.A., Patel S.T., et al. Potential biochemical markers for infantile autism // *Neurochem. Pathol.* – 1986. – Vol. 5. №1. – P.51-70.
26. Jensen J.B., Realmuto G.M., Garfinkel B.D. The dexamethasone suppression test in infantile autism // *J. Am. Acad. Child. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 24. – P.263-265.
27. Johansson J., Landgren M., Fernell E., et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study // *Behavioral and Brain Functions*. – 2011. – Vol. 24. №7. – P.40.
28. Liu X., Piao F., Li Y. Protective effect of taurine on the decreased biogenic amine neurotransmitter levels in the brain of mice exposed to arsenic // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 776. – P.277-287.
29. Manto M.U., Laute M.A., Aguera M., et al. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases // *Annals of Neurology*. – 2007. – Vol. 61. №6. – P.544-551.
30. Martineau J., Barthélémy C., Jouve J., et al. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 1992. – Vol. 34. №7. – P.593-603.
31. McBride P.A., Anderson G.M., Mann J.J. Serotonin-mediated responses in autism // *Biol. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 25. – P.183.
32. McBride P.A., Anderson G.M., Hertzog M.E., et al. Serotonergic responsiveness in male young adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 46. – P.205-212.
33. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53. №11. – P.993-1000.
34. Modahl C., Fein D., Waterhouse L., Newton N. Does oxytocin mediate social deficits in autism? // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22. №3. – P.449-451.
35. Modahl C., Green L., Fein D., et al. Plasma oxytocin levels in autistic children // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. №4. – P.270-277.
36. Moreno-Fuenmayor H., Borjas I., Arrieta A., et al. Plasma excitatory amino acids in autism // *Invest. Clin.* – 1996. – Vol. 37. – P.113-128.
37. Narayan M., Srinath S., Anderson G.M., Meundi D.B. Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism // *Biol. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 33. – P.30-35.
38. Nir I., Meir D., Zilber N., et al. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin and cortisol levels in serum of young adults with autism // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1995. – Vol. 25. №6. – P.641-654.
39. Panksepp J. Commentary on the possible role of oxytocin in autism // *J. Autism Dev. Disord.* – 1993. – Vol. 23. №3. – P.567-569.
40. Polleux F., Lauder J.M. Toward a developmental neurobiology of autism // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 10. №4. – P.303-317.
41. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // *Bioessays*. – 2006. – Vol. 28. №5. – P.495-503.
42. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism // *Medical Hypotheses*. – 2007. – Vol. 68. №1. – P.46-60.
43. Realmuto G.M., Jensen J.B., Reeve E., Garfinkel B.D. Growth hormone response in autistic children to DA and NE agonists // *Proceedings of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – Los Angeles (CA): American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1986. – P.35.
44. Shinohe A., Hashimoto K., Nakamura K., et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 30. – P.1472-1477.
45. Sodhi M.S.K., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2004. – Vol. 59. – P.111-174.
46. Todd R.D., Ciaranello R.D. Demonstration of inter- and intraspecies differences in serotonin binding sites by antibodies from an autistic child // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1985. – Vol. 82. – P.612-616.
47. Yip J., Soghomonian J.J., Blatt G.J. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: Pathophysiological implications // *Acta Neuropathology*. – 2007. – Vol. 113. – P.559-568.
48. Young J.G., Leven L.I., Newcorn J.H., Knott P.J. Genetic and neurobiological approaches to the pathophysiology of autism and the pervasive developmental disorders // *Psychopharmacology: the third generation of progress*. / H.Y. Meltzer, ed. – New York: Raven Press, 1987. – P.825-836.

#### Информация об авторах:

Филиппова Наталья Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры, e-mail natdoc@mail.ru;  
Барыльник Юлия Борисовна – д.м.н., заведующий кафедрой.

#### Information about the authors:

Filippova Natalia V. – MD, PhD, Assistant Professor, e-mail natdoc@mail.ru;  
Barylnik Julia B. – MD, PhD, Head of the Department.

© САФОХОНОВ Д.Т. – 2013  
УДК 616.12-008.331.1

### РОЛЬ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Довут Тахирович Сафохонов

(Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, ректор – д.м.н. У.А. Курбанов, кафедра семейной медицины №1, зав. – д.м.н. Д.А. Кадырова)

**Резюме.** В обзоре приведены литературные данные, обсуждающие степень участия среднего медперсонала в ведении больных с артериальной гипертонией. Рассмотрены вопросы раннего выявления, консультирования, обучения, коррекции поведенческих факторов риска больных со стороны медицинских сестер в рамках междисциплинарного подхода при ведении артериальной гипертонии. Обсужден вопрос о необходимости определения рас-



ширяющейся роли среднего медперсонала и внедрения доказательной сестринской практики в разрабатываемых местных программах по борьбе с гипертонией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, медицинские сестры, первичная медико-санитарная помощь.

## THE ROLE OF NURSING STAFF IN PRIMARY CARE OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*D. T. Safokhonov*

(Tajik State Medical University, Tajikistan)

**Summary.** In the review of literature discussed the nurse's/nurse practitioner's perspective and their roles in the management of patients with arterial hypertension. The problems of early detection, counseling, training, correction of behavioral risk factors of patients by nurses as a part of a multidisciplinary approach in the management of hypertension have been considered. Discussed the need to define the nurse's role and implementation of evidence-based nursing practice in local programs for control of hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, nurses, primary health care.

Растущее бремя артериальной гипертонии (АГ) как в развитых, так и в развивающихся странах привело к сдвигу в сторону первичного здравоохранения в лечении этого весьма распространенного заболевания. Проявляется все более живой интерес к роли среднего медицинского персонала – одного из самого многочисленного состава первичного звена в решении проблем хронических заболеваний, в частности гипертонии. Разные модели замещения, передачи полномочий, и дополнительных функций описаны в литературе [4,5,10,41, 42,45].

В некоторых странах специально обученные медсестры помогают врачам в назначении препаратов, консультировании, обучении, направлении больных с повышенным артериальным давлением (АД) к специалистам, и на госпитализацию [7,31,39,52,55]. Однако в большинстве стран медицинские сестры не разделяют или почти не разделяют обязанностей с врачом [6].

Эта статья представляет собой обзор публикаций о преимуществах и ограничениях расширения роли медицинских сестер в общей практике, в частности при ведении больных с АГ. Обращено внимание на следующие аспекты лечебно-диагностической и профилактической помощи больным с АГ: раннее выявление, наблюдение, оценка и управление факторами риска (ФР), обучение, поведенческое и медицинское консультирование больных, мониторинг и поддержка приверженности к лечению в связи с АГ.

Особая актуальность проблемы раннего выявления АГ была сформулирована Комитетом экспертов ВОЗ в 1992 году. В ряде публикаций подчеркивается важная роль среднего медперсонала в выявлении и распознавании АГ [16,44,47].

Как указывается в новых европейских рекомендациях ESH/ESC 2013 по лечению АГ распространенность «гипертонии белого халата» ниже при наличии поражения органов-мишеней или в тех случаях, когда проводится повторное измерение офисного АД, а также, если АД измеряет медицинская сестра или другой медицинский персонал [7].

Исследование, проведенное F.C. Colóximo и соавт. (2012), подчеркивает важность деятельности медсестер не только для улучшения контроля артериального давления (АД), но и для смягчения эффекта «гипертонии белого халата» [24]. С. Chris (2012) установил, что АД, измеренное медсестрами, на 7,0/3,8 мм рт.ст. ниже, чем у врачей, что потребует осторожной интерпретации в принятии клинических решений в связи с потенциально большим эффектом «гипертонии белого халата» [23]. Еще раньше к такому же выводу пришли A. La Batière-Alanore и соавт. (2000), обнаружив большие различия между АД, измеренного врачами и медсестрами, и было предложено не принимать скороспешных решений на основе АД, измеренного во время первой встречи с пациентом [40]. D.P. Veerman и соавт. (1993) предлагают, что медицинские сестры, а не врачи должны регулярно измерять АД, хотя результаты этих измерений не являются клинически значимыми для мониторинга [56].

Важную роль в достижении целевого уровня АД играют домашние визиты медицинских сестер [29,32,52]. В частности, вызывает интерес исследование, проведенное G.M. Guerra-Riccio и соавт. (2004). 100 пациентов с АГ были рандомизированы и распределены на две группы: группу А (n=48), которую медсестры посещали каждые 15 дней (12 посещений в общей сложности), и группу В (n=52) медсестры посещали каждые 90 дней (2 посещения в общей сложности). Кроме этого, все пациенты посещали врачей каждые 3 месяца. В момент рандомизации показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группе А были 191±5 и 122±3 мм рт.ст. и 186±3 и 117±4 мм рт.ст. в группе В соответственно. Схема антигипертензивной терапии (АГТ) была одинаковой в обеих группах. Снижение САД на 90-й день было статистически больше в группе А (-35±5 мм), чем в группе В (-27±5 мм) (p<0,05). Разница была еще больше на конец исследования: -36±6 мм рт.ст. и -17±4 мм рт.ст., для группы А и В, соответственно (p<0,05). Аналогичные результаты снижения ДАД были получены через 90 и 180 дней. Снижение эффекта «гипертонии белого халата» за период исследования было значительно больше в группе А, чем в группе В: для САД (-13±4 мм рт.ст. против -3±4 мм рт.ст.) и ДАД (-11±3 мм рт.ст. против -4±3 мм рт.ст.) [32].

Двести пациентов были отобраны (102 в группу интенсивного сестринского ухода) для исследования K. Ulm (2010). САД снизилось с 134,4±14,0 до 126,3±10,4 мм рт.ст. в группе интенсивного ухода и от 132,4±13,5 до 128,2±13,0 мм рт.ст. в группе традиционного лечения (p=0,332). Снижение систолического АД было значительно больше в группе интенсивного ухода (7,6 против 3,3 мм рт.ст. в группе традиционного лечения, p=0,036). Похожие результаты были получены и для ДАД и дневного и ночного измерений АД [55].

Большинство аспектов снижения риска гипертонии, не требуют осмотра врача, и АД может быть измерено в домашних условиях. Таким образом, большая часть ухода по гипертонии может быть достигнута за пределами медицинских организаций с участием медсестер.

Учитывая большую распространенность АГ и трудности достижения адекватного контроля АД с использованием традиционных моделей оказания помощи, последнее время тестируются новые технологии телемедицины или удаленный мониторинг в домашних условиях для улучшения амбулаторной медицинской помощи. Телефонные контакты эффективны для коррекции поведения пациента и имеют дополнительные потенциальные преимущества, по сравнению с личными контактами [30], а именно: (I) охват большего количества пациентов, (II) малые или нулевые потери рабочего времени, (III) более частые контакты, а следовательно, большая вероятность своевременного решения проблем пациента, индивидуализации лечения и, в конечном счете, улучшения приверженности к нему. В ряде исследований, опубликованных с 2005 по 2013

г., целевые значения АД чаще достигались тогда, когда перечень мероприятий включал участие медицинских сестер в наблюдениях за больными по телефону [12,13,14,15,33,38,49]. Тем не менее, важно подчеркнуть, что эти новые модели организации лечебной помощи не заменяют посещения врача. Они служат потенциально полезным дополнением в процессе создания качественного взаимодействия между пациентом и работниками системы здравоохранения.

W.H.S. Hong (2010), анализируя 70 проведенных исследований, касающихся обслуживания больных с АГ в учреждениях первичной медицинской помощи, в 39 случаях установил использования практики доказательной сестринской помощи и сестринского процесса [34].

Вклад медицинских сестер может быть особенно важным для внедрения изменений в образ жизни, приверженность к которым на протяжении длительного времени крайне низка.

Е. Drevenhorn (2007) указывает на позитивные изменения показателей АД, уровня липидов и физической активности после реализации специальной программы оказания помощи пожилым больным с АГ со стороны медсестер. После специального обучения проводимые консультации медсестер приобрели более четкую структуру [26]. S. Tonstad (2007) в своей работе указывает, что хотя сестринские консультации непосредственно не снижали АД, однако отмечено уменьшение метаболических ФР (ожирение, содержание триглицеридов в крови) после таких консультаций [53].

Результаты исследования А.К. Chang (2012) свидетельствуют о том, что у корейских пациентов с АГ расширенные мероприятия, проводимые под руководством медсестер, более эффективны, чем стандартное лечение в улучшении метаболических ФР [21]. X.Ch. Red и соавт. (2009), оценивая эффективность сестринских вмешательств при ведении 102 случаев АГ у пожилых, отметили, что у пациентов соблюдение диеты, достаточной физической нагрузки, контроля веса, режима лечения, а также уровень осведомленности о своем заболевании значительно улучшились по сравнению с до вмешательства [48].

Н.С. Ellenbecker и соавт. (2004) сообщают, что медсестры, обследовав в общей сложности 1467 пациентов пожилого возраста с АГ, выявили, что многие из них принимают более пяти лекарственных препаратов. В большинстве случаев пациенты отклонялись от предписанного режима лечения. Результаты также показывают, что пациенты часто испытывали побочные эффекты лекарств [27].

Медсестры имеют все возможности для эффективного использования устойчивых стратегий улучшения приверженности, тем самым уменьшая глобальное бремя гипертонии. В ряде работ подчеркивается эффективность консультаций, предоставляемых фармацевтами и медсестрами, на адекватность лечения и улучшение приверженности к АГТ [28,37,50,61]. В своей работе J. Jayasinghe (2009) исследует динамику, методов оценки и мониторинга приверженности и улучшения соблюдения АГТ после вмешательства медсестер [36].

Бригадные подходы представляют собой важный потенциал эффективного ведения заболевания и улучшения АГТ, по сравнению с ведением больного только врачом. В проведенном мета-анализе 37 сравнительных исследований бригадной и стандартной организации помощи J.M. Walsh (2006) показал, что САД снижается дополнительно примерно на 10 мм рт.ст. (медиана), а частота контроля АД увеличивается на 22% [58]. Установлено, что мультидисциплинарный подход становится эффективнее стандартной помощи, если к нему привлечены медицинские сестры и/или работники аптек, либо в самом лечебном учреждении, либо на обслуживаемой территории [18,19,20,28,30]. Положительное влияние участия фармацевтов и медицинских сестер в ведении АГ было достигнуто в том случае, если в их задачи входило обучение больных, поведенческое и ме-

дицинское консультирование, оценка приверженности лечению, а у фармацевтов – взаимодействие с врачами по вопросам терапии, соответствующей рекомендациям [20,28,30].

Исследование, проведенное D. Litaker (2003), демонстрирует экономическую ценность командного подхода к лечению хронических заболеваний в улучшении и клинических исходов при скромных дополнительных расходах [43].

Результаты других исследований позволяют предположить, что сестринские вмешательства для выявления бессимптомной АГ, скрининга АД могут быть экономически эффективным способом обслуживания больных [25,54].

Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС). Экспресс-оценка уровня риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) может проводиться не только врачом, но и медицинской сестрой с использованием европейской системы стратификации SCORE [3]. Ряд исследователей признают компетенцию медсестер, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, в рамках совместной работы в оценке и управлении рисками ССО у больных с АГ [22,33,51,57].

Передовые достижения медицины и все усилия врачебного персонала окажутся недостаточными, если не внедрять современные обучающие программы для пациентов, основанные на профессиональных инновационных технологиях сестринского дела. В течение длительного времени вопросами обучения пациентов занимались только врачи, вместе с тем профессиональная компетентность медицинских сестер позволяет привлечь их к организации и проведению занятий с пациентами. Г.М. Злобина и соавт. (2010) указывают на успешное использование инновационной модели сестринского дела «врач – менеджер сестринского дела – пациент» при оказании образовательной услуги пациентам, которое позволяет позитивно влиять на качество жизни больных, формировать их валеологическое мышление. Вместе с тем имеется ряд нерешенных проблем, таких как нормативно-правовое и научно-методическое обеспечение «школ здоровья для пациентов» с определением ведущей роли специалистов сестринского дела в организации и управлении профилактической помощью населению; разработка стандартов и индикаторов качества сестринской помощи при оказании образовательных услуг населению [1].

V.L. Carter предлагает модель, в которой команда состояла бы из врача, ответственного за диагностику и выявления ФР, АКС и ПОМ, специально обученных медицинских сестер для тщательного динамического наблюдения за больным, и работников аптек, которые имеют дело с назначениями врачей и часто непосредственно сталкиваются с проблемами пациентов и отвечают на их вопросы [20]. Медсестра, имеющая опыт в области обслуживания больных с АГ, обеспечит обучение и консультирование пациентов, особенно тех, кто достиг и сохраняет контроль АД. Фармацевт в аптеке может помочь в титровании лекарств, а также консультировать пациентов по правильному использованию, хранению лекарств и предупреждению возможных побочных реакций, которые могут возникнуть в ходе АГТ.

Наряду с этим P. Oakeshott (2003), K. Bonsall (2008), признавая передовую роль медсестер в различных аспектах общественного здравоохранения, подчеркивают необходимость продолжения рандомизированных клинических исследований, чтобы убедиться в преимуществах, эффективности и рентабельности сестринского вмешательства в улучшении контроля АД, и не ис-



ключают неоднозначные отношения врачей и общества к расширяющейся роли медицинской сестры.

Для успешной первичной и вторичной профилактики АГ, помимо специального обучения медсестер, требуются специальные программы, адаптированные к местным условиям и доступные для всех специалистов общей практики и пациентов высокого риска [8,17,59,60].

Таким образом, в выполнении ряда задач оздоровления и укрепления здоровья, особенно в поддержа-

нии изменений в привычках, образе жизни больных с АГ средний медицинский персонал может играть очень важную роль и в некоторых случаях может в этом деле заменить врача. В свою очередь бригадный подход к ведению АГ в первичном звене открывает новые возможности для адекватного контроля АД, улучшения качества лечебно-профилактической помощи. Эта модель должна уменьшить затраты и неудобства, связанные с пожизненным терапевтическим вмешательством по поводу гипертензии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злобина Г.М. Опыт использования инновационной модели сестринского дела в обучении пациентов // Главная медицинская сестра. – 2010. – №2. – С.16-27.
2. Максикова Т.М. Что сделать, чтобы артериальное давление было в норме? // Альманах сестринского дела. – 2011. – Т. 4. №3-4. – С.33-37.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-26.
4. Новокрещенова И.Г., Чунакова В.В. Роль сестринского персонала в системе оказания качественной медико-социальной помощи пожилым // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.887-891.
5. Попельничева А.Э., Калягин А.Н., Родилов М.В., Лебедева П.В. Артериальная гипертензия в остром периоде ишемического инсульта: нерешенные вопросы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №3. Ч. 2. – С.189-193.
6. Пулькина В.П. Роль и эффективность работы медицинских сестер общей практики в реабилитации больных гипертонической болезнью в условиях АТПК // Главная медицинская сестра. – 2007. – №8. – С.97-106.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.1281-1357.
8. Aminoff U.B., Kjellgren K.I. The nurse—a resource in hypertension care // J Adv Nurs. – 2001. – Vol. 35. №4. – P.582-589.
9. Bengtson A., Drevenhorn E. The nurse's role and skills in hypertension care: a review // Clin Nurse Spec. – 2003. – Vol. 17. №5. – P.260-268.
10. Boerma W.G.W., Fleming D.M. The role of general practice in primary health care. – Kopenhagen: WHO Regional office for Europe, 2001. – 182 p.
11. Bonsall K., Cheater M.F. What is the impact of advanced primary care nursing roles on patients, nurses and their colleagues? A literature review // Int J Nurs Stud. – 2008. – Vol. 45. №7. – P.1090-1092.
12. Bosworth H.B., Olsen M.K., Dudley T., et al. The Take Control of Your Blood Pressure (TCYB) study: study design and methodology // Contemp Clin Trials. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.33-47.
13. Bosworth H.B., Olsen M.K., Gentry P., et al. Nurse administered telephone intervention for blood pressure control: a patient-tailored multifactorial intervention // Patient Educ Couns. – 2005. – Vol. 57. №1. – P.5-14.
14. Bosworth H.B., Olsen M.K., Grubber J.M., et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151. №10. – P.687-695.
15. Bosworth H.B., Olsen M.K., McCant F., et al. Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study (HINTS): testing a multifactorial tailored behavioral/educational and a medication management intervention for blood pressure control // Am Heart J. – 2007. – Vol. 153. №6. – P.918-924.
16. Breen J. An introduction to causes, detection and management of hypertension. // Nurs Stand. – 2008. – Vol. 23. №14. – P.42-46.
17. Brennan T., Spettell C., Villagra V., et al. Disease management to promote blood pressure control among African Americans. // Popul Health Manag. – 2010. – Vol. 13. №2. – P.65-72.
18. Canzanello V.J., Jensen P.L., Schwartz L.L., et al. Improved blood pressure control with a physician-nurse team and home blood pressure measurement // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80. №1. – P.31-36.
19. Carter B. L., Rogers M., Daly J., et al. The Potency of Team-Based Care Interventions for Hypertension: A Meta-analysis // Arch Intern Med. – 2009. – Vol. 169. №19. – P.1748-1755.
20. Carter B.L., Bosworth B.H., Green B.B. The Hypertension Team: The Role of the Pharmacist, Nurse and Teamwork in Hypertension Therapy // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14. №1. – P.51-65.
21. Chang A.K., Fritschi C., Kim M.J. Nurse-led empowerment strategies for hypertensive patients with metabolic syndrome // Contemp Nurse. – 2012. – Vol. 42. №1. – P.118-128.
22. Chen E.H., Thom D.H., Hessler D.M., et al. Using the Teamlet Model to improve chronic care in an academic primary care practice // J Gen Intern Med. – 2010. – Vol. 25. Suppl. 4. – P.610-614.
23. Chris C., Isabella H., Rod T., et al. Doctors make blood pressure higher than nurses: a systematic review and meta-analysis // Prospero. – 2012. – CRD42012002677 Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42012002677](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002677) (проверено 10.10.2013).
24. Colysimo F.C., da Silva S.S., Toma Gde A., et al. Nursing actions increases the control of hypertensive patients and reduces white-coat effect // Rev Esc Enferm USP. – 2012. – Vol. 46. – P.10-15.
25. Datta S.K., Oddone E.Z., Olsen M.K., et al. Economic analysis of a tailored behavioral intervention to improve blood pressure control for primary care patients // Am Heart J. – 2010. – Vol. 160. №2. – P.257-263.
26. Drevenhorn E., Bengtson A., Allen J.K., et al. Counselling on lifestyle factors in hypertension care after training on the stages of change model // Eur J Cardiovasc Nurs. – 2007. – Vol. 6. №1. – P.46-53.
27. Ellenbecker H.C., Frazier C.S., Verney Sh. Nurses' observations and experiences of problems and adverse effects of medication management in home care // Geriatric Nursing. – 2004. – Vol. 25, Issue 3. – P.164-170.
28. Fletcher J., Hogg W., Farrell B., et al. Effect of nurse practitioner and pharmacist counseling on inappropriate medication use in family practice // Can Fam Physician. – 2012. – Vol. 58. №8. – P.862-868.
29. Garcia-Pecaa C., Thorogoodb M., Armstrongc B., et al. Pragmatic randomized trial of home visits by a nurse to elderly people with hypertension in Mexico // Int. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. №6. – P.1485-1491.
30. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M., et al. What interventions improve the control of high blood pressure // Cochrane Database Syst Rev. – 2010 Mar 17. (3): CD005182.
31. Guedes N.G., Moreira R.P., Cavalcante T.F., et al. Nursing interventions related to health promotion in hypertensive patients // Acta Paul Enferm. – 2012. – Vol. 25. №1. – P.151-156.
32. Guerra-Riccio G.M., Artigas Giorgi D.M., et al. Frequent nurse visits decrease white coat effect in stage III hypertension // Am J Hypertens. – 2004. – Vol. 17. №6. – P.523-528.
33. Hebert P.L., Sisk J.E., Tuzzio L., et al. Nurse-led disease management for hypertension control in a diverse urban community: a randomized trial // J Gen Intern Med. – 2012. – Vol. 27. №6. – P.630-639.
34. Hong W.H.S. Evidence-based Nursing Practice for Health Promotion in Adults With Hypertension: A Literature Review // Asian Nursing Research. – 2010. Vol. 4. №4. – P.227-245.
35. Horsburgh M., Goodyear-Smith F., Yallop J. Nursing initiatives in primary care: An approach to risk reduction for cardiovascular disease and diabetes // NZFP. – 2008. – Vol. 35. – P.176-182.
36. Jayasinghe J. Non-adherence in the hypertensive patient: can nursing play a role in assessing and improving compliance? // Can J Cardiovasc Nurs. – 2009. – Vol. 19. №1. – P.7-12.

37. Kaufman G., Birks Y. Strategies to improve patients' adherence to medication // *Nursing Standard*. – 2009. – Vol. 23, Issue 49. – P.51-57.

38. Kerry M.S., Markus H.S., Khong K.T., et al. Home blood pressure monitoring with nurse-led telephone support among patients with hypertension and a history of stroke: a community-based randomized controlled trial // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185. №1. – P.23-31.

39. Khan E.U. Hypertension management: the primary care nursing role // *Br J Community Nurs*. – 2005. – Vol. 10. №3. – P.128-132.

40. La Batide-Alanore A., Chatellier G., Bobrie G., et al. Comparison of nurse- and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: implications for subsequent management // *J Hypertens*. – 2000. – Vol. 18. №4. – P.391-398.

41. Laurant M.G., Reeves D., Hermens R.P., et al. Substitution of doctors by nurses in primary care // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2005 Apr 18; (2):CD001271.

42. Laurant M.G., Hermens R.P., Braspenning J.C., et al. An overview of patients' preference for, and satisfaction with, care provided by general practitioners and nurse practitioners // *J Clin Nurs*. – 2008. – Vol. 17. №20. – P.2690-2698.

43. Litaker D., Mion L., Planavsky L., et al. Physician - nurse practitioner teams in chronic disease management: the impact on costs, clinical effectiveness, and patients' perception of care // *J Interprof Care*. – 2003. – Vol. 17. №3. – P.223-237.

44. Morris D., McLean D., Costello J.A., et al. Recognition and management of hypertension by nurses: action in patients with diabetes is critical // *Can J Cardiovasc Nurs*. – 2009. – Vol. 19. №4. – P.4-12.

45. Nursing Management of Hypertension // Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). – 2005. <http://rnao.ca/bpg/guidelines/nursing-management-hypertension>.

46. Oakeshott P., Kerry S., Austin A., et al. Is there a role for nurse-led blood pressure management in primary care? // *Fam Pract*. – 2003. – Vol. 20. №4. – P.469-473.

47. Pickering T.G. Blood pressure measurement and detection of hypertension // *The Lancet* – 1994. – Vol. 344. Issue 8914. – P.31-35.

48. Red X.Ch., Zhao Y., et al. Nursing intervention on hypertension in patients with healthy blood pressure levels // *Qiqihar Medical College*. – 2009. – Vol. 30. №14. – P.167.

49. Rudd P., Miller N.H., Kaufman J., et al. Nurse management for hypertension. A systems approach // *Am J Hypertens*. – 2004. – Vol. 17. №10. – P.921-927.

50. Ruppert T.M. Randomized pilot study of a behavioral feedback intervention to improve medication adherence in older

adults with hypertension // *Cardiovasc Nurs*. – 2010. – Vol. 25. №6. – P.470-479.

51. Sol B.G., van der Bijl J.J., Banga J.D., et al. Vascular risk management through nurse-led self-management programs // *Vasc Nurs*. – 2005. – Vol. 23. №1. – P.20-24.

52. Tobe S.W., Pylypchuk G., Wentworth J., et al. Effect of nurse-directed hypertension treatment among First Nations people with existing hypertension and diabetes mellitus: the Diabetes Risk Evaluation and Microalbuminuria (DREAM 3) randomized controlled trial // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 174. №9. – P.1267-1271.

53. Tonstad S., Alm C.S., Sandvik E. Effect of nurse counselling on metabolic risk factors in patients with mild hypertension: a randomised controlled trial // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2007. – Vol. 6. №2. – P.160-164.

54. Tsoi CH Ludwig, Tung CH Cora, Wong LY Eliza. Nurse-led hypertension referral system in an emergency department for asymptomatic elevated blood pressure // *Hong Kong Med J*. – 2012. – Vol. 18. – P.201-206.

55. Ulm K., Huntgeburth U., Gnahn H., et al. Effect of an intensive nurse-managed medical care programme on ambulatory blood pressure in hypertensive patients // *Archives of Cardiovascular Disease*. – 2010. – Vol.103. – P.142-149.

56. Veerman D.P., van Montfrans G.A. Nurse-measured or ambulatory blood pressure in routine hypertension care // *AJ Hypertens*. – 1993. – Vol. 11. №3. – P.287-292.

57. Voogdt-Pruis H. R.; Beusmans G.H.M.I.; Gorgels A.P.M., et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial // *Br J Gen Pract*. – 2010. – Vol. 60(570). – P.40-46.

58. Walsh J.M., McDonald K.M., Shojania K.G., et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review // *Med Care*. – 2006. – Vol. 44. №7. – P.646-657.

59. Watts S.A., Gee J., O'Day M.E., et al. Nurse practitioner-led multidisciplinary teams to improve chronic illness care: the unique strengths of nurse practitioners applied to shared medical appointments/group visits // *J Am Acad Nurse Pract*. – 2009. – Vol. 21. №3. – P.167-172.

60. Wood D.A., Kotseva K., Connolly S., et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 (9629). – P.1999-2012.

61. Woollard J., Burke V., Beilin L.J. Effects of general practice-based nurse-counseling on ambulatory blood pressure and antihypertensive drug prescription in patients at increased risk of cardiovascular disease // *Journal of Human Hypertension*. – 2003. – Vol. 17. – P.689-695.

## REFERENCES

1. Zlobina G.M. Experience in the use of innovative models of nursing in patient education // *Glavnaya medicinskaya sestra*. – 2010. – №2. – P.16-27. (in Russian).

2. Maxikova T.M. What to do to blood pressure was normal? // *Almanah sestrinskogo dela*. – 2011. – Vol. 4. №3-4. – P.33-37. (in Russian).

3. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision) // *Sistemnye Gipertenzii*. – 2010. – №3. – P.5-26. (in Russian).

4. Novokreshenova I.G., Chunakova V.V. Role of nursing in the system of medical and social care for aged population // *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal*. – 2012. – №4. – P.887-891. (in Russian).

5. Popelysheva A.E., Kalyagin A.N., Rodikov M.V., Lebedeva P.V. Arterial hypertension in the acute period of ischemic stroke: unresolved issues // *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. – 2011. – №3. Part. 2. – P.189-193.

6. Pulkina V.P. The role and effectiveness of general practice nurses in the rehabilitation of patients with essential hypertension in ATPC // *Glavnaya medicinskaya sestra*. – 2007. – №8. – P.97-106. (in Russian).

7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. №7. – P.1281-1357.

8. Aminoff U.B., Kjellgren K.I. The nurse-a resource in hypertension care // *J Adv Nurs*. – 2001. – Vol. 35. №4. – P.582-589.

9. Bengtson A., Drevenhorn E. The nurse's role and skills in

hypertension care: a review // *Clin Nurse Spec*. – 2003. – Vol. 17. №5. – P.260-268.

10. Boerma W.G.W., Fleming D.M. The role of general practice in primary health care. – Kopenhagen: WHO Regional office for Europe, 2001. – 182 p.

11. Bonsall K., Cheater M.F. What is the impact of advanced primary care nursing roles on patients, nurses and their colleagues? A literature review // *Int J Nurs Stud*. – 2008. – Vol. 45. №7. – P.1090-1092.

12. Bosworth H.B., Olsen M.K., Dudley T., et al. The Take Control of Your Blood Pressure (TCYB) study: study design and methodology // *Contemp Clin Trials*. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.33-47.

13. Bosworth H.B., Olsen M.K., Gentry P., et al. Nurse administered telephone intervention for blood pressure control: a patient-tailored multifactorial intervention // *Patient Educ Couns*. – 2005. – Vol. 57. №1. – P.5-14.

14. Bosworth H.B., Olsen M.K., Grubber J.M., et al. Two self-management interventions to improve hypertension control: a randomized trial // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 151. №10. – P.687-695.

15. Bosworth H.B., Olsen M.K., McCant F., et al. Hypertension Intervention Nurse Telemedicine Study (HINTS): testing a multifactorial tailored behavioral/educational and a medication management intervention for blood pressure control // *Am Heart J*. – 2007. – Vol. 153. №6. – P.918-924.

16. Breen J. An introduction to causes, detection and management of hypertension. // *Nurs Stand*. – 2008. – Vol. 23. №14. – P.42-46.



17. Brennan T., Spettell C., Villagra V., et al. Disease management to promote blood pressure control among African Americans. // *Popul Health Manag.* – 2010. – Vol. 13. №2. – P.65-72.
18. Canzanello V.J., Jensen P.L., Schwartz L.L., et al. Improved blood pressure control with a physician-nurse team and home blood pressure measurement // *Mayo Clin Proc.* – 2005. – Vol. 80. №1. – P.31-36.
19. Carter B. L., Rogers M., Daly J., et al. The Potency of Team-Based Care Interventions for Hypertension: A Meta-analysis // *Arch Intern Med.* – 2009. – Vol. 169. №19. – P.1748-1755.
20. Carter B.L., Bosworth B.H., Green B.B. The Hypertension Team: The Role of the Pharmacist, Nurse and Teamwork in Hypertension Therapy // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2012. – Vol. 14. №1. – P.51-65.
21. Chang A.K., Fritschi C., Kim M.J. Nurse-led empowerment strategies for hypertensive patients with metabolic syndrome // *Contemp Nurse.* – 2012. – Vol. 42. №1. – P.118-128.
22. Chen E.H., Thom D.H., Hessler D.M., et al. Using the Teamlet Model to improve chronic care in an academic primary care practice // *J Gen Intern Med.* – 2010. – Vol. 25. Suppl. 4. – P.610-614.
23. Chris C., Isabella H., Rod T., et al. Doctors make blood pressure higher than nurses: a systematic review and meta-analysis // *Prospero.* – 2012. – CRD42012002677 Available from [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42012002677](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012002677) (проверено 10.10.2013).
24. Colysimo F.C., da Silva S.S., Toma Gde A., et al. Nursing actions increases the control of hypertensive patients and reduces white-coat effect // *Rev Esc Enferm USP.* – 2012 – Vol. 46. – P.10-15.
25. Datta S.K., Oddone E.Z., Olsen M.K., et al. Economic analysis of a tailored behavioral intervention to improve blood pressure control for primary care patients // *Am Heart J.* – 2010. – Vol. 160. №2. – P.257-263.
26. Drevenhorn E., Bengtson A., Allen J.K., et al. Counselling on lifestyle factors in hypertension care after training on the stages of change model // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2007. – Vol. 6. №1. – P.46-53.
27. Ellenbecker H.C., Frazier C.S., Verney Sh. Nurses' observations and experiences of problems and adverse effects of medication management in home care // *Geriatric Nursing.* – 2004. – Vol. 25, Issue 3. – P.164-170.
28. Fletcher J., Hogg W., Farrell B., et al. Effect of nurse practitioner and pharmacist counseling on inappropriate medication use in family practice // *Can Fam Physician.* – 2012. – Vol. 58. №8. – P.862-868.
29. Garcia-Pecaa C., Thorogoodb M., Armstrongc B., et al. Pragmatic randomized trial of home visits by a nurse to elderly people with hypertension in Mexico // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 30. №6. – P.1485-1491.
30. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M., et al. What interventions improve the control of high blood pressure // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010 Mar 17. (3): CD005182.
31. Guedes N.G., Moreira R.P., Cavalcante T.F., et al. Nursing interventions related to health promotion in hypertensive patients // *Acta Paul Enferm.* – 2012. – Vol. 25. №1. – P.151-156.
32. Guerra-Riccio G.M., Artigas Giorgi D.M., et al. Frequent nurse visits decrease white coat effect in stage III hypertension // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. №6. – P.523-528.
33. Hebert P.L., Sisk J.E., Tuzzio L., et al. Nurse-led disease management for hypertension control in a diverse urban community: a randomized trial // *J Gen Intern Med.* – 2012. – Vol. 27. №6. – P.630-639.
34. Hong W.H.S. Evidence-based Nursing Practice for Health Promotion in Adults With Hypertension: A Literature Review // *Asian Nursing Research.* – 2010. Vol. 4. №4. – P.227-245.
35. Horsburgh M., Goodyear-Smith F., Yallop J. Nursing initiatives in primary care: An approach to risk reduction for cardiovascular disease and diabetes // *NZFP.* – 2008. – Vol. 35. – P.176-182.
36. Jayasinghe J. Non-adherence in the hypertensive patient: can nursing play a role in assessing and improving compliance? // *Can J Cardiovasc Nurs.* – 2009. – Vol. 19. №1. – P.7-12.
37. Kaufman G., Birks Y. Strategies to improve patients' adherence to medication // *Nursing Standard.* – 2009. – Vol. 23, Issue 49. – P.51-57.
38. Kerry M.S., Markus H.S., Khong K.T., et al. Home blood pressure monitoring with nurse-led telephone support among patients with hypertension and a history of stroke: a community-based randomized controlled trial // *CMAJ.* – 2013. – Vol. 185. №1. – P.23-31.
39. Khan E.U. Hypertension management: the primary care nursing role // *Br J Community Nurs.* – 2005. – Vol. 10. №3. – P.128-132.
40. La Batide-Alanore A., Chatellier G., Bobrie G., et al. Comparison of nurse- and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: implications for subsequent management // *J Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. №4. – P.391-398.
41. Laurant M.G., Reeves D., Hermens R.P., et al. Substitution of doctors by nurses in primary care // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005 Apr 18; (2):CD001271.
42. Laurant M.G., Hermens R.P., Braspenning J.C., et al. An overview of patients' preference for, and satisfaction with, care provided by general practitioners and nurse practitioners // *J Clin Nurs.* – 2008. – Vol. 17. №20. – P.2690-2698.
43. Litaker D., Mion L., Planavsky L., et al. Physician - nurse practitioner teams in chronic disease management: the impact on costs, clinical effectiveness, and patients' perception of care // *J Interprof Care.* – 2003. – Vol. 17. №3. – P.223-237.
44. Morris D., McLean D., Costello J.A., et al. Recognition and management of hypertension by nurses: action in patients with diabetes is critical // *Can J Cardiovasc Nurs.* – 2009. – Vol. 19. №4. – P.4-12.
45. Nursing Management of Hypertension // Registered Nurses' Association of Ontario (RNAO). – 2005. <http://rnao.ca/bpg/guidelines/nursing-management-hypertension>.
46. Oakeshott P., Kerry S., Austin A., et al. Is there a role for nurse-led blood pressure management in primary care? // *Fam Pract.* – 2003. – Vol. 20. №4. – P.469-473.
47. Pickering T.G. Blood pressure measurement and detection of hypertension // *The Lancet* – 1994. – Vol. 344. Issue 8914. – P.31-35.
48. Red X.Ch., Zhao Y., et al. Nursing intervention on hypertension in patients with healthy blood pressure levels of // *Qiqihar Medical College.* – 2009. – Vol. 30. №14. – P.167.
49. Rudd P., Miller N.H., Kaufman J., et al. Nurse management for hypertension. A systems approach // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. №10. – P.921-927.
50. Ruppap T.M. Randomized pilot study of a behavioral feedback intervention to improve medication adherence in older adults with hypertension // *Cardiovasc Nurs.* – 2010. – Vol. 25. №6. – P.470-479.
51. Sol B.G., van der Bijl J.J., Banga J.D., et al. Vascular risk management through nurse-led self-management programs // *Vasc Nurs.* – 2005. – Vol. 23. №1. – P.20-24.
52. Tobe S.W., Pylypchuk G., Wentworth J., et al. Effect of nurse-directed hypertension treatment among First Nations people with existing hypertension and diabetes mellitus: the Diabetes Risk Evaluation and Microalbuminuria (DREAM 3) randomized controlled trial // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174. №9. – P.1267-1271.
53. Tonstad S., Alm C.S., Sandvik E. Effect of nurse counselling on metabolic risk factors in patients with mild hypertension: a randomised controlled trial // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2007. – Vol. 6. №2. – P.160-164.
54. Tsoi CH Ludwig, Tung CH Cora, Wong LY Eliza. Nurse-led hypertension referral system in an emergency department for asymptomatic elevated blood pressure // *Hong Kong Med J.* – 2012. – Vol. 18. – P.201-206.
55. Ulm K., Huntgeburth U., Gnahn H., et al. Effect of an intensive nurse-managed medical care programme on ambulatory blood pressure in hypertensive patients // *Archives of Cardiovascular Disease.* – 2010. – Vol.103. – P.142-149.
56. Veerman D.P., van Montfrans G.A. Nurse-measured or ambulatory blood pressure in routine hypertension care // *AJ Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. №3. – P.287-292.
57. Voogdt-Pruis H. R.; Beusmans G.H.M.I.; Gorgels A.P.M., et al. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial // *Br J Gen Pract.* – 2010. – Vol. 60(570). – P.40-46.
58. Walsh J.M., McDonald K.M., Shojania K.G., et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review // *Med Care.* – 2006. – Vol. 44. №7. – P.646-657.
59. Watts S.A., Gee J., O'Day M.E., et al. Nurse practitioner-led multidisciplinary teams to improve chronic illness care: the unique strengths of nurse practitioners applied to shared medical appointments/group visits // *J Am Acad Nurse Pract.* – 2009. – Vol. 21. №3. – P.167-172.
60. Wood D.A., Kotseva K., Connolly S., et al. Nurse-

coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 (9629). – P.1999-2012.

61. Woollard J., Burke V., Beilin L.J. Effects of general practice-based nurse-counseling on ambulatory blood pressure and antihypertensive drug prescription in patients at increased risk of cardiovascular disease // *Journal of Human Hypertension*. – 2003. – Vol. 17. – P.689-695.

#### Информация об авторе:

Сафононов Довут Тахирович – врач-кардиолог Исфаринской центральной городской больницы, соискатель кафедры семейной медицины №1 ТГМУ, 735923, Таджикистан, город Исфара, ул. Генерала Б. Махкамова 7, тел. (992) 981634365, e-mail: safokhonov@mail.ru

#### Information about the author:

Safonov Dovut Tahirovich – cardiologist Isfara central city hospital, seeker of family medicine number 1 TSMU 735923, Tajikistan, Isfara, st. General B. Mahkamova 7, tel. (992) 981 634 365, e-mail: safokhonov@mail.ru

© ТЕПЛЯШИНА Е.А., ЛОПАТИНА О.Л., ЕКИМОВА М.В., ПОЖИЛЕНКОВА Е.А., САЛМИНА А.Б. – 2013  
УДК 612.433.73:612.663:611.651.15

### РОЛЬ ОКСИТОЦИНА И ОКСИТОЦИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И Фолликулогенеза

*Елена Анатольевна Тепляшина, Ольга Леонидовна Лопатина, Марина Викторовна Екимова,  
Елена Анатольевна Пожиленкова, Алла Борисовна Салмина*

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н. проф. И.П. Артюхов, кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.м.н., проф. А.Б. Салмина, НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, руководитель – д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

**Резюме.** Гормон окситоцин – нейропептид – синтезируется в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и транспортируется в заднюю долю гипофиза, где накапливается и выделяется в центральную нервную систему, а затем в кровь. Центральные и периферические эффекты окситоцина многогранны и проявляются как на молекулярном, так и на поведенческом уровне, включая репродуктивную функцию, и непосредственно связаны с активацией окситоциновых рецепторов, экспрессия которых регистрируется в разных тканях организма. В обзоре литературы представлены современные представления о синтезе окситоцина, молекулярных каскадах, инициирующих возбуждение окситоциновых рецепторов, роли окситоцина и рецепторов к окситоцину в регуляции мужской и женской репродуктивной функции, и фолликулогенеза.

**Ключевые слова:** окситоцин, окситоциновые рецепторы, репродуктивная функция, фолликулогенез.

### ROLE OF OXYTOCIN AND OXYTOCIN RECEPTORS IN THE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION AND FOLLICULOGENESIS

*E.A. Teplyashina, O.L. Lopatina, M.V. Ekimova, E.A. Pozhilenkova, A.B. Salmina*  
(Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The hormone oxytocin is a neuropeptide, which is synthesized in the supraoptic and paraventricular nuclei of the hypothalamus, and then is transported to the posterior lobe of the pituitary gland, for the accumulation and secretion into the central nervous system and peripheral blood. Multifaceted central and peripheral effects of oxytocin appear on the molecular and behavioral levels, including reproduction. They are directly related to the activation of oxytocin receptors which are expressed in various tissues. The review summarizes the contemporary understandings on the synthesis of oxytocin, the molecular cascades activated downstream of oxytocin receptors, the role of oxytocin and oxytocin receptors in the regulation of male and female reproductive function, including folliculogenesis.

**Key words:** oxytocin, oxytocin receptors, reproductive function, folliculogenesis.

#### Синтез окситоцина и активация окситоциновых рецепторов

Окситоцин (ОТ), впервые выделенный и синтезированный в 1953 г. Винсентом дюВиньо (Vincent duVigneaud), является полипептидом, состоящим из девяти аминокислот [3,17]. ОТ продуцируется и высвобождается гипоталамо-нейрогипофизарной системой, локализованной в медиальной части передней доли гипоталамуса, включающей парные паравентрикулярные ядра на каждой стороне дорсолатеральной стенки третьего желудочка и парные супраоптические ядра, и задней доли гипофиза. Окситоцин синтезируется крупными нейросекреторными нейронами, локализованными в обоих ядрах. Паравентрикулярное ядро состоит, в основном, из окситоцин-секретирующих нейронов. Аксоны пептидхолинергических нейронов идут через гипофизарную ножку в заднюю долю гипофиза, формируя гипоталамо-гипофизарный тракт, и образуют синапсы на кровеносных сосудах – аксовазальные синапсы. По аксону окситоцин транспортируется в заднюю

долю гипофиза (нейрогипофиз). Нейрогипофиз имеет нейроглиальное строение, состоит из эпендимных клеток – питуицитов и аксонов нейронов паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, а также кровеносных капилляров и телец Геринга – расширенный аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса. Задняя доля гипофиза кровоснабжается нижней гипофизарной артерией. Эта артерия распадается до капилляров, на которых образуются аксовазальные синапсы нейросекреторных нейронов. Капилляры собираются в задние гипофизарные вены. Окситоцин накапливается в нейрогипофизе в тельцах Геринга, откуда он по мере необходимости поступает в аксовазальные синапсы, а затем в кровь, оказывая значимое периферическое действие на весь организм [12,31].

Молекулярные и поведенческие эффекты окситоцина связаны с активацией окситоциновых рецепторов. Окситоцин имеет только один тип окситоциновых рецепторов (ОТ-Р), локализованный на хромосоме 3p26.2. и принадлежащий к семейству рецепторов окситоцина

и вазопрессина [41]. Рецепторы к ОТ экспрессируются в разных тканях организма, но их распространение сильно варьируется как внутри, так и между видами.

Окситоциновые рецепторы представляют собой белки, имеющие семь трансмембранных доменов, которые взаимодействуют с семейством G белков ( $G_{\alpha 11}$ ,  $G_s$ ,  $G_i$ ) [45,48,51].

Активация окситоциновых рецепторов реализуется тремя различными механизмами с участием G-связывающих протеинов:

1. Основной механизм осуществляется через  $G_q$ /PLC/InsP<sub>3</sub> каскад. Затем ОТ связывается с OTR, активируя  $G_{\alpha 11}$  и фосфолипазу C (PLC), которая расщепляет PIP<sub>2</sub> (фосфоинозитолфосфат 2) до инозитолтрифосфата (InsP<sub>3</sub>) и диацилглицерола (DAG). InsP<sub>3</sub> индуцирует кальций зависимое высвобождение внутриклеточного кальция (CICR) посредством рецепторов к инозитолтрифосфату (InsP<sub>3</sub>R) и рианодиновых рецепторов (RyR), что приводит к высвобождению  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо и активации протеинкиназы C (PKC) [24].

2. Активация протеина  $G_q$  является также причиной деполяризации мембраны, которая в свою очередь активирует VGCCs (потенциал-зависимые кальциевые каналы) и способствует выходу кальция через VGCCs. Таким образом, возрастание  $[Ca^{2+}]_i$  стимулирует образование протеина кальмодулина (CaM). Комплекс  $Ca^{2+}$ /CaM активирует кальмодулинкиназу (CaMK) после связывания  $Ca^{2+}$ -связывающего протеина кальмодулина (CaM). Комплекс  $Ca^{2+}$ /CaM активирует кальмодулинкиназу, вызывая, например, сокращение мышц во время родов [48].

3. Дополнительный каскад активации ОТ-Р реализуется через повышение активности MAP-киназы (митоген-активированные протеинкиназы, MAPK) and Rho киназы. Проллиферативный эффект включает MAPK-опосредованную активацию специфической транскрипции генов. Повышение активности Rho и MAP-киназ, возрастание внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и секреции простагландинов способствуют сократительным эффектам [16,39].

#### **Окситоцин и мужская репродуктивная система**

Одной из основных и в настоящее время хорошо охарактеризованной периферической мишенью окситоцина являются эрегирующие ткани (губчатое тело и пещеристые тела). Окситоцин, вводимый в вентральную область покрышки (средний мозг) крыс, вызывает эрекцию полового члена, которая зависит от уровня внутриклеточного кальция, продукции оксида азота (NO) и возрастания циклического гуанозинмонофосфата (GMP) в допаминовых нейронах. Допаминовые нейроны головного мозга модулируют проецирование окситоциновых нейронов к спинному мозгу [6,44]. Кроме того, окситоцин, как полагают, связан с эякуляцией, увеличивая количество сперматозоидов и число сокращений эякуляторных тканей (предстательной железы, шейки мочевого пузыря и семявыносящих протоков) [46]. Также афферентные стимулы вызывают активацию окситоциновых нейронов в паравентрикулярных ядрах, ведущую к высвобождению окситоцина во время эякуляции, представляющую основную окситоциновую рефлекторную дугу мужчин, подобно сокращению мышечных клеток молочной железы, индуцированных во время сосания ребенком лактирующей молочной железы [7,53].

#### **Роль окситоцина в женской репродуктивной системе: роды и лактация**

Одним из основных периферических действий окситоцина является его участие при родах и лактации. ОТ синтезируется во время беременности в тканях матки: амнионе, хорионе и децидуальной оболочке [13]. Образующийся в клетках этих тканей окситоцин достигает паракринно с амниотической жидкостью миометрии и способен стимулировать его сокращение [18]. Окситоцин вызывает сокращение миометрии во время родов в результате резкого увеличения концентрации окситоциновых рецепторов в хориодецидуальной тка-

ни, вызывающего повышение чувствительности миометрии к действию окситоцина. Воздействие окситоцина сопровождается деполяризацией мембраны, приводящей к резкому учащению разрядов спайковой активности и соответственно в контрактуре миометрии и распространению потенциалов действия по гладкомышечному синцитию, что является источником координированных сокращений отделов матки во время родов [4,8]. Пик плотности окситоциновых рецепторов на мембране гладкомышечных клеток матки приходится на ранний период родовой деятельности [23,30], с началом которой окситоцин начинает стимулировать сокращение матки при такой его концентрации в плазме крови, являющейся недостаточной для активации ее сокращений вне периода беременности [22]. После родов концентрация окситоциновых рецепторов в миометрии интенсивно снижается, только за первые 24 ч концентрация мРНК, контролирующей синтез окситоциновых рецепторов в гладкомышечных клетках матки, снижается примерно в семь раз [54]. Снижение количества окситоциновых рецепторов в тканях матки в послеродовой период исключает активацию ее сокращений во время лактации, когда рефлекторно возрастает уровень окситоцина в плазме крови.

Во время лактации молоко выделяется из альвеол под воздействием окситоцина. Сосание груди матерью ребенком стимулирует тактильные рецепторы, осуществляющие сенсорную передачу импульсов от грудных сосков к спинному мозгу и затем к секреторным окситоциновым нейронам в гипоталамусе. Эти нейроны генерируют синхронную высокочастотную спонтанную активность, состоящую из кратких (3-4 с) высокочастотных разрядов потенциалов действия, повторяющиеся каждые 5-15 мин., что приводит к усиленному высвобождению ОТ, повышению его уровня в крови матери и сокращению миоэпителиальных клеток в стенках молочных протоков, млечных синусах и тканях альвеолы молочной железы [34]. В это же время, благодаря сокращению миоэпителиальных клеток, окружающих протоки, диаметр протоков увеличивается приблизительно вдвое. Молоко начинает вытекать по направлению к соску, в это время сосание ребенка становится медленным (приблизительно одно сосательное движение в секунду) и глубоким. Окситоциновый рефлекс может срабатывать несколько раз за кормление [37].

#### **Роль окситоцина в регуляции фолликулогенеза у женщин**

В настоящее время достаточно спорными являются представления о влиянии окситоцина на процесс фолликулогенеза. При этом нельзя не упомянуть об особенностях развития фолликулов в условиях действия окситоцина.

Временные параметры фолликулогенеза ограничиваются поздним этапом фазы менструального цикла и началом пика гонадотропинов. Скоординированные эндо-, экзо- и паракринные взаимодействия способствуют поэтапному развитию фолликулов [9,19,21].

Процесс фолликулогенеза можно разделить на следующие стадии: 1) формирование пула растущих фолликулов; 2) базальный рост (рост до стадии антрального фолликула); 3) селекция и созревание доминантного фолликула; 4) овуляция доминантного фолликула [2,5,20]. Первые две стадии представляют этап гормонально-независимого развития фолликулов, третья и четвертая стадия – этап гормонально-зависимого развития фолликулов [20].

Процесс фолликулогенеза был наглядно показан в классификации Pedersen & Peters (1968 г.), отражающей наиболее развернутую картину основных морфологических событий: инициацию роста ооцита, пролиферацию гранулезных и слоя тека-клеток, формирование антрального фолликула [19,20]. В соответствии с современными представлениями, развитие фолликула в репродуктивном периоде женщины имеет ряд особенностей, что определяется группой факторов (табл. 1).



Факторы, оказывающие влияние на динамику фолликулярного развития

Представители	Оказываемое влияние
Bcl-2, TGF- $\beta$ , kit-лиганд (стволовой клеточный фактор), BMP, GATA-4, интегрин	Способствуют выживанию фолликулов
Bcl-2, Вах, ФСГ, ингибин, Fas-лиганд, каспазы	Осуществляют селекцию
Fas, каспазы, TNF, p53, прогибитин, интерферон и эндотелины	Обеспечивают процесс фолликулярной атрезии
Fas/Fas-лиганд, каспаза 3, Вах, прогибитин, BMP лиганды, рецепторы (BMP рецептор и простагландин)	Способствуют процессу лютеогенеза (лютеолиз/лютеонизация)

Так, на основании процессов, протекающих в яичниках женщины, обнаруживается существование двух пулов фолликулов – группы «сисящих» примордиальных фолликулов и группы первично иницированных антральных фолликулов. Основное депо представлено пулом примордиальных фолликулов, в то время как, пул антральных фолликулов способен к дальнейшему росту и длительной стабилизации на данном этапе развития [20,32,52].

Антральные фолликулы могут быть разделены на следующие виды: малые антральные фолликулы с диаметром 1-3 мм и большие антральные фолликулы диаметром 5-6 мм. Необходимо отметить, что наибольшее число сайтов экспрессии OT-R локализованы в гранулезных клетках антральных и преовуляторных фолликулов, а также в клетках желтого тела [35,36,42]. Данные наблюдения были получены при культивировании гранулезных клеток преовуляторных фолликулов яичника человека. Наибольшая секреция окситоцина наблюдалась при стимуляции ХГ, что в дальнейшем влияло на выработку прогестерона [36,42,43].

Формирование доминантного фолликула из когорты растущих антральных фолликулов находится в непосредственной зависимости от ФСГ [33]. В основе роста и селекции доминантного фолликула лежит так называемая «теория окна», согласно которой каждый из антральных фолликулов имеет свой индивидуальный порог чувствительности к концентрации ФСГ, который, как уже отмечалось, зависит от количества рецепторов к ФСГ в гранулезных клетках [29].

Для каждого из антральных фолликулов с диаметром 3-5 мм в начале фолликулярной фазы менструального цикла уровень ФСГ должен достигать определенного значения или порога. Этот порог строго индивидуален и зависит от сохранности овариальных резервов. В нормальных условиях снижается уровень ФСГ в середине фолликулярной фазы цикла и доминантным становится один фолликул, который далее овулирует [11,15,25]. Последовательное развитие фолликула осуществляется за счет поступающих к нему питательных веществ из окружающей ФЖ. Состав ФЖ зависит от гормональных изменений в период фолликулогенеза.

В результате исследований, проведенного А.К. Voss и J.E. Fortune в 1991 году, была показана способность изолированных гранулезных клеток после подъема уровня ЛГ секретировать окситоцин *in vitro* в высокой концентрации. Эти наблюдения позволяют предположить, что подъем уровня ЛГ/ФСГ стимулирует и секрецию окситоцина. В то же время выделенные гранулезные клетки перед подъемом уровня указанных гонадотропинов обладали низкой способностью к секреции окситоцина [49].

Реализация стероидогенной функции яичника осуществляется в основном посредством таких гормонов как прогестерон, андрогены и эстрогены, действующие через специфические ядерные рецепторы [10,29,38]. Окситоцин, вовлеченный в регуляцию процессов стероидогенеза, также стимулирует синтез и секрецию эстрадиола фолликулярными клетками, угнетая продукцию прогестерона, однако в присутствии повышенных концентраций эстрадиола и ХГ, окситоцин, напротив, оказывает стимулирующее действие на синтез прогестерона [27,50].

Таблица 1

Интересным является факт регулирующего влияния стероидных гормонов на окситоцин-индуцированную продукцию простагландинов, посредством которых гормон реализует свои эффекты на репродуктивные ткани. Так, при повышенных уровнях эстрадиола в эстрогендоминантной фазе овариального цикла окситоцин угнетает синтез простагландина PGE<sub>2</sub>, усиливая при этом, как и в прогестерондоминантную фазу, продукцию простагландина PGF<sub>2</sub> $\alpha$ . Однако и сами простагландины могут модулировать уровни секреции половых стероидов, действуя, в основном подобно окситоцину [26,27,47].

Половые стероидные гормоны также регулируют экспрессию OT-R в репродуктивных тканях и их чувствительность к окситоцину. Так, эстрадиол стимулирует экспрессию генов окситоцина и OT-R в миометрии, децидуальной оболочке и почках. Прогестерон, напротив, угнетает эти процессы, хотя в отсутствие эстрадиола способен повышать экспрессию OT-R. Показано также, что экспрессия OT-R и синтез гормона в амнионе стимулируются глюкокортикоидами, а продукцию окситоцина клетками желтого тела стимулируют также инсулин, ЛГ, ФСГ и ХГ [14].

В 1995 году G. Gimpl было доказано, что прогестерон замедляет связывание окситоцина с окситоциновым рецептором и снижает экспрессию окситоцинового рецептора. Окситоциновый рецептор имеет участки для связывания интерлейкинов и факторов роста [40,51].

Обладая выраженными эффектами на уровне регуляции репродуктивных функций, с позиций влияния на иммунную систему в процессе беременности важно отметить следующие наблюдения исследователей. По мере развития беременности плотность окситоцинового рецептора в матке значительно возрастает. Резко увеличиваются и уровни экспрессии мРНК OT-R. Эстрогены и глюкокортикоиды положительно влияют на экспрессию окситоцинового рецептора миометрия и миокарда [1]. ХГ и окситоцин регулируют функциональную активность фагоцитов в тесной связи с модульной системой К<sup>+</sup>-транспорта клеток. Во-первых, существенная роль в данном взаимодействии отводится женским стероидным гормонам (эстрадиолу, эстрону), которые контролируют как эффекты гормонов, так и непосредственно К<sup>+</sup>-транспорт иммуноцитов. Во-вторых, окситоцин не только увеличивает содержание кальция в цитоплазме, но и вызывает образование простагландинов в децидуальных клетках, и, в-третьих, гормональная регуляция процессов фагоцитоза и системы К<sup>+</sup>-транспорта моноцитов является магистральной частью эндокринного контроля процессов фолликулогенеза, оплодотворения и имплантации эмбриона.

Таким образом, значение окситоцина и окситоциновых рецепторов велико как до беременности (на стадии фолликулогенеза), так во время беременности и родов, а также и значительно позже. Окситоцин, благодаря периферической секреции, модулирует большой спектр физиологических функций, в том числе репродуктивных (женская и мужская сексуальность, роды, лактация, фолликулогенез). Таким образом, существует мощный импульс для поиска и создания новых технологических инструментов, позволяющих раскрыть потенциальные возможности окситоцина и окситоциновых рецепторов в качестве мишеней для лекарственной терапии. Разработка новых лекарственных препаратов, связанных с применением агонистов и антагонистов окситоцина и окситоциновых рецепторов, позволит сформировать более эффективную стратегию коррекции патологических состояний, таких как преждевременная эякуляция, родовая дисфункция, бесплодие, рак.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркалина Н.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 2012. – №1. – С.65-69.
2. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции // Пробл. репродукции. – 2010. – №5. – С.13-23.
3. Григорьева М.Е., Голубева М.Г. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. №2. – С.93-101.
4. Казарян К.В., Унанян Н.Г., Меликсетян И.Б. и др. Роль окситоцина в активации спонтанной электрической активности тела и рогов матки у небеременных крыс // Цитология. – 2010. – №52 (12). – С.990-996.
5. Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A., et al. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18. – P.73-91.
6. Baskerville T.A., Allard J., Wayman C., et al. Dopamine-oxytocin interactions in penile erection // Eur. J. Neurosci. – 2009. – Vol. 30. №11. – P.2151-2164.
7. Blechman J., Amir-Zilberstein L., Gutnick A., et al. The metabolic regulator PGC-1 $\alpha$  directly controls the expression of the hypothalamic neuropeptide oxytocin // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31(42). – P.14835-14840.
8. Buhimschi C.S., Saade R., Buhimschi I.A., et al. Effect of stimulatory and inhibitory drugs on uterine electrical activity measured noninvasively from the abdominal surface of pregnant rats // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 183. – P.68-75.
9. Chaffin C.L., Vandervoort C.A. Follicle growth, ovulation, and luteal formation in primates and rodents: A comparative perspective // Experimental Biology and Medicine – 2013. – Vol. 238. – P.539-548.
10. Champagne F.A., Weaver I.C., Diorio J. Natural variations in maternal care are associated with estrogen receptor  $\alpha$  expression and estrogen sensitivity in the MPOA // Endocrinology – 2003. – Vol. 144. – P.4720-4724.
11. Chaves R.N., de Matos M.H., Buratini J. The fibroblast growth factor family: involvement in the regulation of folliculogenesis // Reprod. Fertil. Dev. – 2012. – Vol. 24. №7. – P.905-915.
12. Chevaleyre V., Dayanithi G., Moos F., Desarme M. Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons // J. Neuroscience – 2000. – Vol. 20. №15. – P.5813-5819.
13. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P.185-192.
14. Cho J., Kim H., Kang D.W. Endothelin B receptor is not required but necessary for finite regulation of ovulation // Life Sci. – 2012. – Vol. 91. – P.613-617.
15. Cossigny D.A., Findlay J.K., Drummond A.E. The effects of FSH and activin A on follicle development in vitro // Reproduction. – 2012. – Vol. 143. – P.221-229.
16. Devost D., Carrier M., Zingg H. Oxytocin-induced activation of eukaryotic elongation factor 2 in myometrial cells is mediated by protein kinase C // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149. – P.131-138.
17. du Vigneaud V. Experiences in the Polypeptide Field: Insulin to Oxytocin // Ann. NY Acad. Sci. – 1960. – Vol. 88. №3. – P.537-548.
18. Edwards D., Good D.M., Granger S.E., et al. The spasmogenic action of oxytocin in the rat uterus-comparison with other agents // Br. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 88. – P.899-908.
19. Erickson G., Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76. №5. – P.943-949.
20. Erickson G., Shimasaki S. The role of the oocyte in folliculogenesis // Trends Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 11. №5. – P.193-198.
21. Evans J.J., Anderson G.M. Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides // Hum. Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18. – P.313-332.
22. Fuchs A.R., Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 91. – P.948-967.
23. Fuchs A.R., Fields M.J., Friedman S., et al. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 $\alpha$  and E2 release // Adv. Exp. Med. Biol. – 1995. – Vol. 395. – P.405-420.
24. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation // Physiological Reviews. – 2001. – Vol. 81. – P.629-683.
25. Hu M.W., Wang Z.B., Schatten H., et al. New understandings on folliculogenesis/oogenesis regulation in mouse as revealed by conditional knockout // J. Genet. Genomics. – 2012. – Vol. 39. №2. – P.61-68.
26. Hua R., Pease J., Cheng W., et al. Human Labour is Associated with a Decline in Myometrial Chemokine Receptor Expression: The Role of Prostaglandins, Oxytocin and Cytokines // American Journal of Reproductive Immunology. – 2013. – Vol. 69. №1. – P.21-32.
27. Jasny B.R., Katrina L. K., Pennisi E. From Genes to Social Behavior // Science. – 2008. – Vol. 322. – P.891.
28. Kerr J.B., Myers M., Anderson R.A. Dynamics of primordial follicle reserve // Reproduction. – 2013. – Vol. 10. – P.13-81.
29. Khan-Dawood F.S., Goldsmith L.T., Weiss G. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin and progesterone // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 68. – P.627-631.
30. Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein M.J., Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor // Nature. – 1992. – Vol. 356. – P.526-529.
31. Ludwig M. Dendritic release of vasopressin and oxytocin // J. Neuroendocrinol. – 1998. – Vol. 10. – P.881-895.
32. Magalhães-Padilha D.M., Geisler-Lee J., Wischral A., et al. Gene Expression During Early Folliculogenesis in Goats Using Microarray Analysis // Biol. Reproduction. – 2013. – Vol. 89. №1. – P.1-12.
33. Matsuda F., Inoue N., Manabe N. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells // J. Reprod. Dev. – 2012. – Vol. 58. №1. – P.44-50.
34. McNeilly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Howie P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling // Br. Med. J. Clin. Res. Ed. – 1983. – Vol. 286. – P.257-259.
35. Norbert C.J., Heck A.J.R. The Effect of Oxytocin and an Oxytocin Antagonist on the Human Myometrial Proteome // Reproductive Sciences. – 2010. – Vol. 17. – P.40-46.
36. Plevrakis I., Calmagrand C., Pontonnier G. Oxytocin biosynthesis in serum-free cultures of human granulosa cells // J. Endocrinol. – 1990. – Vol. 124. – P.5-8.
37. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. №2. – P.361-367.
38. Rekawiecki R., Nowocin A., Kotwica J. Relationship between concentrations of progesterone, oxytocin, noradrenaline, gene expression and protein level for their receptors in corpus luteum during estrous cycle in the cow // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2010. – Vol. 92. – P.13-18.
39. Rimoldi V., Reversi A., Taverna E., et al. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – P.6054-6060.
40. Robinson C., Schumann R., Zhang P. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor // Am. J. Obstet. Gynec. – 2003. – Vol. 188. №2. – P.497-502.
41. Ross H.E., Cole C.D., Smith Y., et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles // Neuroscience. – 2009. – Vol. 162. – P.892-903.
42. Saller S.L., Kunz G.A., Dissen R.S. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 84. – P.969-976.
43. Shahrokh D.K., Zhang T.-Y., Diorio J., et al. Oxytocin-Dopamine Interactions Mediate Variations in Maternal Behavior in the Rat // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P.2276-2286.
44. Succu S., Sanna F., Cocco C., et al. Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: Role of nitric oxide and cyclic GMP // Eur. J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P.813-821.
45. Terzidou V., Blanks A.M., Kim S.H. Labor and Inflammation Increase the Expression of Oxytocin Receptor in Human Amnion // Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 84. – P.546-552.
46. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses // Hum. Reprod. Update – 2006. – Vol. 12. №4. – P.437-448.
47. Uenoyama Y., Okuda K. Regulation of oxytocin receptors in bovine granulosa cells // Biol. Reproduction – 1997. – Vol. 57.



№3. – P.569-574.

48. Viero C., Shibuya I., Kitamura N., et al. Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy CNS // *Neuroscience & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 16. №5. – P.e138-e156.

49. Voss A.K., Fortune J.E. Oxytocin secretion by bovine granulosa cells: effects of stage follicular development, gonadotropins, and coculture with theca interna // *Endocrinology*. – 1991. – Vol. 128. – P.1991-1999.

50. Wathes D.C., Pickering B.T., Swann R.W., et al. Neurohypophyseal hormones in the human ovary // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2. – P.410-412.

51. Whittington K., Assinder S.J., Parkinson T., et al. Function and localization of oxytocin receptors in the reproductive tissue of rats // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 122. – P.317-325.

52. Woodruff T. Regulation of follicle development in vitro and in vivo // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 78. – P.271.

53. Yanagimoto M., Honda K., Goto Y., Negoro H. Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 733. – P.292-296.

54. Zingg H.H., Rozen F., Breton C., et al. Gonadal steroid regulation of oxytocin and oxytocin receptor gene expression // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 395. – P.395-404.

## REFERENCES

1. Barkalina N.V., Mishieva N.G., Abubakirov A.N. GnRH antagonists in assisted reproduction (a review) // *Problemy reproduktsii*. – 2012. – №1. – P.65-69. (in Russian)

2. Boiarskii K. Iu., Gaïdukov S.N. Folliculogenesis: from antral stage to ovulation (a review) // *Problemy reproduktsii*. – 2010. – №5. – P.13-23.

3. Grigorëva M.E., Golubeva M.G. Oxytocin: Structure, Synthesis, Receptors, and Basic Effects // *Nejrokhemia*. – 2010. – Vol. 27. №2. – C.93-101. (in Russian)

4. Kazarian K.V., Unanian N.G., Meliksetian I.B., et al. Effect of oxytocin on activation of spontaneous electrical activities registered from uterine corpus and uterine tubes in rats. // *Tsitologija*. – 2010. – Vol. 52. №12. – C.990-996. (in Russian)

5. Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A., et al. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review // *Hum. Reprod. Update*. – 2012. – Vol. 18. – P.73-91.

6. Baskerville T.A., Allard J., Wayman C., et al. Dopamine-oxytocin interactions in penile erection // *Eur. J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 30. №11. – P.2151-2164.

7. Blechman J., Amir-Zilberstein L., Gutnick A., et al. The metabolic regulator PGC-1 $\alpha$  directly controls the expression of the hypothalamic neuropeptide oxytocin // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31(42). – P.14835-14840.

8. Buhimschi C.S., Saade R., Buhimschi I.A., et al. Effect of stimulatory and inhibitory drugs on uterine electrical activity measured noninvasively from the abdominal surface of pregnant rats // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 183. – P.68-75.

9. Chaffin C.L., Vandevoort C.A. Follicle growth, ovulation, and luteal formation in primates and rodents: A comparative perspective // *Experimental Biology and Medicine* – 2013. – Vol. 238. – P.539-548.

10. Champagne F.A., Weaver I.C., Diorio J. Natural variations in maternal care are associated with estrogen receptor  $\alpha$  expression and estrogen sensitivity in the MPOA // *Endocrinology* – 2003. – Vol. 144. – P.4720-4724.

11. Chaves R.N., de Matos M.H., Buratini J. The fibroblast growth factor family: involvement in the regulation of folliculogenesis // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2012. – Vol. 24. №7. – P.905-915.

12. Chevalere V., Dayanithi G., Moos F., Desarme M. Developmental regulation of a local positive autocontrol of supraoptic neurons // *J. Neuroscience* – 2000. – Vol. 20. №15. – P.5813-5819.

13. Chibbar R., Miller F.D., Mitchell B.F. Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and decidua may influence the timing of human parturition // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P.185-192.

14. Cho J., Kim H., Kang D.W. Endothelin B receptor is not required but necessary for finite regulation of ovulation // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91. – P.613-617.

15. Cossigny D.A., Findlay J.K., Drummond A.E. The effects of FSH and activin A on follicle development in vitro // *Reproduction*. – 2012. – Vol. 143. – P.221-229.

16. Devost D., Carrier M., Zingg H. Oxytocin-induced activation of eukaryotic elongation factor 2 in myometrial cells is mediated by protein kinase C // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149. – P.131-138.

17. du Vigneaud V. Experiences in the Polypeptide Field: Insulin to Oxytocin // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1960. – Vol. 88. №3. – P.537-548.

18. Edwards D., Good D.M., Granger S.E., et al. The spasmogenic action of oxytocin in the rat uterus-comparison with other agents // *Br. J. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 88. – P.899-908.

19. Erickson G., Shimasaki S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76. №5. – P.943-949.

20. Erickson G., Shimasaki S. The role of the oocyte in

folliculogenesis // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 11. №5. – P.193-198.

21. Evans J.J., Anderson G.M. Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides // *Hum. Reprod. Update*. – 2012. – Vol. 18. – P.313-332.

22. Fuchs A.R., Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 91. – P.948-967.

23. Fuchs A.R., Fields M.J., Freidman S., et al. Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 $\alpha$  and E2 release // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 395. – P.405-420.

24. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation // *Physiological Reviews*. – 2001. – Vol. 81. – P.629-683.

25. Hu M.W., Wang Z.B., Schatten H., et al. New understandings on folliculogenesis/oogenesis regulation in mouse as revealed by conditional knockout // *J. Genet. Genomics*. – 2012. – Vol. 39. №2. – P.61-68.

26. Hua R., Pease J., Cheng W., et al. Human Labour is Associated with a Decline in Myometrial Chemokine Receptor Expression: The Role of Prostaglandins, Oxytocin and Cytokines // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2013. – Vol. 69. №1. – P.21-32.

27. Jasny B.R., Katrina L. K., Pennisi E. From Genes to Social Behavior // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – P.891.

28. Kerr J.B., Myers M., Anderson R.A. Dynamics of primordial follicle reserve // *Reproduction*. – 2013. – Vol. 10. – P.13-81.

29. Khan-Dawood F.S., Goldsmith L.T., Weiss G. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin and progesterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – Vol. 68. – P.627-631.

30. Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein, M.J., Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor // *Nature*. – 1992. – Vol. 356. – P.526-529.

31. Ludwig M. Dendritic release of vasopressin and oxytocin // *J. Neuroendocrinol.* – 1998. – Vol. 10. – P.881-895.

32. Magalhães-Padilha D.M., Geisler-Lee J., Wischral A., et al. Gene Expression During Early Folliculogenesis in Goats Using Microarray Analysis // *Biol. Reproduction*. – 2013. – Vol. 89. №1. – P.1-12.

33. Matsuda F., Inoue N., Manabe N. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells // *J. Reprod. Dev.* – 2012. – Vol. 58. №1. – P.44-50.

34. McNeilly A.S., Robinson I.C., Houston M.J., Howie P.W. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling // *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* – 1983. – Vol. 286. – P.257-259.

35. Norbert C.J., Heck A.J.R. The Effect of Oxytocin and an Oxytocin Antagonist on the Human Myometrial Proteome // *Reproductive Sciences*. – 2010. – Vol. 17. – P.40-46.

36. Plevrakis I., Calmagirand C., Pontonnier G. Oxytocin biosynthesis in serum-free cultures of human granulosa cells // *J. Endocrinol.* – 1990. – Vol. 124. – P.5-8.

37. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113. №2. – P.361-367.

38. Rekawiecki R., Nowocin A., Kotwica J. Relationship between concentrations of progesterone, oxytocin, noradrenaline, gene expression and protein level for their receptors in corpus luteum during estrous cycle in the cow // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2010. – Vol. 92. – P.13-18.

39. Rimoldi V., Reversi A., Taverna E., et al. Oxytocin receptor elicits different EGFR/MAPK activation patterns depending on its localization in caveolin-1 enriched domains // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22. – P.6054-6060.



40. Robinson C., Schumann R., Zhang P. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 2003. – Vol. 188. №2. – P.497-502.
41. Ross H.E., Cole C.D., Smith Y., et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162. – P.892-903.
42. Saller S.L., Kunz G.A., Dissen R.S. Oxytocin receptors in the primate ovary: molecular identity and link to apoptosis in human granulosa cells // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 84. – P.969-976.
43. Shahrokh D.K., Zhang T.-Y., Diorio J., et al. Oxytocin-Dopamine Interactions Mediate Variations in Maternal Behavior in the Rat // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151. – P.2276-2286.
44. Succu S., Sanna F., Cocco C., et al. Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral tegmental area of male rats: Role of nitric oxide and cyclic GMP // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P.813-821.
45. Terzidou V., Blanks A.M., Kim S.H. Labor and Inflammation Increase the Expression of Oxytocin Receptor in Human Amnion // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 84. – P.546-552.
46. Thackare H., Nicholson H.D., Whittington K. Oxytocin--its role in male reproduction and new potential therapeutic uses // *Hum. Reprod. Update* – 2006. – Vol. 12. №4. – P.437-448.
47. Uenoyama Y., Okuda K. Regulation of oxytocin receptors in bovine granulosa cells // *Biol. Reproduction* – 1997. – Vol. 57. №3. – P.569-574.
48. Viero C., Shibuya I., Kitamura N., et al. Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy CNS // *Neuroscience & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 16. №5. – P.e138-e156.
49. Voss A.K., Fortune J.E. Oxytocin secretion by bovine granulosa cells: effects of stage follicular development, gonadotropins, and coculture with theca interna // *Endocrinology*. – 1991. – Vol. 128. – P.1991-1999.
50. Wathes D.C., Pickering B.T., Swann R.W., et al. Neurohypophyseal hormones in the human ovary // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2. – P.410-412.
51. Whittington K., Assinder S.J., Parkinson T., et al. Function and localization of oxytocin receptors in the reproductive tissue of rams // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 122. – P.317-325.
52. Woodruff T. Regulation of follicle development in vitro and in vivo // *Biol. Reprod.* – 2008. – Vol. 78. – P.271.
53. Yanagimoto M., Honda K., Goto Y., Negoro H. Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 733. – P.292-296.
54. Zingg H.H., Rozen F., Breton C., et al. Gonadal steroid regulation of oxytocin and oxytocin receptor gene expression // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 395. – P.395-404.

#### Информация об авторах:

Тепляшина Елена Анатольевна – заведующая отделом аспирантуры и докторантуры, Красноярск, 660022, ул. П. Железняка, 1, тел 8(391)220-06-28, 8(913)-833-17-33, e-mail: elenateplyashina@mail.ru; Лопатина Ольга Леонидовна – PhD, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: ol.lopatina@gmail.com; Екимова Марина Викторовна – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, e-mail: ekimovamv@mail.ru; Пожиленкова Елена Анатольевна – к.б.н., доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: pozhilenkova@yandex.ru; Салмина Алла Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, e-mail: allasalmina@mail.ru.

#### Information about the author:

Elena A. Teplyashina – Head of department of post-graduate education, Krasnoyarsk State Medical University, Russia, 660022, Krasnoyarsk, P. Zheleznyaka 1, tel. 8(391)220-06-28, 8(913)-833-17-33, e-mail: elenateplyashina@mail.ru; Olga L. Lopatina – PhD, associate professor, Department of biochemistry, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry e-mail: ol.lopatina@gmail.com; Marina V. Ekimova – PhD, professor, Department of the clinical laboratory diagnostics, ekimovamv@mail.ru; Elena A. Pozhilenkova – PhD associate professor, Department of biochemistry, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; Alla B. Salmina – PhD, professor, Head of Department of biochemistry, medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Head of Research institute of molecular medicine and pathobiochemistry, e-mail: allasalmina@mail.ru.

© МИХАЙЛОВА С.В., ЗЫКОВА Т.А. – 2013

УДК 616.43; 616-008; 616.39

### АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН

Светлана Викторовна Михайлова<sup>1</sup>, Татьяна Алексеевна Зыкова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Архангельская городская поликлиника №1, гл. врач – А.С. Фомина; <sup>2</sup>Северный государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. Л.Н. Горбатова, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

**Резюме.** Обзор посвящен анализу научных работ, изучавших влияние аутоиммунной патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин. Описаны изменения концентрации половых гормонов при гипертиреозе, отмечены противоречивые данные о нарушении менструального цикла. Имеющиеся немногочисленные публикации как подтверждают, так и отрицают снижение фертильности у женщин с гипертиреозом. Отражены изменения гормонального фона женщин при гипотиреозе. Многочисленные исследования указывают, что наиболее частыми при гипотиреозе являются нарушения менструального цикла, ведущие к овуляторной дисфункции и бесплодию. Подробно обсуждается феномен носительства антител к щитовидной железе, значение которого и сегодня остается дискуссионным.

**Ключевые слова:** репродуктивные нарушения, аутоиммунная патология щитовидной железы, тиреоидит, бесплодие, менструальные нарушения, гипотиреоз, гипертиреоз, носительство антител к щитовидной железе.

### AUTOIMMUNE PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND AND REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN

S.V. Mikhaylova<sup>1</sup>, T.A. Zykova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Arkhangelsk city polyclinic №1; <sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia)

**Summary.** The review is devoted to the analysis of scientific works studying the influence of autoimmune pathology of the thyroid gland on the reproductive function of women. Changes in concentration of sex hormones in thyrotoxicosis are described, the contradictory data of menstrual disturbances are marked. Available few publications both confirm and deny the decrease in fertility rates in women with hyperthyroidism. Changes in hormonal background in women with hypothyroidism are shown. Numerous studies indicate that the most frequent disturbances in hypothyroidism are menstrual

disorders, leading to ovarian dysfunction and infertility. The phenomenon of carrying thyroid antibodies is discussed in details though its value still remains disputable.

**Key words:** reproductive disorders, autoimmune pathology of the thyroid gland, thyroiditis, infertility, menstrual disorders, hypothyroidism, hyperthyroidism, positive anti-thyroid antibodies.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) представляют собой научную и клиническую проблему. Риск развития аутоиммунной патологии ЩЖ на 80% зависит от генетической предрасположенности. Вклад факторов окружающей среды, запускающий реализацию этой предрасположенности, составляет 20% [48]. Заболевания ЩЖ являются самой распространенной патологией эндокринной системы. У женщин данные заболевания встречаются в 10-17 раз чаще, чем у мужчин [1]. Распространенность в общей популяции аутоиммунной патологии ЩЖ относительно высока: так, например, болезнь Грейвса (БГ) имеют около 0,1-2% населения, а распространенность этого заболевания в женской популяции репродуктивного возраста составляет не менее 0,5% [5]. Первичный гипотиреоз, развивающийся в исходе аутоиммунного тиреоидита, у женщин репродуктивного возраста встречается в 2% случаев, а в возрастной группе старше 50 лет его частота увеличивается до 12%. Распространенность не диагностированного гипотиреоза составляет примерно 7-10% среди женщин и 2-3% у мужчин. Носительства антител к щитовидной железе, патологическое значение которого неоднозначно, достигает 10-20% в разных возрастных группах [30].

Болезнь Грейвса – аутоиммунное заболевание ЩЖ, вызванное продуцирующей стимулирующих аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). Избыток тиреоидных гормонов (ТГ) обуславливает нарушение функционирования большинства органов и систем организма, в том числе и репродуктивной системы. Для этого заболевания характерно изменение метаболизма половых гормонов, клиническими проявлениями которого являются нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, встречающиеся при тиреотоксикозе в 2,5 раза чаще, чем в здоровой популяции [26].

Хронический аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото) является заболеванием ЩЖ, исходом которого может быть первичный гипотиреоз, развивающийся в результате лимфоидной инфильтрации и деструкции паренхимы ЩЖ. Заболевание возникает на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии, направленной против собственных тиреоцитов и заканчивающейся их разрушением.

У женщин, страдающих бесплодием, диагноз гипотиреоза выявляется в широком процентном диапазоне – от 2-х до 34% [26].

Существует точка зрения, что аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез [5].

#### **Болезнь Грейвса и репродуктивные нарушения**

Болезнь Грейвса – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией: эндокринной офтальмопатией, претиббиальной микседемой, акропатией. Впервые заболевание было описано в 1825 году Каледом Парри, и 1835 году – Робертом Грейвсом, а в 1840 – Карлом фон Базедовым [1].

Основной причиной гипертиреоза у фертильных женщин является БГ, распространенность которой колеблется от 0,4% до 1,6% [24].

Гормоны ЩЖ оказывают влияние на белоксинтезирующую функцию печени посредством активации ферментативных систем [2,28]. Стимулируется выработка глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) с восьмикратным повышением его концентрация в плазме крови.

Из-за повышенного уровня ГСПГ эстрадиол (Е2) находится в связанном состоянии, а уровень эстрогенов может быть повышенным в 2-3 раза относительно здоровых женщин в период всех фаз менструального цикла [10]. Уровень свободной фракции Е2 не был исследован, но предполагается уменьшение этой фракции в результате увеличения ГСПГ [41].

В клинической ситуации тиреотоксикоза изменяется метаболизм андрогенов с увеличением конверсия андрогенов в эстрогены [25]. При увеличении продукции ГСПГ снижается до 50% скорость метаболического клиренса тестостерона (СМК), замедляется его выведение и андроген накапливается в женском организме. СМК эстрадиола снижена в меньшей степени, т.к. 58% Е2 связывается с альбумином и только 42% – с ГСПГ, а 2% циркулируют в свободном состоянии. Сниженная СМК тестостерона приводит к повышению его уровня в плазме, а в последующем этот гормон превращается в андростендион [3,43]. Эти гормоны находятся преимущественно в связанном состоянии и клинические симптомы гиперандрогении отсутствуют. Работами Г.Е. Krassas (2010) было установлено, что у женщин с гипертиреозом уровень прогестерона в середине лютеиновой фазы ниже, чем у здоровых женщин [24].

Е.О. Akande и Т.Д. Hockaday (1972) в своей работе обнаружили, что уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) был значительно выше у женщин с гипертиреозом в период фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла относительно уровня ЛГ здоровых женщин [9].

В работе S. Zähringer (2000) получены данные о том, что уровень ЛГ повышен у женщин с тиреотоксикозом, но пульсирующий характер секреции ЛГ и ФСГ не отличался от контрольной группы [50]. В работе этих авторов также установили, что уровень ЛГ может понижаться до нормальных значений после 5 недель лечения тиреостатиками [8]. Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщин с тиреотоксикозом может быть повышенным, хотя данные об этом ограничены [45], а в некоторых сообщениях наоборот были данные о том, что уровень ФСГ был нормальным у женщин с гипертиреозом [50]. Механизм повышения ЛГ и ФСГ у женщин с гипертиреозом остается неясным.

Аменорея как один из симптомов БГ была описана в 1840 году Карлом фон Базедов, но данные о нарушениях менструального цикла при тиреотоксикозе разноречивы и не позволяют сделать однозначного заключения о взаимосвязи этих событий. R.C. Benson и M.E. Dailey (1955) в своих исследованиях сообщали о когорте (221 женщин) с гипертиреозом. У 58% этих женщин наблюдалась олигоменорея или аменорея, а у 5% – полименорея [12]. Похожие данные были получены и в более ранних исследованиях, таких как работы R.E. Goldsmith и соавт. (1952) [18]. Т. Tanaka и соавт. (1981), которые показали, что у 8 из 41 женщины с гипертиреозом наблюдалась аменорея, а у 15 – гипоменорея [45]. В исследованиях J.V. Joshi и соавт. (1993) выявили у 65% женщин с гипертиреозом нарушения менструального цикла, а в группе эутиреоидных женщин эти нарушения были только в 17%, но у части из них они предшествовали развитию гипертиреоза [22]. Г.Е. Krassas и соавт. (1994) в недавних исследованиях с участием 214 женщин с гипертиреозом выявили нарушения менструального цикла только у 46 (21,5%), из них в 24% случаев была гипоменорея, в 15% – полименорея, у 5% – олигоменорея и у 2% – гиперменорея, а случаев аменореи не было. Контрольную группу составляли 214 женщин в состоянии эутиреоза, у 18 (8,4%) из которых имелись нарушения менструального цикла, причем у 12 из них была олигоменорея [28]. Эти же авторы отметили, что нарушения менструального цикла при гипертиреозе

встречаются в 2,5 раза чаще, чем в здоровой популяции. Авторы подчеркнули, что в более поздних работах частота нарушений менструального цикла была значительно меньше, чем в ранее выполненных.

Таким образом, болезнь Грейвса сопровождается гормональными, биохимическими, пищевыми и эмоциональными дисфункциями, что способствует нарушению менструального цикла.

Изменения гормонального фона у женщин с гипертиреозом и вызываемые ими нарушения менструального цикла теоретически должны сопровождаться репродуктивной дисфункцией, но по этому вопросу публикаций немного, а данные ограничены и противоречивы. По результатам работ G.E. Krassas и соавт. (2000) можно сделать заключение о снижении фертильности при гипертиреозе, хотя у этих женщин могут быть овуляторные циклы, подтвержденные в этой работе результатами биопсии эндометрия [26]. K. Porre и соавт. (2002) изучали клинически значимую роль подавленного уровня ТТГ (< 0,1 МЕ/л) у женщин с бесплодием. Авторы обследовали 438 женщин. Подавленный уровень ТТГ регистрировался у 2,3% пациенток, однако ни у одной из них не было выявлено овуляторной дисфункции [36,40].

Имеющиеся литературные данные позволяют заключить, что большинство исследователей считают, что умеренно выраженный гипертиреоз не отражается на женской фертильности [2,28].

#### **Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивные нарушения**

Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) – хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате хронически прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз. Впервые заболевание было описано японским хирургом Н. Hashimoto в 1912 году [1].

В клинической практике наибольшее значение имеет первичный гипотиреоз, развившийся вследствие деструкции ЩЖ в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Диагностика гипотиреоза основывается на определении ТТГ и Т4 свободного. При отсутствии сниженной функции ЩЖ диагноз АИТ носит лишь предполагаемый характер.

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации Эндокринологов, «большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются: первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); наличие антител к ткани ЩЖ; ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии (диффузное снижение эхогенности ткани ЩЖ). При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер [6].

У женщины с гипотиреозом снижается скорость метаболического клиренса (СМК) андростенедиона и эстрогена, увеличивается их периферическая ароматизация [41]. Кроме того, снижается активность ГСПГ в плазме, в результате которой уменьшается концентрация общего тестостерона и эстрадиола. Эти изменения восстанавливаются, когда достигается эутиреоидное состояние [19].

При нарушении синтеза и периферического метаболизма эстрогенов происходит образование менее активных фракций, тем самым не обеспечивается механизм обратной связи в регуляции гонадотропинов [26], но уровень гонадотропинов остается нормальным [29]. В одной из работ было отмечено умеренное повышение секреции ЛГ [46].

При длительно существующем гипотиреозе возможно развитие вторичной гиперпролактинемии, галактореи, и нарушений менструального цикла. Эти дисфункции обусловлены гиперпродукцией гипоталамусом ТТГ-РГ и его стимулирующим эффектом на продукцию ТТГ и ПРЛ [13]. Исследование ТТГ необходимо прово-

дить у всех пациенток с гиперпролактинемией [41].

Некомпенсированный гипотиреоз, длительно стимулируя аденогипофиз, приводит к образованию вторичной аденомы гипофиза. При компенсации гипотиреоза происходит ее обратное развитие [4].

Нарушения менструального цикла при гипотиреозе встречаются в 3 раза чаще, чем в обычной популяции [27]. R.E. Goldsmith и соавт. (1952) определили, что у 9 из 10 пациенток с микседемой имелись нарушения менструального цикла. [18]. J.C. Scott и E. Mussey (1964) установили, что у 56% женщин с гипотиреозом имелись нарушения менструального цикла [42]. J.V. Joshi и соавт. (1993) сообщили о том, что эти дисфункции были у 68% женщин с гипотиреозом относительно контрольной группы, где частота этих дисфункций была только в 12% случаев [22].

G.E. Krassas и соавт. (1994) обследовали когорту (171 женщина) с гипотиреозом и выявили в 23% нарушения менструального цикла по сравнению с контрольной группой, где эти нарушения встречались только у 8% женщин. Из 17 женщин с гипотиреозом – олигоменоррея была у 6 – гипоменоррея – у 5, аменорея у 12, а очень редко гиперменоррея и меноррагия [28]. Возможно, это связано с ранней диагностикой гипотиреоза и с введением лабораторной диагностики в клиническую практику.

Длительный некомпенсированный гипотиреоз приводит к бесплодию в следствие овуляторной дисфункции. Имеющиеся исследования по изучению связи гипотиреоза и бесплодия малочисленны. M. Aojoki соавт. (2000) обнаружили, что из 299 бесплодных женщин гипотиреоз выявлен у 4% (в т.ч. манифестный – у 3,3%), и он ассоциировался с овуляторной дисфункцией в 6,3%; с идиопатическим бесплодием – у 4,8%; трубно-перитонеальным бесплодием – 2,6%, но различия между группами не были достоверны [11].

#### **Носительство антител к щитовидной железе**

Под носительством антител к ЩЖ понимают выявление антител к ЩЖ (АТ-ЩЖ) на фоне ее нормальной структуры и функции. Патологическое значение этого феномена остается неоднозначным и достигает 10-20% в разных возрастных группах [30]. АТ-ЩЖ в 5-10 раз чаще встречаются у женщин. Определение антител к пероксидазе тиреоцитов (АТ-ТПО) используют для диагностики АИТ, изолированное носительство АТ-ТГ встречается редко. Лишено смысла выполнение исследований уровня АТ-ЩЖ с целью оценки динамики лечения и прогнозирования АИТ, а также лечить изолированное присутствие АТ-ЩЖ [5].

C.Wilson и соавт. (1975) изучали распространенность антител у женщин с нарушением овуляторной функции и бесплодием. Фертильные женщины и пациентки с бесплодием имели одинаковую частоту встречаемости АТ-ЩЖ [49].

По данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем АТ-ТПО и эутиреозом составляет 2,1% [47].

Имеется ряд исследований, различных по выборкам, по объему материала, методам определения антител, в которых АТ-ЩЖ рассматриваются как фактор повышенного развития и прогрессирования гипотиреоза во время беременности и возникновение послеродовых тиреопатий. Например, послеродовый тиреоидит отмечен у 50% женщин с АТ-ЩЖ, но при наличии во время беременности АТ-ТПО его частота возрастает до 80%. Показано, что лечение тироксином женщин-носительниц АТ-ТПО снижает частоту выкидышей до уровня, характерного для беременных женщин без АТ-ТПО. Этот факт является важным аргументом в пользу скрининга уровня АТ-ТПО на ранних сроках беременности [14,16,17,23,33,38,44].

Доказательства прямых взаимоотношений между дисфункцией ЩЖ и бесплодием весьма ограничены, а окончательно подтверждение связи между этими вариантами патологии отсутствуют. Были выполнены исследования для установления связи между расстройством



функций ЩЖ с бесплодием у женщин и выяснения следующего факта – оказывают ли влияние способы лечения репродуктивных дисфункций на функцию ЩЖ и на исход беременности у этих женщин.

К. Порре и соавт. (2008) в исследовании случай-контроль выполнили исследование с участием 438 женщин из бесплодных пар и 100 фертильных женщин. Наблюдается достоверно более высокая распространенность АИТ у женщин, состоявших в бесплодном браке, когда бесплодие было обусловлено именно женским организмом, по сравнению с рожавшими женщинами контрольной группы, уравненными по возрасту. Особенно велико это различие для женщин, страдающих эндометриозом. Обнаружено, что чаще всего высокий уровень АТ-ЩЖ (29%) отмечен у бесплодных женщин с эндометриозом (OR=3,57, p=0,016) [36, 37, 39, 40].

I. Gerhard и соавт. (1991) диагностировали эндометриоз у 44% женщин с АИТ по сравнению с 9% женщин без патологии ЩЖ [15]. В недавнем бразильском исследовании, целью которого было изучение ассоциации между АЗЩЖ и эндометриозом, С.А. Petta и соавт. (2007) не обнаружили взаимосвязи между АИТ и эндометриозом, т.к. частота выявления АТ-ЩЖ у женщин с эндометриозом была сопоставима с аналогичными показателями в контрольной группе (14,9% и 22,2%, p=0,20) [34]. Тем не менее, следует заметить, что распространенность АЗЩЖ в контрольной группе женщин, вошедших в это исследование, была значительно выше, чем в контрольных группах большинства других работ.

Помимо эндометриоза как причины бесплодия с АЗЩЖ ассоциирована овуляторная дисфункция. В исследовании группы О.Е. Janssen (2004) это было продемонстрировано на примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при котором АЗЩЖ (в первую очередь, носительство АТ-ТПО) были выявлены у 26,9% женщин, по сравнению с 8,3% в группе контроля (p<0,0001) [20]. По данным этих авторов, такая ассоциация может быть объяснена повышением соотношения эстроген-прогестерон, как это достаточно часто происходит при СПКЯ. В статье D.I. Lebovic (2004) сообщается о том, что 27% женщин из группы с преждевременной яичниковой недостаточностью, имели аутоиммунную патологию ЩЖ [31]. Группой M.J. Abalovich (2007) было показано, что распространенность АЗЩЖ повышена в группе женщин с бесплодием в результате преждевременного истощения яичников, которое, вероятно, также имеет аутоиммунную этиологию. Они обнаружили, что в 40% случаев имелись АЗЩЖ [7]. Патогенетические механизмы, объясняющие ассоциацию АЗЩЖ с бесплодием, остаются весьма умозрительными, поскольку по данному направлению отсутствуют экспериментальные животные модели и исследования *in vitro*. Гипотиреоз в исходе в АИТ часто сочетается с клиникой бесплодия неясного генеза [17,32].

Феномен носительства АТ-ЩЖ, вероятно, имеет значение как фактор развития АИЗЖ, а клиническое значение АТ-ТПО до настоящего времени остается дискуссионным. Считается, что АТ-ТПО могут способствовать развитию гипотиреоза, но не играют главной роли в начале аутоиммунного процесса. Проспективные данные, полученные за 20-летний период наблюдения в Викгемском исследовании, показали, что положительная реакция на АТ-ТПО – ранний предиктор гипотиреоза в тех случаях, когда уровень ТТГ выше 2,0 мЕд/л. Полагают, что у эутиреоидного субъекта с достоверно повышенным уровнем АТ-ТПО гипотиреоз появится скорее, чем при умеренно повышенных уровнях АТ-ТПО. Риск развития дисфункции ЩЖ повышен у родственников больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (АЗЩЖ) и циркулирующими АТ-ТПО [47].

Носительство АТ-ТПО – частое явление при аутоиммунных расстройствах, не связанных с патологией ЩЖ. Общепринятое положение о том, что у пациентов с АЗЩЖ повышен риск развития других аутоиммунных заболеваний, является бесспорным. Ассоциированные с АЗЩЖ: аутоиммунные полигландулярные синдромы типа I и аутоиммунные эндокринопатии, например сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона, аутоиммунный гипопаратиреоз, первичная недостаточность яичников; органоспецифические аутоиммунные заболевания (антитела, специфичные по отношению к ЩЖ), а также пернициозная анемия, витилиго, целиакия, аутоиммунный гепатит, миастения, гнездная алопеция, рассеянный склероз; органонеспецифичные аутоиммунные заболевания (антитела, не специфичные по отношению к ЩЖ): ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, преждевременное истощение яичников и редко встречающиеся аутоиммунные заболевания [21].

Данные об ассоциации аутоиммунных заболеваний и АЗЩЖ были получены не в популяционных проспективных исследованиях, проясняющих риск развития этих заболеваний у лиц с АТ-ТПО, для оценки риска развития дисфункции ЩЖ у этих лиц при наличии у них другой аутоиммунной патологии.

Патогенетические механизмы взаимосвязи АЗЩЖ и ассоциированных заболеваний до конца не изучены.

Таким образом, анализ завершенных клинических исследований, изучавших взаимосвязь АЗЩЖ и репродуктивную систему женщины, подтверждает, что недооценка функции ЩЖ в диагностике и лечении или необоснованное назначение тиреоидных препаратов, ведет к увеличению репродуктивных нарушений женщины, и снижению качества жизни. Необходимо рекомендовать выполнение диагностических процедур всем женщинам с идиопатическим бесплодием и наличием аутоиммунной патологии щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Эндокринология: учебник для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.
2. Татарчук Т.Ф. Репродуктивная система женщин и нарушения функции щитовидной железы // Вестник ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – 2000. – Т. 9. №4. – С.16-23.
3. Теттермен Д. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – С.274-314.
4. Фадеев В.В. Гипотиреоз и репродуктивная функция женщины // Врач. – 2003. – №6. – С.29-31.
5. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2004. – №2. – С.47-53.
6. Эндокринология. Клинические рекомендации / Под ред. И.И.Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
7. Abalovich M. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility // Gynecol Endocrinol. – 2007. – Vol. 23. – P.279-283.
8. Akande E.O. The effect of oestrogen on plasma levels of lutenizing hormone in euthyroid and thyrotoxic postmenopausal women // J. Obstet Gynaecol Br Commonw. – 1974. – Vol. 81. – P.795-803.
9. Akande E.O., Hockaday T.D. Plasma lutenizing hormone levels in women with thyrotoxicosis // J. Endocrinol. – 1972. – Vol.53. – P.173-174.
10. Akande E.O., Hockaday T.D. Plasma oestrogen and lutenizing hormone concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance // Proc R Soc Med. – 1972. – Vol. 65. – P.789-790.
11. Arojoki M. Hypothyroidism among infertile women in Finland // Gynecol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 14. №2. – P.127-131.
12. Benson R.C., Dailey M.E. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism // Surg Gynecol Obstet. – 1955. – Vol. 100. – P.19-26.
13. Cramer D.W. Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? // J. Assis. Repord. Genet. – 2003. – Vol. 20. – P.210-215.

14. *Dendrinos S.* Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriage // *Gynecol Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. – P.270-274.

15. *Gerhard I.* Thyroid and ovarian function in infertility women // *Hum.Reprod.* – 1991. – Vol. 6. – P.338-345.

16. *Geva E.* Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer program // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol.11. – P.1627-1631.

17. *Geva E.* The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37. – P.184-186.

18. *Goldsmith R.E.* The menstrual pattern in thyroid disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1952. – Vol. 12. – P.846-855.

19. *Gordon G.G., Southren A.L.* Thyroid – hormone effect on steroid-hormone metabolism // *Bill. NY Acad. Med.* – 1977. – Vol. 53. – P.241-259.

20. *Janssen O.E., Mehlmauer N., Hahn S., et al.* High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150. – P.363-369.

21. *Jenkins R.C., Weetman A.P.* Disease associations with autoimmune thyroid disease // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12. №11. – P.977-988.

22. *Joshi J.V., Bhandarkar S.D., Chadha M., et al.* Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter // *J. Postgrad. Med.* – 1993. – Vol. 39. – P.137-141.

23. *Kim C.H.* Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1998. – Vol. 40. №1. – P.2-8.

24. *Krassas G.E., Poppe K., Glinioer D.* Thyroid function and human reproductive Health // *Endocrine Reviews.* – 2010. – Vol. 31. №5. – P.702-755.

25. *Krassas G.E.* The male and female reproductive system in thyrotoxicosis // *Werner and Ingbar's the thyroid – a fundamental and clinical text / L.E. Braverman, R.D. Utiger, eds. – 9th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P.621-628.*

26. *Krassas G.E.* Thyroid disease and female reproduction // *Fert. Steril.* – 2000. – Vol. 74 (Issue 6). – P.1063-1070.

27. *Krassas G.E.* Disturbances of menstruation in hypothyroidism // *Clin. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 50. –P.655-659.

28. *Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T., et al.* Menstrual disturbances in thyrotoxicosis // *Clin. Endocrinol.* – 1994. –Vol. 40. – P.641-644.

29. *Larsen P.R., Davies T.F., Hay I.D.* The thyroid gland // *Williams textbook of endocrinology / J.D. Wilson, D.W. Foster, H.M. Kronenberg, P.R. Larsen, eds. – 9th ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1998. – P.389-515.*

30. *Lazarus J.H., Obuobie K.* Thyroid disorders – an update // *Postgr. Med. J.* – 2000. – Vol. 76. – P.529-536.

31. *Lebovic D.I.* Premature ovarian failure: Think «autoimmune disorder» // *Sexual. Reprod. Menopause.* – 2004. –Vol. 2. №4. – P.230-233.

32. *Luborsky J.L.* Ovarian autoimmunity greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility that in general population // *Clin.Immunol.* – 1999. –Vol. 90. №3. – P.368-374.

33. *Matalon S.T.* The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 45. №2. – P.72-77.

34. *Petta C.A.* Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P.2693-2697.

35. *Pontikides N., Kaltsas Th., Krassas G.E.* The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in hyperthyroid female patients before and after treatment // *J. Endocrinol Invest.* – 1990. – Vol. 13 (2 Suppl). – P.203.

36. *Poppe K.* Female infertility and the thyroid // *Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 18. №2. – P.153-165.

37. *Poppe K.* The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4. – P.394-405.

38. *Poppe K.* Thyroid disease and female reproduction // *Clin. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 66. – P.309-321.

39. *Poppe K.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9. №2. – P.149-161.

40. *Poppe K.* Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women // *Thyroid.* – 2002. –Vol. 12. – P.997-1001.

41. *Redmond G.P.* Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 14. Suppl.1. – P.5-15.

42. *Scott J.C. Jr., Mussey E.* Menstrual patterns in myxedema // *Am J.Obstet. Gynecol.* – 1964. – Vol. 90. – P.161-165.

43. *Singh A.* Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: Biochemical versus clinical pregnancies // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 63. – P.277.

44. *Stagnaro-Green A.* Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol.18. – P.167-181.

45. *Tanaka T., Tamai H., Kuma K., et al.* Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances // *Metabolism.* – 1981. – Vol. 30. – P.323-326.

46. *Trokoudes K.M.* Infertility and thyroid disorders // *Curr. Opin.Obstet.Gynecol.* – 2006. –Vol. 18. №4. – P.446-451.

47. *Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickam Survey // *Clin. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 43. – P.55-68.

48. *Weetman A.P.* Etiology, diagnosis and treatment of Graves` disease // *Thyroid international.* – 2003. – №3. – P.12-17.

49. *Wilson C.* Smooth muscles antibodies in infertility // *Lancet.* – 1975. – Vol. 2. –P.1238-1139.

50. *Zähringer S., Tomova A., von Werder K., et al.* The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2000. – Vol. 8. – P.282-289.

## REFERENCES

1. *Dedov I.I.* Endocrinology: textbook for universities . – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 432 p. (in Russian)

2. *Tatarchuk T.F.* The reproductive systems of women and thyroid dysfunction // *Bestnik asociatiacii akusherov i gynecologov Ukraine.* – 2000. – Vol. 9. №4. – P.16-23. (in Russian)

3. *Teppermen D.* Physiology of metabolism and endocrine system. – Moscow: Mir, 1989. – P.74-314. (in Russian)

4. *Fadeev V.V.* Hypothyroidism and reproductive function of women // *Vrach.* – 2003. – №6. – P.29-31.

5. *Fadeev V.V.* Modern concepts of diagnosis and treatment of hypothyroidism in adults // *Problemi endocrinologii.* – 2004. – Vol. 50. №2. – P.47-53.

6. *Endocrinology. Clinical recommendations / I.I. Dedov, G.A. Melnychenko, ed. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 304 p. (in Russian)*

7. *Abalovich M.* Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility // *Gynecol Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – P.279-283.

8. *Akande E.O.* The effect of oestrogen on plasma levels of lutenizing hormone in euthyroid and thyrotoxic postmenopausal women // *J. Obstet Gynaecol Br Commonw.* – 1974. – Vol. 81. – P.795-803.

9. *Akande E.O., Hockaday T.D.* Plasma lutenizing hormone

levels in women with thyrotoxicosis // *J. Endocrinol.* – 1972. – Vol. 53. – P.173-174.

10. *Akande E.O., Hockaday T.D.* Plasma oestrogen and luteinizing hormone concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance // *Proc R Soc Med.* – 1972. – Vol. 65. – P.789-790.

11. *Arojoki M.* Hypothyroidism among infertile women in Finland // *Gynecol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. №2. – P.127-131.

12. *Benson R.C., Dailey M.E.* The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism // *Surg Gynecol Obstet.* – 1955. – Vol. 100. – P.19-26.

13. *Cramer D.W.* Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? // *J. Assis. Reprod. Genet.* – 2003. – Vol. 20. – P.210-215.

14. *Dendrinos S.* Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriage // *Gynecol Endocrinol.* – 2000. – Vol. 14. – P.270-274.

15. *Gerhard I.* Thyroid and ovarian function in infertility women // *Hum.Reprod.* – 1991. –Vol. 6. – P.338-345.

16. *Geva E.* Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer program // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol.11. – P.1627-1631.

17. Geva E. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction // Am. J. Reprod. Immunol. – 1997. – Vol. 37. – P.184-186.
18. Goldsmith R.E. The menstrual pattern in thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1952. – Vol. 12. – P.846-855.
19. Gordon G.G., Southren A.L. Thyroid – hormone effect on steroid-hormone metabolism // Bill. NY Acad. Med. – 1977. – Vol. 53. – P.241-259.
20. Janssen O.E., Mehlmauer N., Hahn S., et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. – 2004. – Vol. 150. – P.363-369.
21. Jenkins R.C., Weetman A.P. Disease associations with autoimmune thyroid disease // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. №11. – P.977-988.
22. Joshi J.V., Bhandarkar S.D., Chadha M., et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter // J. Postgrad. Med. – 1993. – Vol. 39. – P.137-141.
24. Kim C.H. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome // Am. J. Reprod. Immunol. – 1998. – Vol. 40. №1. – P.2-8.
24. Krassas G.E., Poppe K., Glinoe D. Thyroid function and human reproductive Health // Endocrine Reviews. – 2010. – Vol. 31. №5. – P.702-755.
25. Krassas G.E. The male and female reproductive system in thyrotoxicosis // Werner and Ingbar's the thyroid – a fundamental and clinical text / L.E. Braverman, R.D. Utiger, eds. – 9th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P.621-628.
26. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction // Fert. Steril. – 2000. – Vol.74 (Issue 6). – P.1063-1070.
27. Krassas G.E. Disturbances of menstruation in hypothyroidism // Clin. Endocrinol. – 1999. – Vol. 50. – P.655-659.
28. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T., et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis // Clin. Endocrinol. – 1994. – Vol. 40. – P.641-644.
29. Larsen P.R., Davies T.F., Hay I.D. The thyroid gland // Williams textbook of endocrinology / J.D. Wilson, D.W. Foster, H.M. Kronenberg, P.R. Larsen, eds. – 9th ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1998. – P.389-515.
30. Lazarus J.H., Obuobie K. Thyroid disorders – an update // Postgr. Med. J. – 2000. – Vol. 76. – P.529-536.
31. Lebovic D.I. Premature ovarian failure: Think «autoimmune disorder» // Sexual. Reprod. Menopause. – 2004. – Vol. 2. №4. – P.230-233.
32. Luborsky J.L. Ovarian autoimmunity greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility that in general population // Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 90. №3. – P.368-374.
33. Matalon S.T. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. 45. №2. – P.72-77.
34. Petta C.A. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P.2693-2697.
35. Pontikides N., Kaltsas Th., Krassas G.E. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in hyperthyroid female patients before and after treatment // J. Endocrinol Invest. – 1990. – Vol. 13 (2 Suppl). – P.203.
36. Poppe K. Female infertility and the thyroid // Best Pract. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18. №2. – P.153-165.
37. Poppe K. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4. – P.394-405.
38. Poppe K. Thyroid disease and female reproduction // Clin. Endocrinol. – 2007. – Vol. 66. – P.309-321.
39. Poppe K. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol. 9. №2. – P. 149-161.
40. Poppe K. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women // Thyroid. – 2002. – Vol. 12. – P.997-1001.
41. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // Thyroid. – 2004. – Vol. 14. Suppl.1. – P.5-15.
42. Scott J.C. Jr., Mussey E. Menstrual patterns in myxedema // Am J. Obstet. Gynecol. – 1964. – Vol. 90. – P.161-165.
43. Singh A. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: Biochemical versus clinical pregnancies // Fert. Steril. – 1995. – Vol. 63. – P.277.
44. Stagnaro-Green A. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol.18. – P.167-181.
45. Tanaka T., Tamai H., Kuma K., et al. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances // Metabolism. – 1981. – Vol. 30. – P.323-326.
46. Trokoudes K.M. Infertility and thyroid disorders // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18. №4. – P.446-451.
47. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickam Survey // Clin. Endocrinol. – 1995. – Vol. 43. – P.55-68.
48. Weetman A.P. Etiology, diagnosis and treatment of Graves' disease // Thyroid international. – 2003. – №3. – P.12-17.
49. Wilson C. Smooth muscles antibodies in infertility // Lancet. – 1975. – Vol. 2. – P.1238-1139.
50. Zähringer S., Tomova A., von Werder K., et al. The influence of hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2000. – Vol. 8. – P.282-289.

#### Информация об авторах:

Михайлова Светлана Викторовна – врач-эндокринолог, e-mail: ssvetlankka@ya.ru; Зыкова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51, тел. (8182) 632739.

#### Information about the authors:

Mikhailova Svetlana Viktorovna – endocrinologist, e-mail: ssvetlankka@ya.ru; Zykova Tatiana Alexeevna – Ph.D., MD, Professor, 163000, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51, tel. (8182) 632739.

© НАЗАРОВ В.М., ЖЕЛЕЗНЕВ С.И., ЖЕЛТОВСКИЙ Ю.В., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., АФАНАСЬЕВ А.В., ДЕМИН И.И., ЛАВИНЮКОВ С.О., СМОЛЯНИНОВ К.А. – 2013  
УДК 616.126.4 – 089

### КОРРЕКЦИЯ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ОПОРНЫХ КОЛЕЦ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Владимир Михайлович Назаров<sup>1</sup>, Сергей Иванович Железнев<sup>1</sup>, Юрий Всеволодович Желтовский<sup>2,3</sup>,  
Александр Владимирович Богачёв-Прокофьев<sup>1</sup>, Александр Владимирович Афанасьев<sup>1</sup>, Игорь Иванович Демин<sup>1</sup>,  
Сергей Олегович Лавинюков<sup>1</sup>, Константин Анатольевич Смолянинов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, директор – д.м.н., проф., акад. РАМН А.М. Караськов, Центр приобретенных пороков сердца и биотехнологий, зав. – д.м.н., проф. С.И. Железнев;

<sup>2</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. Ю.В. Желтовский;

<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** Рассматриваются современные проблемы имплантации опорных колец для коррекции гемодинамиче-



ских нарушений на уровне атрио-вентрикулярных клапанов сердца, вследствие дисплазии соединительной ткани. Представлены исследования по имплантации опорных колец, выполненные на животных и человеке, а также клинические исследования с уровнем доказательности 3b, 2b, 1b. Обсуждается современное состояние вопроса.

**Ключевые слова:** приобретенные пороки сердца, опорные кольца, кардиохирургия.

#### MITRAL VALVE REPAIR USING DIFFERENT ANNULOPLASTY RINGS IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE

V.M. Nazarov<sup>1</sup>, S.I. Zheleznev<sup>1</sup>, Y.V. Zheltovsky<sup>2,3</sup>, A.V. Bogachev-Prokofiev<sup>1</sup>, A.V. Afanasyev<sup>1</sup>,  
I.I. Demin<sup>1</sup>, S.O. Lavinyukov<sup>1</sup>, K.A. Smolianinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk State Research Institute of Circulation Pathology; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** We consider the current problems of implantation of support rings for the correction of hemodynamic disturbances at the level of the atrio-ventricular valves of the heart, as a result of connective tissue dysplasia. The research on the implantation of support rings, fulfilled on animals and humans, as well as clinical studies with the level of evidence 3b, 2b, 1b have been presented.

**Key words:** acquired heart disease, support rings, cardiac surgery.

В настоящее время главной причиной смертности во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Из всех умерших по причине болезней системы кровообращения лица трудоспособного возраста составили 15,25%, из них в возрасте от 30 до 50 лет – 37% [1,5,8,25]. По данным патологоанатомических исследований, пороки сердца встречаются в 4-7% случаев, причем наиболее часто среди пороков обнаруживается поражение МК [6]. В крупных популяционных исследованиях встречаемость митральной регургитации (МР) составляет от 11% в исследовании «CARDIA», до 19% в исследовании «Framingham Heart» и 21% в исследовании «Strong Heart». Проталпс митрального клапана (МК) встречается примерно в 2% случаев в общей популяции [15]. В настоящее время острая ревматическая лихорадка занимает скромное место в структуре причин поражения сердца, уступая дисплазии соединительной ткани и инфекционному эндокардиту [1,5-8].

Несмотря на достигнутые высоты, по официальным данным в большинстве мировых кардиохирургических центрах частота выполнения реконструктивных операций не превышает 10-20% (АСС/АНА guidelines, 2006) [13], доля протезирования МК по разным авторам составляет 77,2-82,4% [1,13,26,29]. Так, в России хирургическая коррекция пороков МК проводится в 74 клиниках, и в 64 из них выполняется только протезирование клапана [1,6]. Почему, спустя несколько десятков лет после внедрения в клиническую практику зарекомендовавших себя методик пластической коррекции МК, мы сегодня имеем очень низкую частоту сохранения клапана? Вопросы совершенствования операционной техники и тактики ведения пациентов с дисплазией соединительной ткани остаются открытыми.

Предложенное огромное количество вариантов и способов реконструкции МК может свидетельствовать лишь об отсутствии универсального метода коррекции и единого взгляда на проблему лечения данной группы пациентов. В настоящее время не вызывает сомнений, что по возможности нативный клапан должен быть сохранен. Достоверно доказаны ряд преимуществ реконструктивных операций перед заменой клапана, такие как: снижение летальности, тромбоэмболических осложнений, инфекционного эндокардита [2-4]. Благодаря новым технологиям и знаниям реконструкция МК выполнима у большинства больных, и в ведущих мировых центрах частота сохранения МК при дисплазии соединительной ткани составляет: до 90% [19-22], 90% [28], 100% [8]. По результатам крупных ретроспективных исследований [28,31-33], были получены и опубликованы непосредственные и отдаленные результаты клапансохраняющих операций на МК при дисплазии соединительной ткани как при использовании срединной стернотомии, так и при миниинвазивном доступе. Следует отметить, что при пролапсе передней створки наблюдались более худшие показатели свобо-

ды от умеренной и тяжелой регургитации, свободы от реопераций [28].

На сегодняшний день нет единого мнения в выборе метода хирургической коррекции, так же окончательно не решен вопрос нужно ли использовать опорные кольца [8,19-22,28,33] или нет [31], или, например, использовать их при болезни Барлоу и возможность не использовать при фиброэластическом дефиците [28]. Существуют различные фирмы-производители опорных колец, и даже внутри одной марки их может быть более десятка видов, отличающихся по жесткости, форме, покрытию, размерам, что дополнительно создает трудности выбора, т.к. нет единого алгоритма подбора опорных колец. На практике подбор осуществляется только лишь по размеру, наличию того или иного кольца в клинике, личным предпочтениям хирурга, а не по каким-либо объективным критериям. В литературе нет данных о зависимости типа используемого опорного кольца и полученных послеоперационных осложнений, частоты выполнимости пластики.

В 1957 году С.W. Lillehei и соавт. [44] внедрили аннулопластику – принципиально новый подход в сердечно-сосудистой хирургии, в последующем были развиты различные шовные методики пластики фиброзного кольца G.E. Reed, R.W. Pooley [49], J.H. Kay, W.S. Egerton и др. [39]. Пионером в развитии подходов коррекции сложной патологии створок МК, безусловно, является А. Carpentier. Он еще в 1969 г. отметил, что использование опорного кольца позволяет воссоздать нормальную геометрию фиброзного кольца МК, достаточно снизить напряжение и натяжение по линии швов, улучшить кооптацию створок и предотвратить дальнейшую дилатацию фиброзного кольца [20]. Аннулопластика на опорном кольце является неотъемлемой частью реконструкции МК в подавляющем большинстве клиник. Следствием этого получило широкое развитие технологий производства опорных колец, к настоящему времени в мире доступны десятки видов опорных колец, включающих замкнутые жесткие, гибкие, полужесткие, разомкнутые, полукольца, а также «homemade» кольца, изготовленные из перикарда, ПТФЕ или дакроновых сосудовных протезов и др. [10,12,30,31,49].

Следует отметить, что ни одно из предложенных опорных колец не отвечает условиям идеального устройства. Замкнутые жесткие опорные кольца потенциально могут приводить к обструкции выводного тракта левого желудочка и развитию синдрома систолического движения передней створки МК (SAM-синдром). Замкнутые полужесткие опорные кольца наделены теми же недостатками, как и жесткие – восстанавливают форму МК только в 2-х проекциях, вследствие чего нивелируется динамика размеров межтригонального промежутка в течение сердечного цикла, митральный клапан становится плоским, уменьшается естественная кривизна створок, что в итоге исключает существование «седловидной» формы МК.

Гибкие кольца позволяют лучше сохранить и поддержать нормальную функцию левого желудочка, но не могут предотвратить прогрессирующего расширения фиброзного кольца и развития возвратной митральной регургитации в отдаленном периоде [41].

Основные споры и дискуссии развернуты вокруг использования жестких замкнутых опорных колец и гибких разомкнутых полуколец («бэндов»), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки, что подтверждается многочисленной серией сравнительных и описательных исследований по опыту применения этих двух типов опорных колец в митральной позиции.

### Исследования на животных

Ряд авторов [36,38,49,50] выявили, что обычные плоские жесткие опорные кольца не только не восстанавливают нормальную геометрию клапана, но делают его плоским, ограничивают подвижность задней створки МК, вызывая развитие функционально «моностворчатого» клапана, увеличивая напряжение створок, натяжение подклапанных хорд и стресс между фиброзным и имплантированным плоским жестким опорным кольцом. М.О. Jensen в экспериментах на свиньях и М. Vergnat в исследовании на 16 пациентах показали, что опорные кольца седловидной формы позволяют достичь лучшей коаптации и мобильности створок, чем применение плоских колец, что может способствовать более долговременной стабильности реконструированного клапана [36,54-56].

Группа ученых из Калифорнии [58] провели компьютерное моделирование аннулопластики МК с использованием седловидного Edwards Physio II и ассиметричного IMR ETlogix колец по серии МРТ сканов сердца овцы с ишемической МН после перенесенного инфаркта миокарда. В обеих группах отмечено сокращение септальнолатерального расстояния, уменьшение напряжение волокон в базальном отделе левого желудочка (более выраженное у IMR ETlogix), отсутствие изменений напряжения волокон в средней и апикальной частях левого желудочка; увеличение кривизны и снижение напряжения на створках (более выраженное у IMR ETlogix) и подклапанных хордах.

Для оценки влияния различных опорных колец на размеры передней створки МК W. Bothe провел исследование на 57 овцах с использованием рентгенконтрастного маркирования с последующей видеофлюороскопической визуализацией изображения и оценкой септальнолатерального и комиссурально-комиссурального размеров передней створки. В исследование были включены 28 мм кольца для аннулопластики: Cosgrove-Edwards гибкий бэнд, «седловидной» формы жесткое замкнутое опорное кольцо St Jude Medical, 3 вида жестких опорных колец от Edwards Lifesciences – физиологичной формы Carpentier-Edwards Physio, ассиметричные IMR-ETlogix и GeoForm. В диастолу септально-латеральный и межкомиссуральный размеры остались сохраненными (нативными) в группе с имплантацией гибкого бэнда, в то время как все 4 группы с имплантацией жестких колец значительно уменьшили межкомиссуральное расстояние без изменения септально-латерального размера передней створки. В систолу септально-латеральные размеры были заметно уменьшены в группах GeoForm и IMR-ETlogix; группы с гибким бэндом (Cosgrove-Edwards), седловидной формой (St Jude Medical) и физиологичной формой (Carpentier-Edwards Physio) колец сохраняли нативные размеры передней створки, что является теоретическими предпосылками предпочтительного использования данных колец. Несмотря на изменения нативных размеров передней створки при использовании жестких колец в течение сердечного цикла, во всех группах форма МК осталась неизменной. Таким образом, в эксперименте на животных показана способность гибких бэндов и частично жестких опорных колец, контуры которых повторяют форму нормального

МК, сохранять физиологичную геометрию МК в течение сердечного цикла.

Позднее группа во главе с W. Bothe развила эту гипотезу в продолжении исследования [16,17] для оценки влияния различных имплантированных опорных колец на изменение напряжения фиброзного кольца МК при помощи математических расчетов. Общее абсолютное напряжение на фиброзное кольцо оказалось наименьшим в группе гибких бэндов и наибольшим при использовании ассиметричного жесткого замкнутого IMR-ETlogix кольца (уменьшавшего септальнолатеральный размер как в систолу, так и в диастолу). Однако GeoForm жесткие ассиметричные кольца с наибольшей степенью сокращения септальнолатерального расстояния оказали такое же напряжение на фиброзное кольцо, как и кольца физиологичной формы (saddle-shaped St Jude Medical и Carpentier-Edwards Physio). В эксперименте на здоровых сердцах животных все кольца в той или иной степени индуцировали увеличение напряжения на фиброзное кольцо, главным образом в боковых (комиссуральных) частях.

В эксперименте на шестнадцати свиньях показано, что седловидной формы (“saddle-shaped”) кольца обеспечивают более равномерное распределение тянущих сил в сравнении с плоскими кольцами, которые потенциально могут передаваться на створки и хорды, что важно учитывать при выборе опорного кольца для аннулопластики [37].

Применение гибких бэндов (Duran), как и жестких колец (Carpentier-Edwards Physio), в опыте на неизмененных сердцах овец резко ограничивает подвижность средней части задней створки МК, вследствие чего она служит только в качестве опоры для закрытия, а динамика клапана осуществляется только за счет движения интактной передней створки [28].

В *in vitro* стендовом эксперименте на свинных клапанах М. Padala и соавт. оценили роль «седловидной» конфигурации МК в динамике р2 сегмента задней створки. Пиковый ареал магнитуды напряжения на р2 сегмент задней створки статистически значимо снизился (при изменении формы МК с плоского на «седловидную» путем 20% увеличения соотношения высоты и комиссуральной ширины клапана) на 78%. В радиальном направлении (от фиброзного кольца к свободному краю створки) 44,4% снижение напряжения; по огибающей (комиссуно-комиссуральной) оси – 34% снижение. Таким образом, неплоскостная пространственная конфигурация митрального кольца значительно уменьшает величину механического напряжения на заднюю створку во время смыкания створок в систолу. Снижение напряжения по радиальной и огибающей оси может снизить нагрузку на линии швов и потенциально продлить долговечность выполненной пластики, а также препятствовать прогрессированию дегенерации у пациентов с дисплазией МК.

### Исследования на человеке

Имплантация любого устройства в митральную позицию вызывает значимые изменения в геометрии фиброзного кольца МК. В контраст использования плоских опорных колец, применение колец, поддерживающих «седловидную» форму, позволяет уменьшить «неплоский» (*non planarity*) угол (угол по межкомиссуральному диаметру между передней и задней полуокружностями фиброзного кольца), тем самым восстанавливая нормальную физиологичную форму МК. Таким образом, создаются структурные предпосылки преимуществ пластики МК при дисплазии соединительной ткани и ишемической митральной недостаточности с использованием гибких колец, посредством снижения напряжения на аппарат МК [32,44,53,56].

R. Sharony и соавт. в своем исследовании показали 9,6% уменьшение площади митрального отверстия и 5,2% укорочение интертригонального промежутка в те-



чение систолы при использовании гибких бэндов, и отсутствие таковой динамики при использовании жестких замкнутых опорных колец [52], и выявили статистически значимый более низкий трансклапанный градиент давления при использовании гибких колец ( $4,0 \pm 0,3$  мм рт.ст. против  $5,0 \pm 0,3$  мм рт.ст.).

Влияние имплантированного опорного кольца на воссоздание и сохранение естественной кривизны створок МК показали M. Vergnat, M. Levack и др. в исследовании на людях с помощью 3-х мерной Эхо-КТ визуализации. В группе пациентов с имплантацией гибкого «седловидного» кольца высота створок составила  $7,4 \pm 0,8$  мм, что сопоставимо с нормой в общей популяции здоровых людей –  $7,5$  мм [58], против группы с имплантацией плоских колец –  $3,3 \pm 1,1$  мм [59,60].

Главным изъяном гибких колец является недостаточная поддержка, редукция передней полуокружности фиброзного кольца МК, так как дилатация фиброзного кольца может осуществляться не только за счет расширения мышечной (задней) части фиброзного кольца, но и за счет фиброзной (передней) порции, особенно при выраженной дисплазии МК [8,9,14,31,49], дилатационной и ишемической кардиомиопатиях [29,33,35,40].

Применение гибких колец теоретически основано на том, что эти устройства позволяют сохранить и поддерживать нормальную динамику МК в течение сердечного цикла. Данная гипотеза основана на предположении, что у пациентов подвергающихся пластике МК его динамика исходно достаточно сохранна. Группой исследователей под руководством Gorman R.C. из Пенсильванского Университета проведено 3D Эхо-КТ обследование пациентов с ишемической митральной регургитацией и недостаточностью вследствие дисплазии соединительной ткани, а также здоровых лиц по 11 человек в каждой группе. В обеих группах площадь фиброзного кольца была значимо больше, чем в контрольной группе ( $9,98 \pm 1,55$  см<sup>2</sup> и  $13,29 \pm 3,05$  см<sup>2</sup> против  $7,95 \pm 1,40$  см<sup>2</sup> соответственно). При ишемической МН фиброзное кольцо менее подвижно, при дисплазии – более быстрая дилатация фиброзного кольца в период ранней систолы в ответ на повышение давления в левом желудочке. Таким образом, в обеих исследуемых группах динамика и анатомия МК значительно нарушена, вследствие чего авторы выдвинули свою гипотезу о том, что как таковое использование гибких колец вряд ли может привести к нормализации нарушенной патологическим процессом динамики и анатомии фиброзного кольца [42].

E.G. Caiani и соавт. с помощью 3-х мерной эхокардиографии в режиме реального времени исследовали динамику фиброзного кольца при органическом пролапсе МК до вмешательства и после имплантации опорного кольца (гибкий Cosgrove-Edwards бэнд – 21 пациент, жесткое замкнутое Carpentier-Edwards Physio – 23 пациента) в сравнении с популяцией здоровых людей (20 человек) [23]. Исходно исследуемые группы отличались от контрольной увеличенными размерами, большей площадью и высотой и уменьшенной плоскостностью МК; с минимальными изменениями (уменьшением) этих параметров через 6 месяцев после аннулопластики (более выраженные, но статистически не значимые при использовании жестких колец). Главным фактором, влияющим на динамику МК оказался размер, а не тип имплантированного опорного кольца.

#### Клинические исследования

##### Исследования случай-контроль (уровень 3b)

B. Unger-Graeber в 1991г представил эхокардиографические результаты выполненных 122 пластик МК по поводу митральной недостаточности различной этиологии (72 с дисплазией соединительной ткани): 46 пациентов – жесткие кольца Carpentier, 48 пациентов – с гибкими кольцами Duran, 28 – без имплантационных пластик. Сравнимые группы перед выпиской не отличались по степени МР, пиковой трансклапанной ско-

рости потока и градиенту; обе группы с имплантацией опорного кольца имели значимое уменьшение площади МК ( $2,6 \pm 0,8$  см<sup>2</sup> и  $2,8 \pm 0,8$  см<sup>2</sup> против  $3,2 \pm 0,7$  см<sup>2</sup>,  $p=0,01$ ).

Y. Okada в 1995г опубликовал результаты обследования 26 пациентов с дисплазией соединительной ткани после коррекции митральной недостаточности (11 жесткие Carpentier, 15 гибкие Duran) [48]. Пиковая скорость при физической нагрузке значимо выше в Carpentier группе ( $222$  см/с против  $186$  см/с), фракция укорочения левого желудочка значимо выше в Duran группе ( $43,4\%$  против  $35,8\%$ ), изменение площади фиброзного кольца МК в течение сердечного цикла также сохранялось только в группе с гибкими кольцами.

Y. Yamaura в 1995, 1997 г. – 20 пациентов с дисплазией МК: 10 жесткие Carpentier, 10 гибкие Duran. По данным ультразвукового исследования группа с гибкими кольцами сохраняла неплоскую форму и динамику размеров ( $25 \pm 2\%$  редукции) МК в течение сердечного цикла.

A. Dall'Agata [27] в 1998 году на малой группе пациентов представил схожие результаты с предыдущими авторами: группа с Cosgrove-Edwards гибким кольцом (15 человек) имели значимые систоло-диастолические изменения переднезаднего размера и площади митрального отверстия в течение сердечного цикла по сравнению с группой имплантации жесткого кольца Carpentier (5 пациентов).

Основными недостатками представленных исследований является как сам дизайн исследования, так и малая выборка пациентов и отсутствие представления клинических исходов.

##### Ретроспективные исследования (уровень 2b)

Реконструкция МК выполнена у большинства больных с митральной регургитацией, вызванной миксоматозными изменениями с низким риском развития клапан-связанных осложнений [28]. В период с 1981 по 1995 прооперировано 324 пациента, из них 75% аннулопластик на опорном кольце (жесткие и гибкие кольца, с 1991 г. – только гибкие) и 25% без имплантации. Десятилетняя свобода от реопераций составила 96%, от тяжелой МР –  $93 \pm 3\%$ , актуарная выживаемость за 10 лет составила  $75 \pm 5\%$ . При анализе групп по виду выполненной аннулопластики T. David выявил, что использование колец не является предиктором неудач при реконструкции МК, исходы так же не зависели от типа имплантированного опорного кольца.

V. Borghetti в 2000 г. в ретроспективном исследовании 44 пациентов с дисплазией показал, что гибкие кольца из аутоперикарда (23 пациента) обеспечивают более благоприятную динамику фиброзного кольца МК и сохранение сократительной функции левого желудочка и его резерва в ответ на стресс-нагрузки, чем жесткие кольца Carpentier. Также как и в предыдущих исследованиях, клинические исходы не представлены.

A. Milano в 2000 г. представил результаты ретроспективного исследования 62 пациентов с дисплазией соединительной ткани после реконструкции МК. Группа 1 – локальная аннулопластика задней части фиброзного кольца 10 пациентов, группа 2 – жесткое Carpentier кольцо 20 пациентов, группа 3 – гибкое Duran кольцо 17 пациентов, группа 4 – 15 пациентов с пликацией задней полуокружности полоской из аутологичного перикарда. В группе 1 при выписке достоверно выше степень резидуальной МР с тенденцией к нарастанию в течение срока наблюдения, по сравнению с результатами имплантационных пластик в трех других группах. Во всех исследуемых группах статистически значимое улучшение функционального класса по NYHA, уменьшение конечно-систолического объема (КСО) и конечно-диастолического объема (КДО) левого желудочка, нулевая ранняя и поздняя летальность в сроки наблюдения  $31 \pm 12$  мес.

S. Bevilacqua в 2003 г. в ретроспективном исследовании 133 пациентов с дисплазией соединительной ткани, из которых 77 (57,9%) получили жесткое Carpentier-

Edwards кольцо и 56 (42,1%) кольцо из аутологичного перикарда, показал, что 5-летняя свобода от реоперации и выраженной возвратной митральной регургитации (более 3+ степени) оказалась значимо выше в первой группе: 90,1% с 90% доверительным интервалом (ДИ) от 81,9% до 98,3% против 62,6% с 90% ДИ 43,1%-82,1% во 2 группе,  $p=0,027$ . Сравнимые группы статистически значимо не отличались по частоте развития SAM-синдрома (5,2% (4 случая) в Carpentier группе против 0 случаев во 2 группе,  $p=0,083$ ); госпитальной летальности (3 и 2 случая соответственно,  $p>0,999$ ); 5-летней выживаемости – 95,8% (90% ДИ 91,8-99,7%) против 91,0% (90% ДИ 83,9-98,1%) при  $p=0,519$ .

С.Н. Chung и соавт. сравнили отдаленные клинические и эхокардиографические исходы 294 пациентов, прооперированных в период в 1994 по 2004 гг. по поводу выраженной митральной недостаточности вследствие дисплазии соединительной ткани: 153 пациента с полужесткими Carpentier-Edwards кольцами, 141 – гибкими Duran кольцами. Они показали сравнимые отдаленные результаты по сократительной функции ЛЖ, свободы от возвратной митральной регургитации, реопераций и выживаемости пациентов обеих групп; но с достоверной тенденцией к развитию митрального стеноза (пиковый градиент  $> 10$  мм рт.ст.) в Duran группе в отдаленные сроки наблюдения (5-летняя свобода от стенозирования 91,2±2,8% в Carpentier группе против 65,1±10,7% во второй группе,  $p=0,011$ ) вследствие напластования паннусных образований.

М.Н. Kwon (2012) при ретроспективном анализе 548 пациентов, прооперированных по поводу функциональной митральной недостаточности с 1998 по 2008 г., частота развития умеренной и тяжелой возвратной митральной регургитации была значимо выше у пациентов с использованием разомкнутых колец по сравнению с группой с имплантацией замкнутых колец (21% против 10%  $p=0,001$ ), несмотря на лучшую сократительную функцию левого желудочка (медиана, интерквартильный интервал 40%; 30-55% против 35%; 25-45%  $p<0,001$  соответственно) [40].

#### **Рандомизированные клинические испытания (уровень 1b)**

На небольшой выборке пациентов с дисплазией соединительной ткани (группа 1 – 13 пациентов с имплантацией жесткого кольца, группа 2 – 12 пациентов с имплантацией гибкого кольца) [28] в 1989 г. представил эхокардиографические результаты операций: пациенты второй группы имели статистически значимое уменьшение конечно-систолического размера (КСР) и КСО ЛЖ в послеоперационном периоде ( $p<0,05$ ), значимое улучшение функции ЛЖ по фракции выброса ( $p<0,02$ ), соотношению ударного объема (УО)/КДО ЛЖ ( $p<0,05$ ) в отличие от группы с имплантацией жестких колец.

Г.М. Shahin и соавт. в своем рандомизированном проспективном исследовании, охватившем 96 пациентов, из которых 53 получили жесткое Carpentier-Edwards Classic кольцо и 43 – гибкое Carpentier-Edwards Physio кольцо, сообщили об отсутствии значимых отличий сравниваемых групп по летальности (16 больных в 1 группе, 6 – во второй,  $p=0,41$ ), интраоперационной (4 и 3 больных соответственно) и отдаленной (1 и 4 больных соответственно) несостоятельности выполненной

пластики, функции ЛЖ (45% и 48% соответственно,  $p=0,65$ ), улучшении ФК по NYHA (42% и 34%) в средние сроки наблюдения 5,1 лет.

В 2007 г. группа исследователей [24] представили результаты наиболее крупного рандомизированного клинического исследования по сравнению жестких (Carpentier) и гибких (Duran) колец. Исследование включило 363 пациента кому в период с 1995 по 2005 гг. 7 пациентов, кому не удалось выполнить клапаносохраняющую операцию или кому потребовалась реоперация были исключены из исследования. Итого 356 пациентов с митральной недостаточностью были отслежены в период от 3 до 126 месяцев (средний срок 46,6 мес.), что составило 1368,2 пациенто-лет. Общая актуарная выживаемость за 10 лет составила  $85,9\pm 4,9\%$  в Carpentier группе и  $75,7\pm 7,2\%$  в Duran группе без статистически значимых различий. Развитие значимой ( $\geq 3$  степени) зарегистрировано у 23 пациентов (8 и 15 соответственно). Восемилетняя свобода от выраженной возвратной митральной регургитации составила  $62,6\pm 19,0\%$  и  $55,5\pm 14,1\%$  соответственно,  $p=0,172$ ). Независимым предиктором возвратной митральной регургитации при регрессионном анализе выявлена предшествующая выраженная ТрН ( $\geq 3$  степени) и резидуальная митральная регургитация ( $\geq 2$  степени) на 5-7 дни после операции [60].

Первые данные о преимуществах гибких опорных колец были получены с помощью 2-х мерной эхокардиографии несколько десятков лет назад. Впоследствии это было также подтверждено серией клинических и экспериментальных исследований на животных и человеке с использованием современного стендового оборудования, трехмерной ультразвуковой визуализацией в режиме реального времени, магнитнорезонансной томографии и моделировании, видеофлюороскопии с рентгенконтрастными маркерами и т.д. Данные сложные методы диагностики подтверждают, что гибкие кольца позволяют поддержать более физиологичную динамику МК, улучшают функцию левого желудочка, теоретически способствуют долговечности и стабильности реконструированного клапана, но на практике ни один из вынесенных тезисов не нашел своего отражения в более лучших клинических результатах и исходах в исследованиях различного уровня доказательности, включая два наиболее крупных рандомизированных исследования, которые сообщают о сопоставимых результатах лечения пациентов с митральной недостаточностью, требующих выполнения клапаносохраняющих операций и аннулопластики на том или ином опорном кольце. В рекомендациях американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца [13] по ведению пациентов с клапанной патологией сердца от 2008 г., а также в рекомендациях европейского общества кардиологов и кардиоторакальных хирургов от 2012 г. по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца нет никаких рекомендаций по имплантации определенного типа опорного кольца при коррекции митральной недостаточности.

*Работа выполнена при поддержке муниципальной гранта мэрии города Новосибирска молодым ученым и специалистам за счет средств бюджета города Новосибирска на 2013 год (договор № 11-13 от 07.06.2013 г.).*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 196 с.
2. Железнев С.И., Назаров В.М., Исаян М.В. и др. Реконструктивная хирургия митрального клапана у больных с приобретенными пороками сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24. №1. – С.63-64.
3. Марченко С.П. Реконструктивная хирургия атриовентрикулярных клапанов сердца: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 49 с.
4. Назаров В.М., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Пластическая коррекция клапанных пороков с использованием опорных колец «МедИнж» // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – №1. – С.8-14.
5. Островский Ю.П. Хирургия сердца. – М.: Медицинская литература, 2007. – 576 с.
6. Реконструктивная хирургия митрального клапана / Под ред. Э.М. Идова. – Екатеринбург: УГМА, 2012. – 380 с.
7. Шихвердиев Н.Н., Хабулава Г.Г., Марченко С.П., Аскеров М.А. Реконструктивные вмешательства на митральном клапане: варианты коррекции, непосредственные и отдаленные



- результаты // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14. №1. – С.91-96.
8. Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution // European heart journal. – 2010. – Vol. 31. – P.1958-1967.
  9. Anyanwu A.C., Adams D.H. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency // Thorac and Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 19. – P.90-96.
  10. Bakhshandeh A.R., Salehi M., Radmehr H., et al. Autologous rings vs flexible prosthetic ring for ischemic mitral regurgitation // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2010. – Vol. 18. – P.127-130.
  11. Bevilacqua S., Cerillo A.G., Gianetti J., et al. Mitral valve repair for degenerative disease: is pericardial posterior annuloplasty a durable option // Eur J Cardiothorac Surg. – 2003. – Vol. 23. – P.552-559.
  12. Bezou E., Khalifa A.I., Choplain J.N., Barra J.A. Homemade expanded-polytetrafluoroethylene flexible mitral annuloplasty ring // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. – Vol. 29. – P.251-252.
  13. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P.e1-e142.
  14. Borghetti V., Campana M., Scotti C., et al. Biological versus prosthetic ring in mitral-valve repair: enhancement of mitral annulus dynamics and left-ventricular function with pericardial annuloplasty at long-term // Eur J Cardiothorac. Surg. – 2000. – Vol. 17. – P.431-439.
  15. Borger M.A., Mohr F.W. Repair of Bileaflet Prolapse in Barlow Syndrome // Semin Thoracic Surg. – 2010. – Vol. 22. – P.174-178.
  16. Bothe W., Kvitting J-P.E., Swanson J.C., et al. Effects of different annuloplasty rings on anterior mitral leaflet dimensions // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – Vol. 139. – P.1114-1122.
  17. Bothe W., Rausch M.K., Kvitting J-P.E., et al. How do annuloplasty rings affects mitral annular strains in the normal beating ovine heart? // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P.231-238.
  18. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. №19. – P.2451-2496.
  19. Caradonna E., Testa N., De Filippo C.M., et al. Implantation of a new mitral ring, adjustable during follow-up: a simplified technique // Interact. Cardiovasc. And Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 15. – P.578-579.
  20. Carpentier A., Chauvaud S., Fabiani J.N., et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal // J Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 79. – P.338-348.
  21. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the “French correction” // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1983. – Vol. 863. – P.23-37.
  22. Carpentier A., Lessana A., Relland J.Y.M., et al. The “Physio-Ring” an advanced concept in mitral valve annuloplasty // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 60. – P.1177-1186.
  23. Caiani E.G., Fusini L., Veronesi F., et al. Quantification of mitral annulus dynamic morphology in patients with mitral valve prolapse undergoing repair and annuloplasty during 6-month follow-up // Eur J of Echocardiography. – 2011. – Vol. 12. – P.375-383.
  24. Chang B.C., Youn Y.N., Ha J.W., et al. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 133. – P.995-1003.
  25. Chikwe J., Adams D.H. State of the Art: Degenerative Mitral Valve Disease // Heart, Lung and Circulation. – 2009. – Vol. 18. – P.319-329.
  26. Chung C.H., Kim J.B., Choo S.J., et al. Long-term outcomes after mitral ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation: Duran ring versus Carpentier-Edwards ring // J Heart Valve Dis. – 2007. – Vol. 16. – P.536-544.
  27. Dall'Agata A., Taams M.A., Fioretti P.M., et al. Cosgrove-Edwards mitral ring dynamics measured with transesophageal three-dimensional echocardiography // Ann Thorac Surg. – 1998. – Vol. 65. – P.485-490.
  28. David T.E., Omran A., Armstrong S., et al. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1998. – Vol. 115. – P.1279-1283.
  29. Deloche A., Jebara V.A., Relland J.Y.M., et al. Valve repair with Carpentier techniques. The second decade // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1990. – Vol. 99. – P.990-1002.
  30. Fedak P.W.M., McCarthy P.M., Bonow R.O. Evolving Concepts and Technologies in Mitral Valve Repair // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.963-974.
  31. Flameng W., Meuris B., Herijgers P., Herregods M. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2008. – Vol. 135. – P.274-282.
  32. Galloway A.C., Grossi E.A., Bizakis C.S., et al. Evolving techniques for mitral valve reconstruction // AnnSurg. – 2002. – Vol. 236. – P.288-294.
  33. Gorman J.H. III, Gorman R.C., Jackson B.M., et al. Annuloplasty ring selection for chronic ischemic mitral regurgitation: lessons from the ovine model // Ann ThoracSurg. – 2003. – Vol. 76. – P.1556-1563.
  34. Green G.R., Dagum P., Glasson J.R., et al. Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 68. – P.2100-2106.
  35. Hueb A.C., Jatene F.B., Moreira L.F., et al. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from anatomic study // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2002. – Vol. 124. – P.1216-1224.
  36. Jensen M.O., Jensen H., Smerup M., et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P.250-255.
  37. Jensen M.O., Jensen H., Levine R.A., et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings improve leaflet coaptation geometry // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. – P.697-703.
  38. Jimenez J.H., Liou S.W., Padala M., et al. A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral anterior leaflet // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – Vol. 134. – P.1562-1568.
  39. Kay J.H., Egerton W.S. The repair of mitral insufficiency associated with ruptured chordae tendineae // AnnSurg. – 1963. – Vol. 157. – P.351-360.
  40. Kwon M.H., Lee L.S., Cevasco M., et al. Recurrence of mitral regurgitation after partial versus complete mitral valve ring annuloplasty for functional mitral regurgitation // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2013. – Vol. 146. №3. – P.616-622.
  41. Lawrie G.M., Earle E.A., Earle N.R. Nonresectional Repair of the Barlow Mitral Valve: Importance of Dynamic Annular Evaluation // Ann Thorac Surg – 2009. – Vol. 88. – P.1191-1196.
  42. Levack M.M., Jassar A.S., Shang E.K., et al. Three-dimensional echocardiographic analysis of mitral annular dynamics. Implication for annuloplasty selection // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P.s183-s188.
  43. Lillehei C.W., Gott V.L., Dewall R.A., Varco R.L. Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision // Lancet. – 1957. – Vol. 77. – P.446-449.
  44. Mahmood F., Gorman J.H.III, Subramaniam B., et al. Changes in mitral valve annular geometry after repair: saddle-shaped versus flat annuloplasty rings // Ann Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 90. – P.1212-1220.
  45. Milano A., Codecasa R., De Carlo M., et al. Mitral valve annuloplasty for degenerative disease: assessment of four different techniques // J Heart Valve Dis. – 2000. – Vol. 9. – P.321-326.
  46. Okada Y., Shomura T., Yamaura Y., et al. Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 59. – P.658-662.
  47. Padala M., Hutchison R.A., Croft L.R., et al. Saddle Shape of the Mitral Annulus Reduces Systolic Strains on the P2 Segment of the Posterior Mitral Leaflet // Ann Thorac Surg. – 2009. – Vol. 88. – P.1499-1504.
  48. Reed G.E., Pooley R.W., Moggio R.A. Durability of measured mitral annuloplasty: seventeen-year study // J Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 79. – P.321-325.
  49. Ryan L.P., Jackson B.M., Hamamoto H., et al. The influence of an annuloplasty geometry on mitral leaflet curvature // Ann Thorac Surg. – 2008. – Vol. 86. – P.749-760.
  50. Salgo I.S., Gorman J.H.III, Gorman R.C., et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress // Circulation. – 2002. – Vol. 107. – P.711-717.
  51. Shahin G.M., van der Heijden G.J., Bots M.L., et al. The



Carpentier-Edwards Classic and Physio mitral annuloplasty rings: a randomized trial // *Heart Surg Forum.* – 2005. – Vol. 8. – P.E389-E394.

52. Sharony R., Saunders P.C., Nayar A., et al. Semirigid partial annuloplasty band allows dynamic mitral annular motion and minimizes valvular gradients: an echocardiographic study // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P.518-522.

53. Unger-Graeber B., Lee R.T., Sutton M.S., et al. Doppler echocardiographic comparison of the Carpentier and Duran annuloplasty rings versus no ring after mitral valve repair for mitral regurgitation // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P.517-519.

54. Vergnat M., Jassar A.S., Jackson B.M., et al. Ischemic mitral regurgitation: a quantitative three-dimensional echocardiographic analysis // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P.157-164.

55. Vergnat M., Jackson B.M., Cheung A.T., et al. Saddle-shape annuloplasty increase mitral leaflet coaptation after repair for flail posterior leaflet // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 92. – P.797-803.

57. Vergnat M., Levack M.M., Jassar A.S., et al. The influence of saddle-shaped annuloplasty on leaflet curvature in patients

with ischemic mitral regurgitation // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 42. – P.493-499.

57. Vohra H.A., Whistance R.N., Bezuska L., Livesey S.A. Initial experience of mitral valve repair using the Carpentier-Edwards Physio II annuloplasty ring // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 39. – P.881-885.

58. Wong V.M., Wenk J.F., Zhang Z.Z., et al. The effect of mitral annuloplasty shape in ischemic mitral regurgitation: a finite element simulation // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 93. – P.776-782.

59. Yamaura Y., Yoshikawa J., Yoshida K., et al. Three-dimensional analysis of configuration and dynamics in patients with an annuloplasty ring by multiplane transesophageal echocardiography: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings // *J Heart Valve Dis.* – 1995. – Vol. 4. – P.618-622.

60. Yamaura Y., Yoshida K., Hozumi T., et al. Three-dimensional echocardiographic evaluation of configuration and dynamics of the mitral annulus in patients fitted with an annuloplasty ring // *J Heart Valve Dis.* – 1997. – Vol. 6. – P.43-47.

## REFERENCES

1. Bokeria L.A., Gudkov R.G. Cardiac Surgery – 2011. Disease and congenital malformations of the circulatory system. – Moscow: NTSSSH them. AN Bakuleva Academy of Medical Sciences, 2012. – 196 p. (in Russian)

2. Zheleznev S.I., Nazarov V.M., Isayan M.V., et al. Reconstructive surgery of mitral valve replacement in patients with valvular heart // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Tomsk).* – 2009. – Vol. 24. №1. – P.63-64. (in Russian)

3. Marchenko S.P. Reconstructive surgery of the atrioventricular valves of the heart: Author. diss. ... Dr. med. Science. – St. Petersburg, 2008. – 49 p. (in Russian)

4. Nazarov V.M., Zheleznev S.I., Prokofiev-Bogachyov A.V., et al. Plastic correction valvular with support rings "MedEng" // *Patologia krovoobraschenia i kardiokirurgia.* – 2006. – №1. – P.8-14. (in Russian)

5. Ostrovsky Yu.P. Heart surgery. – Moscow: Medicinskaja Literatura, 2007. – 576 p. (in Russian)

6. Reconstructive surgery of mitral valve / Ed. E.M. Idov. – Yekaterinburg: UGMA, 2012. – 380 p. (in Russian)

7. Shikhverdiev N.N., Khubulava G.G., Marchenko S.P., Askerov M.A. Mitral valvulopathy: types of correction, immediate and long-term results // *Arterialnaja gipertenzia.* – 2008. – Vol. 14. №1. – P.91-96. (in Russian)

8. Adams D.H., Rosenhek R., Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution // *European heart journal.* – 2010. – Vol. 31. – P.1958-1967.

9. Anyanwu A.C., Adams D.H. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency // *Thorac and cardiovasc surg.* – 2007. – Vol. 19. – P.90-96.

10. Bakhshandeh A.R., Salehi M., Radmehr H., et al. Autologous rings vs flexible prosthetic ring for ischemic mitral regurgitation // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2010. – Vol. 18. – P.127-130.

11. Bevilacqua S., Cerillo A.G., Gianetti J., et al. Mitral valve repair for degenerative disease: is pericardial posterior annuloplasty a durable option // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2003. – Vol. 23. – P.552-559.

12. Bezon E., Khalifa A.I., Choplain J.N., Barra J.A. Homemade expanded-polytetrafluoroethylene flexible mitral annuloplasty ring // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 29. – P.251-252.

13. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K., et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P.e1-e142.

14. Borghetti V., Campana M., Scotti C., et al. Biological versus prosthetic ring in mitral-valve repair: enhancement of mitral annulus dynamics and left-ventricular function with pericardial annuloplasty at long-term // *Eur J Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17. – P.431-439.

15. Borger M.A., Mohr F.W. Repair of Bileaflet Prolapse in Barlow Syndrome. // *Semin Thoracic Surg.* – 2010. – Vol. 22. – P.174-178.

16. Bothe W., Kvitting J-P.E., Swanson J.C., et al. Effects of different annuloplasty rings on anterior mitral leaflet dimensions // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2010. – Vol. 139. – P.1114-1122.

17. Bothe W., Rausch M.K., Kvitting J-P.E., et al. How do annuloplasty rings affects mitral annular strains in the normal beating ovine heart? // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P.231-238.

18. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. №19. – P.2451-2496.

19. Caradonna E., Testa N., De Filippo C.M., et al. Implantation of a new mitral ring, adjustable during follow-up: a simplified technique // *Interact. Cardiovasc. And Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 15. – P.578-579.

20. Carpentier A., Chauvaud S., Fabiani J.N., et al. Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – Vol. 79. – P.338-348.

21. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the "French correction" // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1983. – Vol. 863. – P.23-37.

22. Carpentier A., Lessana A., Relland J.Y.M., et al. The "Physio-Ring" an advanced concept in mitral valve annuloplasty // *Ann Thorac Surg.* – 1995. – Vol. 60. – P.1177-1186.

23. Caiani E.G., Fusini L., Veronesi F., et al. Quantification of mitral annulus dynamic morphology in patients with mitral valve prolapse undergoing repair and annuloplasty during 6-month follow-up // *Eur J of Echocardiography.* – 2011. – Vol. 12. – P.375-383.

24. Chang B.C., Youn Y.N., Ha J.W., et al. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P.995-1003.

25. Chikwe J., Adams D.H. State of the Art: Degenerative Mitral Valve Disease. // *Heart, Lung and Circulation.* – 2009. – Vol. 18. – P.319-329.

26. Chung C.H., Kim J.B., Choo S.J., et al. Long-term outcomes after mitral ring annuloplasty for degenerative mitral regurgitation: Duran ring versus Carpentier-Edwards ring // *J Heart Valve Dis.* – 2007. – Vol. 16. – P.536-544.

27. Dall'Agata A., Taams M.A., Fioretti P.M., et al. Cosgrove-Edwards mitral ring dynamics measured with transesophageal three-dimensional echocardiography // *Ann Thorac Surg.* – 1998. – Vol. 65. – P.485-490.

28. David T.E., Omran A., Armstrong S., Sun Z., Ivanov J. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1998. – Vol. 115. – P.1279-1283.

29. Deloche A., Jebara V.A., Relland J.Y.M., et al. Valve repair with Carpentier techniques. The second decade // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1990. – Vol. 99. – P.990-1002.

30. Fedak P.W.M., McCarthy P.M., Bonow R.O. Evolving Concepts and Technologies in Mitral Valve Repair // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P.963-974.

31. Flameng W., Meuris B., Herijgers P., Herregods M. Durability of mitral valve repair in Barlow disease versus fibroelastic deficiency // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol.

135. – P.274-282.

32. Galloway A.C., Grossi E.A., Bizakis C.S., et al. Evolving techniques for mitral valve reconstruction // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 236. – P.288-294.

33. Gorman J.H. III, Gorman R.C., Jackson B.M., et al. Annuloplasty ring selection for chronic ischemic mitral regurgitation: lessons from the ovine model // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P.1556-1563.

34. Green G.R., Dagum P., Glasson J.R., et al. Restricted posterior leaflet motion after mitral ring annuloplasty // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – Vol. 68. – P.2100-2106.

35. Hueb A.C., Jatene F.B., Moreira L.F., et al. Ventricular remodeling and mitral valve modifications in dilated cardiomyopathy: new insights from anatomic study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P.1216-1224.

36. Jensen M.O., Jensen H., Smerup M., et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings experience lower forces compared with flat rings // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P.250-255.

37. Jensen M.O., Jensen H., Levine R.A., et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings improve leaflet coaptation geometry // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol. 142. – P.697-703.

38. Jimenez J.H., Liou S.W., Padala M., et al. A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral anterior leaflet // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 134. – P.1562-1568.

39. Kay J.H., Egerton W.S. The repair of mitral insufficiency associated with ruptured chordae tendineae // *Ann Surg.* – 1963. – Vol. 157. – P.351-360.

40. Kwon M.H., Lee L.S., Cevasco M., et al. Recurrence of mitral regurgitation after partial versus complete mitral valve ring annuloplasty for functional mitral regurgitation // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2013. – Vol. 146. №3. – P.616-622.

41. Lawrie G.M., Earle E.A., Earle N.R. Nonresectional Repair of the Barlow Mitral Valve: Importance of Dynamic Annular Evaluation // *Ann Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 88. – P.1191-1196.

42. Levack M.M., Jassar A.S., Shang E.K., et al. Three-dimensional echocardiographic analysis of mitral annular dynamics. Implication for annuloplasty selection // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P.183-188.

43. Lillehei C.W., Gott V.L., Dewall R.A., Varco R.L. Surgical correction of pure mitral insufficiency by annuloplasty under direct vision // *Lancet.* – 1957. – Vol. 77. – P.446-449.

44. Mahmood F., Gorman J.H.III, Subramaniam B., et al. Changes in mitral valve annular geometry after repair: saddle-shaped versus flat annuloplasty rings // *Ann Thorac Surg.* – 2010. – Vol. 90. – P.1212-1220.

45. Milano A., Codecasa R., De Carlo M., et al. Mitral valve annuloplasty for degenerative disease: assessment of four different techniques // *J Heart Valve Dis.* – 2000. – Vol. 9. – P.321-326.

46. Okada Y., Shomura T., Yamaura Y., et al. Comparison of the Carpentier and Duran prosthetic rings used in mitral reconstruction // *Ann Thorac Surg.* – 1995. – Vol. 59. – P.658-662.

47. Padala M., Hutchison R.A., Croft L.R., et al. Saddle Shape of the Mitral Annulus Reduces Systolic Strains on the P2 Segment of the Posterior Mitral Leaflet // *Ann Thorac Surg.* – 2009. – Vol. 88. – P.1499-1504.

48. Reed G.E., Pooley R.W., Moggio R.A. Durability of measured mitral annuloplasty: seventeen-year study // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1980. – Vol. 79. – P.321-325.

49. Ryan L.P., Jackson B.M., Hamamoto H., et al. The influence of a annuloplasty geometry on mitral leaflet curvature // *Ann Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 86. – P.749-760.

50. Salgo I.S., Gorman J.H.III, Gorman R.C., et al. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress // *Circulation.* – 2002. – Vol. 107. – P.711-717.

51. Shahin G.M., van der Heijden G.J., Bots M.L., et al. The Carpentier-Edwards Classic and Physio mitral annuloplasty rings: a randomized trial // *Heart Surg Forum.* – 2005. – Vol. 8. – P.E389-394.

52. Sharony R., Saunders P.C., Nayar A., et al. Semirigid partial annuloplasty band allows dynamic mitral annular motion and minimizes valvular gradients: an echocardiographic study // *Ann Thorac Surg.* – 2004. – Vol. 77. – P.518-522.

53. Unger-Graeber B., Lee R.T., Sutton M.S., et al. Doppler echocardiographic comparison of the Carpentier and Duran annuloplasty rings versus no ring after mitral valve repair for mitral regurgitation // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P.517-519.

54. Vergnat M., Jassar A.S., Jackson B.M., et al. Ischemic mitral regurgitation: a quantitative three-dimensional echocardiographic analysis // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P.157-164.

55. Vergnat M., Jackson B.M., Cheung A.T., et al. Saddle-shape annuloplasty increase mitral leaflet coaptation after repair for flail posterior leaflet // *Ann Thorac Surg.* – 2011. – Vol. 92. – P.797-803.

56. Vergnat M., Levack M.M., Jassar A.S., et al. The influence of saddle-shaped annuloplasty on leaflet curvature in patients with ischemic mitral regurgitation // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 42. – P.493-499.

57. Vohra H.A., Whistance R.N., Bezuska L., Livesey S.A. Initial experience of mitral valve repair using the Carpentier-Edwards Physio II annuloplasty ring // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 39. – P.881-885.

58. Wong V.M., Wenk J.F., Zhang Z.Z., et al. The effect of mitral annuloplasty shape in ischemic mitral regurgitation: a finite element simulation // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 93. – P.776-782.

59. Yamaura Y., Yoshikawa J., Yoshida K., et al. Three-dimensional analysis of configuration and dynamics in patients with an annuloplasty ring by multiplane transesophageal echocardiography: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings // *J Heart Valve Dis.* – 1995. – Vol. 4. – P.618-622.

60. Yamaura Y., Yoshida K., Hozumi T., et al. Three-dimensional echocardiographic evaluation of configuration and dynamics of the mitral annulus in patients fitted with an annuloplasty ring // *J Heart Valve Dis.* – 1997. – Vol. 6. – P.43-47.

#### Информация об авторах:

Назаров Владимир Михайлович – ведущий научный сотрудник, д.м.н., тел. (383) 3322657; e-mail: vm\_nazarov@mail.ru;  
Железнев Сергей Иванович – д.м.н., профессор, руководитель центра, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, тел. 8913907958, e-mail: JSI1962@mail.ru; Желтовский Юрий Всеволодович – заведующий кафедрой, д.м.н., 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: jeltoff@mail.ru; Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – ведущий научный сотрудник, к.м.н., 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская 15, e-mail: bogachev.prokofiev@gmail.com; Демин Игорь Иванович – старший научный сотрудник, к.м.н., e-mail: deminigor@mail.ru; Афанасьев Александр Владимирович – младший научный сотрудник, e-mail: bwcsmile@gmail.com; Лавинюков Сергей Олегович – старший научный сотрудник, к.м.н., e-mail: S\_Lavinyukov@mail.ru; Смолянинов Константин Анатольевич – младший научный сотрудник.

#### Information about the authors:

Nazarov Vladimir – Senior Research Fellow, PhD, tel. (383) 3322657; e-mail: vm\_nazarov@mail.ru; Zheleznev Sergei I. – MD, PhD, professor, head of the center, 630055, Novosibirsk, ul. Rechkunovskaya, 15, tel. 8913907958, e-mail: JSI1962@mail.ru; Zheltovsky Yuri V. – Chair, MD, Ph.D., Professor, 664049, Irkutsk, Yubilejnij mkr., 100, e-mail: jeltoff@mail.ru; Bogachyov-Prokofiev Alexander – leading researcher, PhD, 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya st., 15, e-mail: bogachev.prokofiev@gmail.com; Demin Igor – Senior Researcher, Ph.D., e-mail: deminigor@mail.ru; Afanasyev Alexander – junior researcher, e-mail: bwcsmile@gmail.com; Lavinyukov Sergey O. – Senior Researcher, Ph.D., e-mail: S\_Lavinyukov@mail.ru; Smolianinov Constantine A. – junior researcher.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОКСАРТРОЗА

Валентина Александровна Корьяк<sup>1</sup>, Владимир Алексеевич Сорокиков<sup>2,3</sup>,  
Владимир Владимирович Свистунов<sup>1,4</sup>, Татьяна Викторовна Шарова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологической анатомии, зав. – к.м.н. В.В. Свистунов; <sup>2</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев;

<sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Сорокиков;

<sup>4</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, патологоанатомическое отделение, зав. – к.м.н. В.В. Свистунов; <sup>5</sup>Иркутская областная Ордена «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** В обзоре освещены вопросы распространенности и причин развития коксартроза. Большинство авторов посвящают свои исследования эпидемиологии остеоартрозов. Сведения о заболеваемости и причинах развития коксартроза встречаются редко.

**Ключевые слова:** коксартроз, эпидемиология, распространенность, причины развития.

## EPIDEMIOLOGY OF COXARTHROSIS

V.A. Koryak<sup>1</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>2,3</sup>, V.V. Svistunov<sup>1,4</sup>, T.V. Sharova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk;

<sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>4</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1;

<sup>5</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** The prevalence and causes of coxarthrosis development are presented in this review. The most of scientists devote their investigations to the epidemiology of osteoarthritis. The data on morbidity and causes of development of coxarthrosis occur rarely.

**Key words:** coxarthrosis, epidemiology, incidence, prevalence, causes of development.

Уровень ортопедических заболеваний растет с каждым годом и оказывает отрицательное влияние на показатели состояния здоровья населения, которое заключается в росте их распространенности, увеличении доли наступления временной и стойкой утраты нетрудоспособности, наступлении инвалидности. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в течение последнего десятилетия стойко увеличивается во всех возрастных группах [6].

Среди заболеваний костно-мышечной системы остеоартроз (ОА) является наиболее широко распространенной патологией синовиальных суставов [16].

Анализируя мировую статистику, данные по поводу болезней суставов, многие исследователи утверждают, что более половины человечества (55%) представляют группы риска, обусловленные широко распространенными заболеваниями опорно-двигательной системы (ОДС) с явной тенденцией к их росту. Распространенность ОА в популяции коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей у лиц старше 45 лет [19].

Медико-социальные затраты, накладываемые на общество заболеваниями суставов, до последнего времени в России недооценивались. Причиной этого явились, с одной стороны, недостаточность данных о влиянии патологии костно-мышечного аппарата на качество жизни больного, с другой, практическое отсутствие сопоставимых данных по распространенности этих заболеваний в большинстве стран мира [23]. Вместе с тем, ОА ведет к значительным потерям в экономической, социальной и психологических сферах.

Убытки, связанные с заболеваниями этой группы, возросли за последние годы и составляют 1-2,5% валового национального дохода таких развитых стран мира, как США, Канада, Великобритания, Франция, Австралия [46]. В 1980 г. в Соединенных Штатах Америки затраты, связанные с болезнями опорно-двигательного аппарата, составили 21 млрд. долларов (1% валового национального продукта), в 1988 г. – 54,6 млрд. долларов [49], а в 1992 г. – 64,8 млрд. долларов [45]. В 1986 г. в Канаде эти потери оценивались в 8,3 млрд. канадских долларов. Во Франции потрачено 4 млрд. франков на лекарства, посещение врачей, лабораторные анализы, рентгеноло-

гические исследования, реабилитационную терапию и др. и около 600 млн. франков в виде убытков на производстве, где заняты больные ОА [51]. В Норвегии ежегодно на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) расходуется сумма, эквивалентная 8 млн. фунтам стерлингов [49]. В Великобритании на НПВП расходуется около 219 млн. фунтов стерлингов в год (большую часть тратят больные с ОА), что достигает 5% общих расходов на лекарства [45].

В США эпидемиология остеоартроза была тщательно изучена в рамках двух национальных программ – National Health Examination Survey (NHES, 1960-1962 гг.) и First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I, 1971-1975 гг.). Диагностика ОА основывалась на рентгенологических признаках ОА в суставах кистей и нижних конечностей (NHES), в коленных и тазобедренных суставах (NHANES-I). В исследовании NHANES-I учитывались и клинические проявления заболевания [46]. По данным NHES и NHANES-I, у трети лиц в возрасте от 25 до 74 лет есть рентгенологические признаки ОА разной локализации.

Частота встречаемости различных вариантов ОА, в том числе и коксартроза, зависит от возраста. У лиц старше 35 лет заболеваемость коксартрозом достигает 10,8% и увеличивается до 35,4% среди лиц старше 85 лет [51].

У взрослых жителей на долю болезней костно-мышечной системы приходится 4,4% первичной и 6,5% в структуре общей заболеваемости по Российской Федерации [22,23].

Коксартрозы в общей структуре суставной патологии занимают второе место после гонартрозов по частоте заболеваемости и первое – по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности [4]. Доля инвалидов по причине коксартрозов различного генеза составляет в числе нетрудоспособных от болезней суставов от 20 до 30% [25,47,48].

Известно, что эпидемиологические исследования позволяют судить о частоте встречаемости заболевания среди населения и установить роль различных факторов в возникновении и развитии болезни [4]. Наиболее достоверные сведения о распространенности заболевания можно получить только на основании популяционных



исследований.

Проведенные ранее эпидемиологические исследования выявили неодинаковые показатели распространенности ОА в разных странах мира: в Чехословакии – 21,2%, Великобритании – 52% [47].

По данным В.Н. Коваленко с соавт. (2003), заболеваемость ОА в Украине составляет  $497,1^{0/}_{000}$ , распространенность 2200,6 на 100 000 населения, что значительно ниже мировых показателей (в США – соответственно 700 и 6500) [12].

Распространенность патологии бедренных костей в Индии существенно ниже таких же показателей для Запада, что подтверждается низкими показателями дисплазии головки бедренной кости у коренного населения Индии [50].

Проведенные исследования в нашей стране обнаружили значительные колебания частоты ОА в разных городах и регионах [10].

По данным К.И. Шапиро с соавт. (1997) и В.П. Москалева (1998, 2001), заболеваемость крупных суставов коксартрозом 28,7 на 1 тыс. населения [28]. Эти расчеты стали ориентировочными для других регионов России, но исследования, проведенные в других регионах, показали, что уровень заболеваемости в разных областях сильно варьирует.

Так, по данным В.М. Прохоренко (1999), частота тяжелых заболеваний крупных суставов в Западно-Сибирском регионе составила  $12,6^{0/}_{000}$ . Причем патология тазобедренного сустава встретилась в 56,6% случаев. При исследовании распространенности тяжелой патологии костной системы в Новосибирской области было установлено, что в структуре патологии крупных суставов самую многочисленную группу составили больные с ОА – 65,9%. Поражение тазобедренного сустава заняло первое место и составило из этого числа 64,9%. Инвалидность составила  $5,9^{0/}_{000}$ , причем степень нетрудоспособности увеличивалась с возрастом. Частота инвалидизации у мужчин значительно выше, чем у женщин [28,40].

На основе стандартных методов эпидемиологического исследования и использования унифицированных критериев диагностики Р.Н. Протопопова с соавт. (2000) изучили распространенность ОА среди 2-х этнических групп сельских жителей, проживающих в экстремальных природно-климатических условиях Севера. В результате была определена распространенность заболевания в 18,0%. Исследование показало, что течение ОА среди сельских жителей в суровых природно-климатических условиях имеет свои особенности: ОА протекает в 53,7% случаев в виде генерализованной формы с наиболее частым поражением коленных, тазобедренных, межфаланговых суставов кистей и пястно-фаланговых суставов 1-го и 2-го пальцев с развитием в них выраженных деформаций за счет костных разрастаний и множественных подвывихов, локтевых суставов с развитием гибельных контрактур. Выделили основные производственные факторы риска – тяжелый физический труд, работа на открытом воздухе (холод), микротравматизация суставов, вибрация, стереотипные движения в суставах; микроклиматические факторы риска – пониженная температура в рабочем помещении, повышенная влажность, сквозняки и перепады температур [27].

Изучение заболеваемости ОА в Рязанской области позволило акцентировать внимание на проблеме ОА в этом регионе, учитывая выявленный рост заболеваемости и распространенности ОА по данным обращаемости с 1993 г., была показана необходимость поиска новых подходов к лечению и профилактике данной патологии. Впервые в комплекс лечения ОА предложена и введена специальная образовательная программа для больных, показана ее эффективность [42].

Исследование, проведенное С.О. Давыдовым (2003), выявило частоту заболеваний крупных суставов у

взрослых жителей Забайкалья в 161,8 случаев на 10 тыс. Коксартроз при этом регистрируется в 52,1 случаях на 10 тыс. Уровень первичной заболеваемости коксартрозом составляет  $16,5^{0/}_{000}$  [6].

В рамках Международной декады костей и суставов (The Bone and Joint Decade, 2000-2010) в результате исследования, проведенного В.И. Шевцовым и соавт. (2005), изучена заболеваемость остеоартрозом крупных суставов среди жителей Уральского региона (Курганская область и Ямало-Ненецкий автономный округ). Определены основные медико-социальные аспекты организации и развития высокотехнологичной хирургической помощи. Внедрена система оказания специализированной ортопедической помощи больным ОА, включающая комплексную диагностику, консервативное амбулаторное и стационарное лечение, хирургическое лечение тяжелых поражений суставов методом эндопротезирования, диспансерное наблюдение за пролеченными больными и профилактическую работу с населением региона [43].

Проведено исследование распространенности ОА и его клинических форм среди жителей Республики Бурятия с учетом этнических и гендерных особенностей. По результатам исследования общая распространенность ОА в Республике Бурятия составила  $9833,3^{0/}_{00000}$ . ОА коленных и тазобедренных суставов –  $8766,7^{0/}_{00000}$ . Выявлены различия в заболеваемости ОА у представителей азиатской и европейской расы (11,2% и 9,3% соответственно) и заболеваемости женщин значимо выше заболеваемости мужчин (13,2% против 5,8%) [7].

В Иркутске и Иркутской области исследования для определения заболеваемости ОА проводились в 1970-х годах в рамках программы по изучению эпидемиологии ревматических заболеваний. В результате проведенного исследования было установлено, что частота ОА в Иркутске составляет  $7,3 \pm 0,33\%$ , в то время как во Владивостоке – 7,14%, в Вильнюсе – 6,88%, в Краснодарске – 6,73%, в Ярославле – 6,43%, в Новосибирске – 4,42%. Так как распространенность остеоартроза одна из самых высоких в стране, Ю.А. Горяев, Е.В. Остапенко поставили вопрос о необходимости активного выявления больных с помощью массовых осмотров и взятием на диспансерное обслуживание [5].

Исследование распространенности ОА в Иркутске на основе отчетности ревматологической службы города за период с 1997-2004 гг. [10,46] выявило, что в г. Иркутске заболеваемость выше в два раза, чем в Иркутской области ( $4408,7^{0/}_{000}$  и  $2104,2^{0/}_{000}$  соответственно), что более чем в два раза превышает общероссийские показатели. На основании полученных данных, А.Н. Калягин, Н.Ю. Казанцева и Ю.А. Горяев выдвинули ряд предположений о причинах высокой распространенности ОА в Иркутске и Иркутской области: более частая встречаемость повышенной массы тела, гормональные особенности жителей региона, этнические особенности состава населения, влияние производственных факторов и климато-географических техногенных факторов.

В 2010-2011 гг. в Иркутске проведено исследование частоты артралгий и распространенности заболеваний костно-мышечной системы и переломов среди жителей г. Иркутска в возрасте от 14 до 24 лет. Распространенность заболеваний костно-мышечной системы составила 36,5% [8].

В возникновении артроза тазобедренного сустава (коксартроза) имеют значение разные причины. У одних больных артроз развивается на фоне диспластически измененного сустава [11]: варусная или вальгусная деформация шейки бедра, врожденный вывих бедра. У других пациентов причиной болезни может быть травма различной сложности (внутрисуставные переломы, вывихи, неправильно сращенные переломы диафиза кости с нарушением оси конечности, нефизиологические нарузки). К развитию коксартроза могут приводить воспалительные заболевания суставов – туберкулез, остеомиелит.

По литературным данным, основная, самая частая причина коксартроза – дисплазия (от 87 до 90%) [11,20,44], то есть врожденное нарушение нормальной анатомической формы суставообразующих концов костей и других тканей сустава. Это постепенно ведет к перегрузке участков сустава, дегенерации хряща, субхондральной кости и изменениям других элементов сустава. От длительной чрезмерной нагрузки хрящ теряет гидрофильность, разволокняется в зоне максимального воздействия и снижает свои амортизационные свойства. Увеличение ударного воздействия на кость приводит к развитию микропереломов. Когда хрящ разрушается, обнажившаяся подлежащая кость повреждается и склерозирована. Это приводит к деформации суставной поверхности кости [2].

Известно большое количество причинно-обусловленных заболеваний, имеющих полиэтиологическую природу. При этом выделяется ряд наиболее важных факторов, которые обуславливают нозологические характеристики остеоартроза, патогенез и исходы.

ОА возникает вследствие множества генетических и средовых факторов. Именно анализ факторов риска развития ОА позволил возникнуть теории о гетерогенности заболевания [12]. Многие исследователи отмечают в своих работах преобладание среди пациентов женщин. Связывают это с большим числом женщин в популяции в старших возрастных группах [26], однако можно отметить омоложение контингента больных.

R.C. Lawrence в 1998 так сгруппировал факторы риска, приводящие к развитию остеоартроза [47]:

1. Генетические – пол (женский), патология гена коллагена II типа, другие наследственные заболевания костей и суставов, расовое/этническое происхождение.

2. Негенетические – пожилой возраст, избыточная масса тела, снижение уровня женских половых гормонов (например, постменопауза), пороки развития костей и суставов, операции на суставах в анамнезе.

3. Экзогенные – профессиональная деятельность, травма сустава, занятия спортом.

В.М. Дильман (1986, 1987) объединил факторы риска развития коксартроза таким образом:

1. экстремальные внешние воздействия, в том числе и экологические,

2. внутренние причинные факторы – генетически обусловленные аномалии развития (дисплазии),

3. системные заболевания, при которых коксартроз является лишь симптомом (ревматизм, коллагенозы, подагра, аллергия, нарушения обмена),

4. инволютивные процессы, которые рассматриваются как физиологические обменно-дистрофические, вялотекущие заболевания, часто на фоне хронически текущих инфекций.

Значимость генетического фактора развития подтвердилось исследованием Т. Pollard с соавт. (2012), которое проводилось с использованием контрольной и основной групп [53]. Было установлено, что при наличии наследственно обусловленной патологии риск развития патологии тазобедренного сустава значительно повышается.

Данные многих авторов подтверждают то, что по мере старения населения имеется тенденция к повышению заболеваемости коксартрозом [23,49]. Возрастной порог данного заболевания продолжает существенно снижаться [25]. ОА поражает суставы, подверженные пиковым нагрузкам – пателлофemorальный и тибioфemorальный суставы колена и верхний полюс головки бедра в тазобедренном суставе, что дает основание говорить об ОА как об эволюционном наследии человека [45]. Развитие коксартроза у пациентов пожилого возраста часто связано с сочетанием поражения других органов и систем, что осложняет лечение этих пациентов. Сочетание поражения тазобедренных суставов и сердечно-сосудистой системы приводит к необходимости более тщательной подготовки больных к разного рода оперативным вмешательствам, особенно к опера-

ции по эндопротезированию суставов. В план предоперационной подготовки включаются мероприятия по коррекции и лечению болезней сердечно-сосудистой системы для предупреждения нежелательных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде [1,17]. У больных диспластическим коксартрозом выявляются грубые нарушения функции иммунной системы, системы перекисного окисления липидов/антиоксидантов, минерального обмена, центральной и периферической гемодинамики, что диктует необходимость проведения комплексной программы лечения больных коксартрозами III-IV степени тяжести до и после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС), направленной на коррекцию грубых нарушений работы организма (иммунной системы, адаптационной системы организма) [13].

В связи с существенным повышением медицинского и социального значения проблемы ОА и остеопороза (ОП) необходимо сосредоточить внимание на профилактике заболеваний. Важно начинать профилактику как можно раньше, способствуя формированию максимального пика костной массы в период созревания скелета, а в дальнейшем, – предупреждая зависимость от возраста потерю костной ткани, повреждение суставов путем использования базисной терапии. В связи с существенным старением населения, увеличением доли женского населения старше 50 лет, экологическими и социальными проблемами, инволюционный ОП и его осложнения, ОА крупных суставов могут привести к эпидемии данных заболеваний в государстве с непредвиденными медико-социальными последствиями. Выявление групп риска, использование современных высокоинформативных методов диагностики, целенаправленной профилактики и лечения этих заболеваний и их осложнений, а также систематическое использование базисных средств будут способствовать снижению количества больных с остеопоротическими переломами, ОА II-III стадии, улучшению качества жизни пациентов старших возрастных групп [25].

Производственные факторы, способствующие развитию патологии органов движения, оказывают выраженное влияние на заболеваемость коксартрозом – длительная ходьба, вынужденное положение, работа стоя с поднятием тяжестей [36], равно как и гиподинамия на работе (работа в положении сидя) [23].

Влияние бытовых факторов, связанных с жильем и характером питания более выражено, чем производственных [27,36,38]. Сочетание влияния нескольких факторов – питание в основном углеводистой пищей (хлебобулочные изделия, картофель) на фоне малоактивного образа жизни и сидячая работа усугубляют и ускоряют развитие остеоартроза. Влияние семейной предрасположенности, малоактивный образ жизни, низкий бюджет семьи выделяют Г.В. Сидорова, А.П. Барабаш, К.И. Шапиро (1998). Влияние антропометрических показателей: масса тела более 80 кг, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, наличие травм, механических функциональных перегрузок выявила в своем исследовании Т.Н. Петрачкова (2005), а также Н.В. Сазонова и Л.А. Попова в 2009 г. [23,26]. N. Raans и соавт. отметили значение снижения масс тела у пациентов с избыточной массой тела. 32,6% больных отметили улучшение функции суставов после снижения массы тела, улучшение показателей ходьбы и снижение боли [52].

Некоторые авторы указывают на отсутствие влияния на риск развития заболевания коксартрозом образования, курения, возраста начала и продолжительности менопаузы [23]. При этом другие исследователи получили подтверждение влияния курения и алкоголизма не столько на начало и развитие заболевания, сколько на развитие осложнений после хирургического лечения – асептической нестабильности эндопротезов тазобедренных суставов [30].

Неблагоприятное воздействие экономико-географических условий и техногенного загрязнения окружающей среды на здоровье человека является

общепризнанным. Так, например, в городах Урала и Сибири уровень заболеваемости болезнями опорно-двигательной системы значительно выше, чем в Поволжье или Северно-Кавказском регионе [5]. В связи с возрастающей агрессивностью внешней среды многие экологические воздействия приводят к развитию экологически-обусловленной патологии [14].

Восточная Сибирь обладает особыми природно-климатическими условиями: холодный климат, наличие территорий с вечной мерзлотой, повышенная сейсмичность, сложный рельеф. Это сочетается с низкой плотностью населения и очаговым характером хозяйственного освоения [31].

Плотность населения на территории Восточной Сибири наименьшая в России и в среднем составляет по Иркутской области 3,0 чел./км<sup>2</sup> (максимальная в Иркутске – 300 чел./км<sup>2</sup>, минимальная в Катанском районе – 0,06 чел./км<sup>2</sup>), в то время как в Европейской части страны – 300 чел./км<sup>2</sup>. На территории области населенные пункты располагаются неравномерно. Многие из них значительно удалены от районных центров. Особенно это значимо для северных районов области. Около половины поселений области удалены от своих районных центров на расстояние от 50 до 100 и более километров, что в условиях слабо развитого автомобильного транспорта и плохого состояния дорог сильно усложняет взаимосвязи между поселениями. В таких районах, как Катанский, Мамско-Чуйский, Усть-Удинский и других, фактически нет дорог, пригодных для регулярного автомобильного сообщения между населенными пунктами. Это приводит к снижению качества оказания медицинской помощи.

Восточная Сибирь принадлежит к числу климатически и экологически неблагоприятных для здоровья человека регионов [14].

Анализ ежегодных государственных докладов «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Иркутской области» и «О состоянии окружающей и природной среды» показывает, что в Иркутской области можно отметить более высокую заболеваемость болезнями эндокринной, мочеполовой, костно-суставной и дыхательной систем, которые превышают общероссийские показатели на 43,9% и 5% соответственно. Предварительные исследования НИИ медицины труда и экологии человека – Ангарского филиала научного центра медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН дали основания предполагать, что их рост связан не только с недостаточностью микро- и макронутриентов, но и с комплексным воздействием вредных веществ на организм. Почти во всех городах области градообразующие предприятия чрезвычайно неблагоприятны в экологическом плане. Два города области – Братск и Шелехов – имеют статус зон экологического неблагополучия. Ангарск, Усолье-Сибирское, Усть-Кут, Иркутск и Зима с большой долей вероятности могут быть отнесены к зонам, неблагоприятным в экологическом отношении [31]. Анализируя материалы исследований, можно отметить, что Иркутская область имеет негативные приоритеты по проблеме заболеваемости болезнями костно-мышечной системы (рост заболеваемости, утяжеление инвалидности при данной проблеме, отрицательная динамика показателей частичной и полной реабилитации) [23,37]. В связи с такой медико-геохимической ситуацией изучение ортопедической заболеваемости представляет несомненный интерес. Это положение стало предпосылкой для проведения массового активного ортопедического обследования детского населения в 1970-х гг. в Иркутском НИИТО [18]. В результате обследования подтвердилось, что Восточная Сибирь и Забайкалье имеют выраженный недостаток по большинству макро- и микроэлементов в силу особенностей геохимических ландшафтов. В таежных ландшафтах выше, чем в лесостепных и, особенно, в степных доля детей, имеющих признаки развития заболеваний костно-суставной системы и нуждающихся в диспансерном наблюдении

(5,8; 5,1 и 4,0% соответственно).

Изучение воздействия социальной среды на возникновение болезней, в том числе заболеваний опорно-двигательной системы, важно для практики здравоохранения, а профилактика их невозможна без знания практическими врачами степени влияния тех или иных факторов на развитие последних [36]. Пропаганда здорового образа жизни должна проводиться на всех уровнях жизни населения – СМИ, медицинские организации, образовательные организации [32].

Для инвалидов создание социально адаптированной инфраструктуры – одна из важнейших задач по интеграции инвалидов в общество [29]. Показатели инвалидности, являясь важным медико-социальным критерием общественного здоровья, характеризует уровень социально-экономического развития общества.

В развитых странах ОА в структуре причин инвалидности занимает четвертое место у женщин и восьмое у мужчин [3]. Удельный вес инвалидов в Российской Федерации вследствие болезней опорно-двигательной системы составил в среднем – 7,3%, в структуре общей инвалидности – 9,3% и в структуре повторной инвалидности – 9,9%. В общем контингенте много лиц молодого возраста [21].

По уровню первичной инвалидности у лиц пенсионного возраста Сибирский федеральный округ занимает первое место среди других регионов РФ в 2005 году (36,9<sup>0</sup>/<sub>1000</sub>). Показатель первичной инвалидности вследствие тяжелых травм и заболеваний опорно-двигательной системы увеличился за последние годы в 1,4%, составив 18% в общей структуре первичной инвалидности. По этому показателю травмы и болезни опорно-двигательного аппарата находятся на третьем месте вместе со злокачественными новообразованиями.

Анализируя данные за 10 лет первичной инвалидности у лиц пенсионного возраста с болезнями костно-мышечной системы можно увидеть, что Иркутская область занимает 22-е место среди 72-х регионов РФ [22].

Инвалидность в Иркутской области от болезней костно-мышечной системы за период 2006-2010 гг. повысилась у женщин от 53,7% в 2006 г. до 64,9% в 2010 г. Лица трудоспособного возраста среди повторно признанных инвалидами преобладали, но доля мужчин была больше (до 96,4% в 2006 г.) [24]. Вместе с тем, целенаправленная работа по профилактике травм и заболеваний опорно-двигательной системы и реабилитация инвалидов резко сократилась. Значительно снижено внимание к этой проблеме министерств, ведомств, коммерческих структур, органов и учреждений здравоохранения, а также законодательных и административных органов как всероссийского, так и территориального уровня власти. Для организации эффективной реабилитации инвалидов с болезнями костно-мышечной системы необходима переориентация на медико-социальную профилактику, подготовку и переподготовку кадров, внедрение новейших технологий в организацию и проведение лечебно-диагностического процесса [15,33].

Несмотря на широкую освещенность в литературе, проблема ОА остается значимой и актуальной и в настоящее время. В разных регионах России распространенность коксартроза сильно варьируется. Это заставляет каждый регион выявлять наиболее значимые местные факторы риска развития [9], позволяющие разработать эффективные меры предупреждения развития коксартроза или замедления его прогрессирования. Некоторые клиники внедряют новые методы работы, в частности индустриальную модель для оптимизации лечебно-диагностической деятельности. Такая модель позволяет сократить число иерархических уровней, улучшить горизонтальные связи и внутренние информационные потоки [39].

Таким образом, исследования, проведенные в конце 1970-х годов прошлого столетия, а также исследования, проведенные позже, показывают, что уровень распространенности ОА (коксартрозом в том числе) растет и



требует внимания и выявления групп риска. Ряд исследований подтверждает риск развития патологии крупных суставов у лиц молодого возраста, которые в дальнейшем пополняют контингент больных.

Для НИИ, занимающихся проблемами заболеваний опорно-двигательной системы, в своих исследованиях необходимо делать акцент на выполнение фундаментальных, поисковых теоретических исследований, направленных на разработку новых диагностических алгоритмов, усовершенствование имплантов, разработку системы реабилитации больных с целью быстрого и

полного восстановления, создание регистра эндопротезирования крупных суставов [39]. Необходимо внедрять методы совершенствования работы с коррекцией существующих и разработкой новых технологий лечебно-диагностического процесса [41]. В целях совершенствования травматолого-ортопедической помощи в Иркутской области необходимо создать областное ортопедическое отделение для взрослых, усилить и рационально использовать имеющиеся формы организации восстановительного лечения, создать региональный центр протезирования суставов [34,35].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко А.В. Структурно-функциональные изменения сердца у больных, имеющих сопутствующую артериальную гипертензию, перед операцией эндопротезирования суставов // Гений ортопедии. – 2012. – №3. – С.47-52.
2. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И. Остеоартроз – есть надежда на улучшение качества жизни // В мире лекарств. – 1999. – №2. – С.19-24.
3. Бергезов М.А., Андреева Т.М. Остеоартроз (этиология, патогенез) // Вестник травматологии и ортопедии. – 2006. – №4. – С.79-86.
4. Волокитина Е.А. Коксартроз и его оперативное лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Курган, 2003. – 46 с.
5. Горяев Ю.А., Остапенко Е.В. Распространенность и клиническая характеристика деформирующего остеоартроза в г. Иркутске // Актуальные проблемы терапии Восточной Сибири (тезисы докладов к конференции терапевтов, посвященной 50-летию ИГМИ). – Иркутск, 1980. – С.12-13.
6. Давыдов С.О. Комплексное консервативное лечение и тотальное эндопротезирование у больных деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава в Забайкалье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 42 с.
7. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №6. – С.112-114.
8. Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. и др. Распространенность болезней костно-мышечной системы и переломов среди лиц молодого возраста в г. Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). Часть 1. – С.38-41.
9. Заболеваемость патологией крупных суставов и потребность взрослого населения в первичном эндопротезировании на примере г. Новосибирска: Информационное письмо. – Новосибирск, 2003. – 22 с.
10. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №7. – С.187-190.
11. Каменских М.С., Шарнарь В.Д., Стрелков Н.С. и др. Комплексная оценка факторов риска, способствующих развитию дисплазии тазобедренных суставов // Гений ортопедии. – 2012. – №4. – С.58-61.
12. Коваленко В.Н. Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. – Киев: Морион, 2003. – 448 с.
13. Кошкарева З.В., Дмитриева Л.А., Родионова Л.В. и др. Комплексный подход к оценке функционального состояния некоторых органов и систем больных коксартрозами диспластического генеза при эндопротезировании тазобедренного сустава // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – №4. – С.133-137.
14. Кувина В.Н. Экологически обусловленная патология опорно-двигательной системы детей Восточной Сибири. – Иркутск, 1991. – 235 с.
15. Лебедев В.Ф., Сидорова Г.В., Дмитриева Л.А. и др. Оценка качества жизни и реабилитационного потенциала больных с посттравматической патологией тазобедренного сустава // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №5. – С.114-116.
16. Маколкин В.И., Пак Ю.В., Меньшикова И.В. Коксартроз – вопросы этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений и новых подходов к лечению // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79 №1. – С.81-85.
17. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17 №21. – С.1472-1475.
18. Мещенко В.М., Рютин Е.П., Алексеева Н.В. и др. Медико-географические особенности ортопедической патологии среди детского населения Прибайкалья (Иркутская и Читинская области, Бурятская АССР) // Материалы межобластной конференции травматологов-ортопедов. – Благовещенск, 1977. – С.37-42.
19. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестник травматологии и ортопедии. – 2001. – №2. – С.96-99.
20. Нуждин В.И., Берченко Г.Н., Кудинов О.И. Клинико-морфологические особенности коксартроза с кистозной перестройкой и качество вторичной фиксации бесцементных тотальных эндопротезов // Вестник травматологии и ортопедии. – 2003. – №2. – С.9-15.
21. Ондар В.С. Закономерности формирования инвалидности вследствие болезней опорно-двигательной системы в Российской Федерации // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. – №6. – С.34-38.
22. Ондар В.С. Состояние первичной инвалидности вследствие болезней опорно-двигательной системы в пенсионном возрасте в округах и субъектах РФ в 2004-2008 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. – №2. – С.44-46.
23. Петрачкова Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов в популяции города Иркутска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 24 с.
24. Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В. Контингент инвалидов с остеоартрозом в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2010. – №2. – С.46-48.
25. Поворознюк В.В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – Т. 17. №4. – С.399-412.
26. Попова Л.А., Сазонова Н.В. Структурная характеристика остеоартрозов нижних конечностей у жителей Курганской области, занятых в различных сферах деятельности // Травматология и ортопедия России. – 2009. – №1. – С.107-111.
27. Протопопова Р.Н. Клинико-эпидемиологические особенности остеоартроза среди сельских жителей Республики Саха (Якутия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 29 с.
28. Прохоренко В.М. Ревизионные оперативные вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава: Дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1999. – 42 с.
29. Пузин С.Н., Ан А.В., Хубутя Б.Н. и др. Формирование доступной для инвалидов среды жизнедеятельности // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2007. – №4. – С.3-5.
30. Родионова С.С., Нуждин В.И., Клюшниченко И.В. и др. Курение и злоупотребление алкоголем – факторы риска асептической нестабильности эндопротезов тазобедренных суставов // Вестник РАМН. – 2008. – №9. – С.6-12.
31. Рукавишников В.С. Медико-экологические проблемы Иркутской области // Материалы научно-практической конференции «Региональные экологические проблемы и здоровье населения». – Ангарск, 1999. – С.61-63.
32. Савченков М.Ф., Соседова Л.М. Здоровый образ жизни как фактор активного долголетия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №4. – С.139-143.
33. Сазонова Н.В. Заболеваемость остеоартрозами крупных суставов нижних конечностей и обуславливающие ее

факторы риска у жителей Курганской области // Гений ортопедии. – 2008. – №2. – С.107-111.

34. Сидорова Г.В., Домашевский В.А. Состояние эндопротезирования крупных суставов по Российской Федерации за 2004 год // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №6 (44). – С.220-222.

35. Сидорова Г.В., Сороковиков В.А., Черникова О.М. и др. Состояние и пути совершенствования ортопедо-травматологической службы Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №4-1. – INCLUDEPICTURE «<http://elibrary.ru/pic/1pix.gif>» \\* MERGEFORMATINET С.327-331.

36. Сидорова Г.В., Барабаш А.П., Шапиро К.И. Эпидемиология травм и заболеваний опорно-двигательной системы. – Иркутск: Изд-во Иркутского государственного технического университета. – 1998. – 78 с.

37. Сидорова Г.В., Гаркуша Л.Г., Карпова Л.В. и др. Инвалидность по последствиям травм и заболеваний опорно-двигательной системы в Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – №4. – С.375-379.

38. Сидорова Г.В., Лебедев В.Ф., Монастырев В.В. и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №7. – С.188-190.

39. Сороковиков В.А., Сидорова Г.В., Шурыгина И.А. и др. Состояние и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №4-1. – С.332-334.

40. Фомичев Н.Г., Прохоренко В.М., Сидоренко О.А. и др. Частота патологии крупных суставов конечностей в Западно-Сибирском регионе и потребности в эндопротезировании // VI съезд травматологов и ортопедов России (тезисы докладов). – Нижний Новгород, 1997. – С.613.

41. Черникова О.М., Сидорова Г.В., Дудин П.Е. и др. Внедрение индустриальных методов управления качеством медицинской помощи в практику работы многопрофильной клиники // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №8. – С.62-65.

42. Шатрова Н.В. Остеоартроз: изучение заболеваемости

в Рязанской области и новые подходы к лечению: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2003. – 21 с.

43. Шевцов В.И., Волокитина Е.А., Сазонова Н.В. и др. Медико-социальные аспекты организации высокотехнологичной помощи больным остеоартрозом крупных суставов в Уральском регионе // Гений ортопедии. – 2005. – №4. – С.45-51.

44. Brandt K.D., Mankin H.J., Schlman L.E. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis // J. Rheumatol. – 1986. – Vol. 13. – P.1126-1160.

45. Dieppe P.A., Cushnaghan J., Shepstone L. The Bristol 'OA500' study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5. №2. – P.87-97.

46. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F., et al. Prevalence estimates of arthritis and selected musculoskeletal diseases in the United States // Arthr. and Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P.587-596.

47. Lawrence R. C., Hoch L. Estimated of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States // J. Reumatol. – 1980. – Vol. 16. №4. – P.427-444.

48. Listrat V. Ayrat X., Patarnello F., et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5. №3. – P.153-160.

49. Lohmander L.S. Markers of cartilage metabolism in arthrosis // Acta Orthop. Scand. – 1991. – Vol. 62. – P.623-632.

50. Malhotra R., Kannan A., Kancherla R., et al. Femoral head-neck offset in the Indian population: A CT based study // Indian J Orthop. – 2012. – Vol. 46. №2. – P.212-215.

51. Manninen P., Riihimaki H., Feliovaara M. Over weight, gender & knee osteoarthritis // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1996. – Vol. 20. – P.595-597.

52. Paans N., van den Akker-Scheek I., Dilling R.G., et al. Effect of Exercise and Weight Loss in Patients with Hip Osteoarthritis who Are Overweight or Obese: A Prospective Cohort Study // Phys Ther. – 2013. – Vol. 93. №2. – P.137-146.

53. Pollard T.C., Batra R.N., Judge A., et al. The Hereditary Predisposition to Hip Osteoarthritis and Its Association with Abnormal Joint Morphology // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21. №2. – P.314-321.

## REFERENCES

1. Akulenko A.V. Structural-and-functional changes in the heart in patients with associated arterial hypertension before endoprosthetic surgery of large joints // Genij ortopedii. – 2012. – №3. – P.47-52. (in Russian).

2. Benevolenskaja L.I., Alekseeva L.I. Osteoarthritis – there is hope for improvement of quality of life // V mire lekarstv. – 1999. – №2. – P.19-24. (in Russian).

3. Berglezov M.A., Andreeva T.M. Osteoarthritis (Etiology, Pathogenesis) // Vestnik travmatologii i ortopedii. – 2006. – №4. – P.79-86. (in Russian).

4. Volokitina E.A. Coxarthrosis and its operative treatment: Avtoref. diss. ... Dr. med. scien. – Kurgan, 2003. – 46 p. (in Russian).

5. Gorjaev Yu.A., Ostapenko E.V. Prevalence and clinical characteristics of deforming osteoarthritis in Irkutsk // Aktual'nye problemy terapii Vostochnoj Sibiri (tezisy dokladov k konferencii terapevtov, posvjashhennoj 50-letiju IGM). – Irkutsk, 1980. – P.12-13. (in Russian).

6. Davydov S.O. Complex conservative treatment and total endoprosthetics in patients deforming arthrosis of the hip joint in Transbaikalia: Avtoref. dis. ... Dr med. scien. – SPb., 2003. – 42 p. (in Russian).

7. Danchinova A.M., Batudayeva T.I., Menshikova L.V. Epidemiology of osteoarthritis in Buryat Republic // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2012. – №6. – P.112-114. (in Russian).

8. Dats L.S., Menshikova L.V., Babanskaya E.B., et al. Prevalence of the diseases of osteomuscular system and fractures among the persons of young age in Irkutsk // Bjuulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2012. – Is. 5. Pt. 1. – P.38-41. (in Russian).

9. The incidence of pathologies of large joints and the need of the adult population in primary operation for example, Novosibirsk: Information letter – Novosibirsk, 2003. – 22 p. (in Russian).

10. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju., Gorjaev Ju.A. Morbidity

dynamics of osteoarthritis in Irkutsk // Bjuulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2005. – Is. 7. – P.187-190. (in Russian).

11. Kamenskikh M.S., Sharpar V.D., Strelkov N.S., et al. Comprehensive assessment of the risk factors contributing to the development of the hip dysplasia // Genij ortopedii. – 2012. – №4. – P.58-61. (in Russian).

12. Kovalenko V.B., Bortkevich O.P. Osteoarthritis: a Practical guide. – Kiev: Morion, 2003. – 448 p. (in Russian).

13. Koshkareva Z.V., Dmitrieva L.A., Rodionova L.V., et al. Complex approach to evaluation of functional state of some organs and systems of patients with at hip joint endoprosthetics // Bjuulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2006. – №4. – P.133-137. (in Russian).

14. Kuvina V.N. The pathology caused by environmental factors the musculoskeletal systems of childrens in Eastern Siberia – Irkutsk, 1991. – 235 p. (in Russian).

15. Lebedev V.F., Sidorova G.V., Dmitrieva L.A., et al. Evaluation of quality of life and rehabilitation potential of patients with posttraumatic pathology of hip joint // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2009. – №5. – P.114-116. (in Russian).

16. Makolkin V.I., Pak Ju.V., Men'shikova I.V. Coxarthrosis: etiology, epidemiology, clinical manifestations and new approaches to therapy // Terapevticheskij arhiv. – 2007. – T. 79. №1. – P.81-85. (in Russian).

17. Mendel O.I. Naumov A.V., Alekseeva L.I. Comorbidity in osteoarthritis: a rational approaches to the treatment of sick // Russkij medicinskij zhurnal. – 2009. – T. 17. №21. – P.1472-1475. (in Russian).

18. Meshghenkov V.M., Rjutina E.P., Alekseeva N.V., et al. Medical-geographical peculiarities of the orthopedic pathology among children population of the Baikal region (Irkutsk and Chita regions, the Buryat ASSR // Materialy mezhhoblastnoj konferencii travmatologov-ortopedov. – Blagoveshensk, 1977. – P.37-42. (in Russian).

19. Mironov S.P., Omel'janenko N.P., Orleckij A.K.

Osteoarthritis: modern state of problem (analytical review) // Vestnik travmatologii i ortopedii. – 2001. – №2. – P.96-99. (in Russian).

20. Nuzhdin V.I., Berchenko G.N., Kudinov O.I. Clinical and Morphological Peculiarities of Coxarthrosis with Cystic Alteration and Quality of Secondary Fixation of Uncemented Total Hip Implants // Vestnik travmatologii i ortopedii. – 2003. – №2. – P.9-15. (in Russian).

21. Ondar V.S. The regularities of formation of a disability due to supporting-motional system diseases in Russian Federation // Mediko-social'naja jekspertiza i rehabilitacija. – 2010. – №3. – P.34-38. (in Russian).

22. Ondar V.S. The state of a primary disability in consequence of the locomotor system diseases in a pensionable age in the districts and administrative units of the Russian Federation in 2004-2008 years // Mediko-social'naja jekspertiza i rehabilitacija. – 2010. – №2. – P.44-46. (in Russian).

23. Petrachkova T.N. Clinical and epidemiological characteristics of joints diseases in the population of the city of Irkutsk: Avtoref. dis. ... cand. med. scien. – Irkutsk, 2006. – 24 p. (in Russian).

24. Petrunko I.L., Menshikova L.V. The contingent of disabled because of osteoarthritis in the Irkutsk district in dependence on the appeals to the bureau of medical and social expertise // Mediko-social'naja jekspertiza i rehabilitacija. – 2010. – №2. – P.46-48. (in Russian).

25. Povoroznjuk V.V. Musculoskeletal disease and age // Problemy starenija i dolgoletija. – 2008. – T. 17. №4. – P.399-412. (in Russian).

26. Popova L.A., Sazonova N.V. Structural characteristic of osteoarthritis of lower extremities in Kurgan region inhabitants employed in different fields // Travmatologija i ortopedija Rossii. – 2009. – №1. – P.107-111. (in Russian).

27. Protopopova R.N. Clinical and epidemiological features of osteoarthritis among the rural population of the Republic of Sakha (Yakutia): Avtoref. dis. ... cand. med. scien. – M., 2000. – 29 p. (in Russian).

28. Prohorenko V.M. Revision surgery for hip arthroplasty: Dis. ... Dr med. scien. — Novosibirsk, 1999. – 42 p. (in Russian).

29. Puzin S.N., An A.V., Khubutiya B.N., et al. Shaping accessible environment for the disabled // Mediko-social'naja jekspertiza i rehabilitacija. – 2007. – №4. – P.1-5. (in Russian).

30. Rodionova S.S., Nuzhdin V.I., Klyushnichenko I.V., et al. Smoking and alcohol abuse, risk factors of aseptic instability of hip endoprostheses // Vestnik RAMN. – 2008. – №9. – P.6-12. (in Russian).

31. Rukavishnikov V.S. Medico-ecological problems of the Irkutsk region // Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Regional'nye jekologicheskie problemy i zdorov'e naselenija». – Angarsk, 1999. – P.61-63. (in Russian).

32. Savchenkov M.F., Sosedova L.M. Healthy life-style as a factor of active longevity // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2011. – №4. – P.139-143. (in Russian).

33. Sazonova N.V. Risk factors the incidence of major joints osteoarthritis of the lower limbs in the citizen of Kurgan region // Genij ortopedii. – 2008. – №2. – P.107-111. (in Russian).

34. Sidorova G.V., Domashevskiy V.A. State of affairs of endoprosthetics of large joints in Russian Federation in 2004 // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2005. – №6 (44). – P.220-222. (in Russian).

35. Sidorova G.V., Sorokovikov V.A., Chernikova O.M., et al. Present state and ways of reorganization of orthopedic-traumatological servise of Irkutsk region // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2011. – №4-1. – P.327-331. (in Russian).

36. Sidorova G.V., Barabash A.P., Shapiro K.I. Epidemiology

of injuries and diseases of the locomotor system. – Irkutsk: Izd-vo Irkutskogo gosudarstvennogo tehničeskogo universiteta, 1998. – 78 p. (in Russian).

37. Sidorova G.V., Garkusha L.G., Karpova L.V., et al. Invalidism as a result of traumas and diseases of musculoskel-et-al system in Irkutsk region // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2006. – №4. – P.375-379. (in Russian).

38. Sidorova G.V., Lebedev V.F., Monastyrev V.V., et al. Influence of way of life on rise of osteoarthritis // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2009. – №7. – P.188-190. (in Russian).

39. Sorokovikov V.A., Sidorova G.V., Shurigina I.A., et al. Present state and prospect of introduction of innovative technologies in traumatology and orthopedics // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2011. – №4-1. – P.332-334. (in Russian).

40. Fomichev N.G., Prohorenko V.M., Sidorenko O.A., et al. Frequency of abnormalities in the large joints of the extremities in the West Siberian region and needs replacement // VI s'ezd travmatologov i ortopedov Rossii (teziy dokladov). – Nizhnij Novgorod, 1997. – P.613. (in Russian).

41. Chernikova O.M., Sidorova G.V., Dudin P.E., et al. Introduction of industrial methods of health care quality management in practice of multidisciplinary hospital // Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN. – 2011. – №8. – P.62-65. (in Russian).

42. Shatrova N.V. Osteoarthritis: the study of disease in the Ryazan region and new approaches to treatment: Avtoref. dis. ... cand. med. scien. – Rjazan, 2003. – 21 p. (in Russian).

43. Shevtsov V.I., Volokitina E.A., Sazonova N.V., et al. Medical-and-social aspects of organizing high-technology aid for patients with osteoarthritis of large joints in the Ural region // Genij ortopedii. – 2005. – №4. – P.45-51. (in Russian).

44. Brandt K.D., Mankin H.J., Schulman L.E. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis // J. Rheumatol. – 1986. – Vol. 13. – P.1126-1160.

45. Dieppe P.A., Cushnaghan J., Shepstone L. The Bristol «OA500» study: progression of osteoarthritis (OA) over 3 years and the relationship between clinical and radiographic changes at the knee joint // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5. №2. – P.87-97.

46. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F., et al. Prevalence estimates of arthritis and selected musculoskeletal diseases in the United States // Arthr. and Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P.587-596.

47. Lawrence R.C., Hoch L. Estimated of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States // J. Rheumatol. – 1980. – Vol. 16. №4. – P.427-444.

48. Listrat V., Ayrat X., Patarnello E., et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5. №3. – P.153-160.

49. Lohmander L.S. Markers of cartilage metabolism in arthrosis // Acta Orthop. Scand. – 1991. – Vol. 62. – P.623-632.

50. Malhotra R., Kannan A., Kancharla R., et al. Femoral head-neck offset in the Indian population: A CT based study // Indian J Orthop. – 2012. – Vol. 46. №2. – P.212-215.

51. Manninen P., Riihimaki H., Feliiovaara M. Over weight, gender & knee osteoarthritis // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1996. – Vol. 20. – P.595-597.

52. Paans N., van den Akker-Scheek I., Dilling R.G., et al. Effect of Exercise and Weight Loss in Patients with Hip Osteoarthritis who Are Overweight or Obese: A Prospective Cohort Study // Phys Ther. – 2013. – Vol. 93. №2. – P.137-146.

53. Pollard T.C., Batra R.N., Judge A., et al. The Hereditary Predisposition to Hip Osteoarthritis and Its Association with Abnormal Joint Morphology // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21. №2. – P.314-321.

#### Информация об авторах:

Корьяк Валентина Александровна – старший преподаватель, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, ИГМУ, e-mail: koryakvalentina@list.ru; Сороковиков Владимир Алексеевич – заместитель директора по научной работе, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Свистунов Владимир Владимирович – заведующий кафедрой, к.м.н., заведующий отделением; Шарова Татьяна Викторовна – врач-невролог.

#### Information about the authors:

Korjak Valentina Aleksandrovna – senior lecturer of Department of pathological anatomy, 118a, Baikalskaya St., State Medical University, Irkutsk, 664003, Russia, e-mail: koryakvalentina@list.ru; Sorokovikov Vladimir Alekseevich – Prof., Sc.D., Deputy Director on scientific work, Head of the Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery; Svistunov Vladimir Vladimirovich – PhD, Head of Department of pathological anatomy, Head of pathological anatomy Department; Sharova Tatjana Viktorovna – doctor-neurologist.



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ГУДКОВ А.В., ТИТОВ Д.В. – 2013

УДК: 616.62-008.22-053.2:612.461.177+612.117.2

### ИССЛЕДОВАНИЕ УРОДИНАМИЧЕСКИХ, МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ

Александр Владимирович Гудков<sup>1</sup>, Дмитрий Владиславович Титов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий; <sup>2</sup>Новосибирская областная клиническая больница, гл. врач – Е.А. Комаровский)

**Резюме.** У пациентов с гиперактивным мочевым пузырем изучались расстройства уродинамики, микроциркуляции и агрегатного состояния крови. Исследования проводились с помощью аппарата «МБН-урофлоуанализатор», анализатора реологических свойств АРП-01 «Меднорд» и лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02. Обследовано 56 детей. Обоснована схема диагностики. Наряду с уродинамическими выявлены нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови.

**Ключевые слова:** дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, нарушение уродинамики, нарушение микроциркуляции, нарушение гемостаза.

### MICROCIRCULATORY, HEMOREOLOGICAL AND URODYNAMIC DISTURBANCES IN CHILDREN WITH HYPERACTIVE UROCYST

A.V. Gudkov<sup>1</sup>, D.V. Titov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup>Novosibirian Regional Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** In the patients with neurogenic dysfunction of bladder of hyper reflex type the disorders of urodynamics, microcirculation and blood aggregate status were studied. The examination and treatment of 56 children with overactive bladder aged from 3 to 17 years has been conducted. The control group consisted of 20 children of comparable age and sex. The group of research was divided into complicated and non-complicated forms of overactive bladder. In addition to routine study of urodynamics, a comprehensive study of the hemostatic system and local microcirculation has been conducted. The research was carried out using the apparatus «MBN device — uroflowanalyser», the rheological properties – analyser ARP-01 «Mednord» and a laser analyzer of the capillary blood flow LAKK-02. According to the results of the survey there have been established the disorders of urodynamics, rheological properties of blood and microcirculation. The pathogenetic links, requiring a complex therapeutic correction have been defined.

**Key words:** children, neurogenic bladder dysfunction, overactive bladder, urodynamic testing, laser Doppler flowmetry blood microcirculation, violation of the urodynamics, microcirculation disorder, violation of hemostasis.

Вопросы диагностики и лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря (НДМП) и недержания мочи у детей до сих пор далеки от решения, несмотря на динамичное развитие медицинской науки и техники [1,2,4,5,6,9,10,11,12,13,15,16]. На долю расстройств акта мочеиспускания, по различным данным, приходится до 50% от всех заболеваний органов мочевыделительной системы у детей [4-6]. Самой распространенной формой нейрогенного мочевого пузыря является гиперактивный мочевой пузырь [4,5]. Анатомо-физиологические особенности органов мочевыделительной системы у детей способствуют более интенсивному, чем у взрослых, развитию осложнений течения НДМП. Следствием прогрессирующего и осложненного течения НДМП является социальная дезадаптация, частое развитие пузырно-мочеточниковых рефлюксов и хроническая инфекция мочевыводящих путей [1,2,4,5,6,9,10,11,12,13,15,16].

В настоящее время возросло количество публикаций, акцентирующих внимание на возрастающую роль нарушений кровообращения в развитии многих урологических заболеваний и формировании длительно текущих и осложненных форм нейрогенного мочевого пузыря у детей [1,3]. При этом основное внимание уделяется изучению состояния гемостаза и микроциркуляции у детей с прочей урологической патологией. В доступной литературе отсутствуют результаты исследований реологических свойств крови и микроциркуляции мочевого пузыря в совокупности с изучением выраженности уродинамических нарушений [1-3].

Цель работы: исследование уродинамики, агрегатного состояния крови и микроциркуляции в мочевом пузыре.

### Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования 56 больных НДМП по гиперрефлекторному типу в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся на обследовании и лечении в отделении урологии МЛПМУ «Детская городская больница № 4» г. Томска. Группу контроля (20 человек) составили дети от 3 до 17 лет, относившиеся к 1-й группе здоровья и имевшие на момент исследования нормальные показатели уродинамики, эхоскопической картины, общеклинических анализов, биохимии крови и коагулограммы.

При поступлении проводился обязательный сбор общеклинических анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на стерильность, биохимический анализ крови, коагулография) и ультразвуковое, в том числе доплерографическое, исследование органов мочевыводящей системы. Дополнительные методы обследования: рентгенологическое обследование (цистография, внутривенная урография), цистоскопия, нефросцинтиграфия, компьютерная, магнитно-резонансная и мультиспиральная томография органов мочевыводящей системы применялись по показаниям.

Для изучения уродинамики использовались данные дневника учета ритма спонтанных мочеиспусканий, оценка шкал urgency, урофлоуметрия на аппарате «МБН-урофлоуанализатор», ретроградная цистометрия на аппарате Urodin-600. Исследование агрегатного состояния крови проводилось при помощи анализатора реологических свойств АРП-01 «Меднорд». Изучение нарушений микроциркуляции сосудов мочевого пузыря

рия осуществляли с помощью ультразвукового доплеровского исследования органов мочевыводящей системы на аппарате Ultrasonix и лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции крови интравезикально и трансдермально в области промежности на аппарате ЛАКК-02.

При исследовании больные были разделены на группы по возрасту и по наличию инфекции мочевыводящих путей, подтвержденной клинико-лабораторными данными. Больные с осложненными формами течения ГАМП встречались преимущественно в старшей возрастной группе. При оценке данных урофлоуметрии интегральным показателем выбрана  $Q_{max}$  – максимальная объемная скорость мочеиспускания. При оценке уродинамических нарушений мы опирались на результаты ранее проведенных исследований и рекомендации Международной ассоциации по проблемам недержания мочи (International Continence Society).

Исследование состояния системы гемостаза проводили с помощью трех основных показателей:  $r$  – период реакции,  $k$  – константа тромбина,  $T$  – константа тотального свертывания крови. Основываясь на исследованиях агрегатного состояния крови у детей, проведенных ранее, выбрали основным показателем константу коагуляции  $r + k$ , в норме она составляет 10-30 ед. [3].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) микроциркуляции крови проводилась накожно в области промежности и интравезикально при проведении диагностической цистоскопии. Оптимальным местом приложения электрода для выполнения ЛДФ мочевого пузыря является промежность (накожный метод) ввиду его малой инвазивности и отсутствия в результатах исследований значимых различий при сравнении с внутрипузырным методом. Интегральным показателем при анализе ЛДФ выбран  $K_v$  – коэффициент вариации, %. Увеличение коэффициента вариации отражает улучшение состояния микроциркуляции [2].

Исследование расстройств уродинамики проводили одновременно со стандартными методами диагностики заболеваний органов мочевыделительной системы. Диагностику нарушений агрегатного состояния крови выполняли параллельно со стандартными исследованиями биохимических показателей и свертывающей системы крови. Исследования проводились при поступлении пациента в стационар и после проведения курса терапии.

При статистической обработке клинико-функциональных результатов использовались методы описательного статистического анализа, непараметрические методы выявления связей. Результаты описательного анализа количественных параметров представлены в виде оценок выборочного среднего (Mean) и стандартного отклонения (SD), а также в виде медианы (Median) и верхнего-нижнего квартилей [Q1-Q3]. Для описания качественных признаков использовалось количество наблюдений и процентные соотношения. В качестве методов установления статистической значимости различий между группами по порядковому признаку применялись непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий знаков, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, критерий Боннферони). Все статистические расчеты были проведены в программном пакете STATISTICA 6.1.

Данное исследование рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ, г. Томска (протокол №3409 от 30.09.2013). Информированные согласия родителей на проведение исследования получены.

## Результаты и обсуждение

При исследовании микроциркуляции крови в мочевом пузыре методом ультразвуковой доплерографии

на аппарате Ultrasonix выявлены незначительные нарушения у больных с осложненными формами ГАМП. При анализе показателей ЛДФ выявлено снижение  $K_v$  в группе неосложненных форм ГАМП и, более серьезные – в группе осложненных и длительно текущих форм. У всех пациентов группы исследования при проведении уродинамических методов исследования выявлены признаки детрузерной гиперактивности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели уродинамики, реологических свойств крови и микроциркуляции у детей контрольной группы и группы исследования до лечения

Показатель	Группа контроля (n=20)	Неосложненные формы ГАМП (n=22)	Осложненные формы ГАМП (n=37)
$Q_{max}$ , мл/с	10,80±2,60	20,41±0,87	28,48±0,57
$r + k$ , мин	10,55±0,33	8,37±0,35	6,52±0,31
$K_v$ , %	17,26±0,45	14,94±0,80	13,22±0,30

При изучении изменений агрегатного состояния крови у детей с длительно текущими и осложненными формами ГАМП (преимущественно инфекцией мочевыводящих путей) отмечена склонность к хронометрической и структурной гиперкоагуляции (табл. 1).

Изменения были сопоставлены с исследованием паракоагуляционных тестов в стандартной коагулограмме. В случае установления изменений агрегатного состояния крови по типу гиперкоагуляции больным наряду с проведением лечения, направленного на коррекцию уродинамических нарушений, назначалась антиагрегантная терапия. Пациентам с нарушением микроциркуляции назначалась патогенетическая терапия.

Анализируя результаты исследования, группа осложненных форм ГАМП разделена на группу с применением антиагрегантной терапии и без применения антиагрегантной терапии. С началом проведения терапии до момента выписки отмечалась положительная динамика как со стороны уродинамических и микроциркуляторных показателей, так и со стороны агрегатного состояния крови в виде хронометрической и структурной гипокоагуляции (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей уродинамики, реологических свойств крови и микроциркуляции у детей группы исследования после лечения

Показатель	Неосложненные формы ГАМП (n=22)	Осложненные формы ГАМП на фоне специфической терапии (n=20)	Осложненные формы ГАМП без специфической терапии (n=17)
$Q_{max}$ , мл/с	14,76±1,14	19,1±1,17	26,04±1,52
$r + k$ , мин	09,95±0,25	8,92±0,32	7,88±0,52
$K_v$ , %	16,81±0,55	16,50±1,80	13,67±0,60

При выписке у всех больных в группе исследования отмечалась стойкая положительная клиническая динамика.

Таким образом, длительно текущие и осложненные формы ГАМП сопровождаются не только изменением значений уродинамических показателей, но и изменением агрегатного состояния крови, преимущественно по типу гиперкоагуляции, а также нарушением микроциркуляции. Коррекция данных расстройств должна быть комплексной и проводиться посредством направленной и контролируемой гипокоагуляции, которая фиксируется исследованиями агрегатного состояния крови в динамике. Клиническое и лабораторное улучшение общего состояния происходит при создании оптимальных условий для микроциркуляции. В результате использования предложенного метода улучшилось клиническое состояние пациентов как в группе неосложненных, так и осложненных форм НДМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев К.И. Возрастная динамика незаторможенно-го мочевого пузыря и его лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1987. – 43 с.  
2. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и urgentное недержание мочи: Пособие для врачей. – СПб., 2001. – 40 с.  
3. Бочаров Р.В. Фармакологическая оптимизация эфферентных методов детоксикации у детей при тяжелой термической травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 25 с.  
4. Вишневецкий Е.Л. Клиническое значение функциональных методов исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1973. – 36 с.  
5. Вишневецкий Е.Л. Функциональные нарушения уродинамики нижних мочевых путей у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1982. – 29 с.  
6. Данилов В.В. Критерии тяжести расстройств уродинамики нижних мочевых путей у детей с дисфункциями мочевого пузыря и обоснование их дифференцированной тактики лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 26 с.  
7. Джавад-заде М.Д., Державин В.М., Вишневецкий Е.Л. и др.

Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / Под ред М.Д. Джавад-заде, В.М. Державина. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.  
8. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / Под ред. А.И. Курпаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.  
9. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь – М.: Вече, 2003. – 159 с.  
10. Мешков М.В., Ерохин А.И., Яковлев А.И., Якушина Л.М. Состояние гемостаза у детей с урологической патологией // Детская хирургия. – 2004. – №3. – С.26-28.  
11. Пугачев А.Г. Хирургическая нефрология детского возраста. – М.: Медицина, 1975. – С.19-34.  
12. Ханно Ф.М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. Руководство по клинической урологии. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 544 с.  
13. Alon U.S. Nocturnal enuresis // *Pediatr. Nephrol.* – 1995. – Vol. 9. Suppl. 3. – P.94-103.  
14. Abrams P, Wein A.J. Introduction: Overactive bladder and its treatments // *Urology.* – 2000. – Vol. 55 (Suppl 5A). – P.12.  
15. Franco I. Overactive bladder in children. Part 2: Management // *J Urol.* – 2007. – Vol. 178. (3 Pt 1). – P.769-774.  
16. Wein A.J. Overactive bladder: defining the disease // *Am. J. Manag. Care.* – 2000. – Vol. 6. Suppl. 11. – P.559-564.

REFERENCES

1. Abdullaev K.I. Age dynamics of overactive bladder and his treatment: Dis. ... Dr of med. scien. – Moscow, 1987. – 43 p. (in Russian).  
2. Al Shukry S.H., Kusmin I.V. Detrusor overactivity and of urge urinary incontinence: Manual for physicians. – St. Petersburg, 2001. – 40 p. (in Russian)  
3. Bocharov R.V. Pharmacological optimization efferent methods of detoxification in children with severe thermal injury: Dis. ... cand. of med. scien. – Tomsk, 2008. – 25 p. (in Russian)  
4. Vishnevsky E.L. The clinical significance of functional methods in diagnostics инфравезикальной obstruction in children: Avtoreferat diss. ... cand. med. scien. – Moscow, 1973. – 36 p. (in Russian)  
5. Vishnevsky E.L. Functional disorders of urodynamics lower urinary tract in children (clinic, diagnostics, treatment): Avtoreferat diss. ... Dr med. scien. – Moscow, 1982. – 29 p. (in Russian)  
6. Danilov V.V. Criteria of severity of disorders of urodynamics lower urinary tract in children with disorders of the urinary bladder and the rationale for their differentiated treatment tactics: Avtoreferat diss. .... cand. med. scien. – М., 1999. – 26 p. (in Russian)  
7. Dzhavad-zade M.D., Derzhavin V.M., Vishnevsky E.L., et

al. Neurogenic bladder dysfunction / M.D. Dzhavad-zade, V.M. Derzhavin, ed. – Moscow: Medicina, 1989.– 384 p. (in Russian)  
8. Laser Doppler flowmetry microcirculation: a guide for doctors / A.I. Kurapatkina, D.D. Sidorova, ed. – Moscow: Medizina, 2005. – 256 p. (in Russian)  
9. Mazo E.B., Krivoborodov G.G. Overactive bladder. – Moscow: Veche, 2003. – 159 p. (in Russian)  
10. Meshkov M.V., Erohin A.I., Yakovlev A.I., Yakushina L.M. The state of hemostasis in children with urological diseases // *Detskaya hirurgia.* – 2004. – №3. – P.26-28. (in Russian)  
11. Pugachov A.G. Surgical Nephrology in childhood. – Moscow: Medicina, 1975. – P.19-34. (in Russian)  
12. Hanno F.M., Malkovich S.B., Wein A.J. Clinical manual of urology. – 3-e izd. – Moscow: Mdizinskoe informazionnoe agenstvo, 2006. – 544 p. (in Russian)  
13. Alon U.S. Nocturnal enuresis // *Pediatr. Nephrol.* – 1995. – Vol. 9. Suppl. 3. – P.94-103.  
14. Abrams P, Wein A.J. Introduction: Overactive bladder and its treatment. // *Urology.* – 2000. – Vol. 55 (Suppl 5A). – P.12.  
15. Franco I. Overactive bladder in children. Part 2: Management // *J Urol.* – 2007. – Vol. 178. (3 Pt 1). – P.769-774.  
16. Wein A.J. Overactive bladder: defining the disease // *Am. J. Manag. Care.* – 2000. – Vol. 6. Suppl. 11. – P.559-564.

Информация об авторах:

Гудков Александр Владимирович – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой; Титов Дмитрий Владиславович – врач детский уролог-андролог, 630000, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130, корп. 5, тел. (383) 3159852, e-mail: 0260@oblmed.nsk.ru

Information about the authors:

Gudkov Alexandr Vladimirovich – Prof., MD, Head of Department of Urology Siberian state medical University, Tomsk; Titov Dmitry Vladislavovich - doctor of the children's urologist, 130 buil. 5 Nemerovicha-Danchenko St., Novosibirsk State regional clinical hospital, Novosibirsk, 630000, tel. . (383) 3159852, e-mail: 0260@oblmed.nsk.ru

© ВЕРБИЦКАЯ В.С., ОСТРОГЛЯДОВА И.А., КОРПАЧЕВА О.В. – 2013  
УДК 616.12-001.31:[616.36+616.341]-08:547.466

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ УШИБЕ СЕРДЦА

Валерия Сергеевна Вербицкая, Ирина Алексеевна Остроглядова, Ольга Валентиновна Корпачева (Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Кононов)

**Резюме.** Методом световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином) проведена оценка влияния L-аргинина на ткань тонкой кишки и печени 110 белых беспородных крыс-самцов в различные сроки посттравматического периода изолированного ушиба сердца. Установлено, что L-аргинин усиливает венозное полнокровие



и отек ганглиоцитов интрамуральных нервных ганглиев стенки тонкой кишки. В печени под влиянием препарата через 6 часов после травмы происходит увеличение в размерах областей некроза и усиление признаков дистрофии печеночной паренхимы, а к концу 1 суток, напротив, уменьшение степени дистрофии гепатоцитов. Результаты позволяют предположить участие избытка оксида азота в реализации повреждающего действия L-аргинина и не дают достаточных оснований рассматривать его в качестве протектора печени и тонкой кишки в условиях тупой травмы сердца.

**Ключевые слова:** ушиб сердца, печень, тонкая кишка, L-аргинин, оксид азота.

### L-ARGININE EFFECT ON LIVER AND SMALL INTESTINE MORPHOLOGICAL CHANGES IN CARDIAC CONTUSION

V.S. Verbitskaya, I.A. Ostrogljadova, O.V. Korpacheva  
(Omsk State Medical Academy, Russia)

**Summary.** Light microscopy with hematoxylin and eosin staining was used to evaluate L-arginine effect on the small intestine and the liver of 110 white mongrel male rats in various periods of post-traumatic injury of isolated cardiac contusion. It was revealed that L-arginine intensified congestion and gangliocytes edema of the intramural neural ganglia of the intestinal wall. Area of necrosis in the liver was extended and hepatic parenchyma degeneration signs were increased 6 hours after injury; hepatocytes dystrophy was decreased by the end of the 1<sup>st</sup> day. According to the results we could assume about participation of nitric oxide excess in L-arginine damaging effect and discover no sufficient reasons to consider it as a protector for the liver and small intestine in cardiac contusion.

**Key words:** cardiac contusion, small intestine, liver, L-arginine, nitric oxide.

Выполненными ранее исследованиями [4] показано, что посттравматический период изолированного экспериментального ушиба сердца характеризуется развитием функциональных нарушений не только самого сердца, но и экстраорганальных органов, в том числе печени и тонкой кишки. Установлено нарушение детоксицирующей и синтетической функции печени с проявлением синдромов цитолиза и холестаза. Повреждение наиболее чувствительной к ишемии-гипоксии слизистой оболочки тонкой кишки с адсорбированными на ней кишечными ферментами выражается в разобщении полостного и пристеночного пищеварения с формированием энтероэндотоксемии. Деструкция энтероцитов кишечных ворсинок приводит к нарушению мембранного пищеварения, транслокации микробов и токсинов [5,6], что увеличивает число патогенетических факторов посттравматического периода ушиба сердца и может существенно влиять на течение и исход тупой травмы сердца.

Использование аргинина в целях уменьшения ишемически-гипоксических повреждений органов и тканей, в том числе печени и кишечника, основано на том, что он является, с одной стороны, донором оксида азота, а с другой – предшественником глутамина. Оксид азота обладает вазодилатирующими свойствами, способствует уменьшению адгезии и агрегации тромбоцитов [8], повышает устойчивость гепатоцитов к воздействию токсинов и свободных радикалов [3]. Отмечается усиление синтеза анаболических гормонов, протекторных простагландинов, белков теплового шока под действием аргинина, а также положительное влияние аминокислоты на азотистый баланс организма [1,2].

Однако в условиях ишемии/гипоксии может происходить ингибирование синтазного механизма образования оксида азота и активация более мощного нитритредуктазного механизма, что влечет за собой избыточную продукцию оксида азота и активацию свободнорадикальных процессов с усилением апоптоза и некроза [3,9]. Понятно, что в этом случае не только не проявится протекторное действие аргинина, но могут и усилиться повреждения органов и тканей, вызванные вторично-травматическими механизмами. В посттравматическом периоде ушиба сердца формируется ряд патогенетических факторов (циркуляторная гипоксия, эндотоксемия, оксидативный стресс) [3,7,9], способных провоцировать синтез оксида азота по «разрушительному» пути и усиливать тем самым повреждение.

Таким образом, исследовательский интерес представляет не только выяснение самого факта и характера морфологических изменений печени и тонкой кишки в условиях изолированного ушиба сердца, но и роль оксида азота (повреждающая или защитная?) в их раз-

витии. Кроме того, результаты исследования позволяют оценить возможность использования аргинина с целью протекции этих органов.

Цель работы: оценка морфологических изменений в печени и тонкой кишки в различные сроки посттравматического периода ушиба сердца, а также в условиях применения у травмированных животных L-аргинина.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 110 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг массы внутрибрюшинно, в соответствии «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977г. № 755), а также положениями, рекомендованными Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддерживаемыми ВОЗ, согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации.

В эксперимент животных брали спустя 10-12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием (Пат. 37427 РФ).

Материалом для морфологического исследования служили образцы тканей, взятых из печени и тонкой кишки: проксимального, среднего и дистального отделов. Фиксированные 10% нейтральным формалином ткани заливались в парафин. Изготовленные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Микропрепараты изучали на световом микроскопе.

Контрольную группу составили 10 интактных наркотизированных животных. Морфологические исследования выполняли через 3, 6 часов, 1, 3, 5 и 7 суток после моделирования ушиба сердца (6 групп травмированных животных, по 10 в каждой). По результатам морфологического исследования, были выделены 3 наиболее «критические» исследовательские точки: 6 ч., 1сут. и 7сут. посттравматического периода. В связи с этим морфологические исследования тканей животных, получавших аргинин, проводили именно в эти сроки (3 группы травмированных животных, получавших L-аргинин, по 10 в каждой). Препарат животные получали энтерально в виде водного раствора в дозе 250 мг/кг/сут. [12] перед моделированием тупой травмы сердца и в течение всего посттравматического периода.

### Результаты и обсуждение

В исследовательских точках 1 и 3 часа в печени травмированных животных обнаружено резкое полнокровие сосудов, белковая дистрофия отдельных гепатоцитов, скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов.

По истечении 6 часов после моделирования ушиба сердца в печени крыс сохранялось полнокровие сосудов, отмечались стаз эритроцитов, краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов и диапедезные кровоизлияния в синусоиды в периферических зонах долек. Наблюдался некроз отдельных гепатоцитов, расположенных преимущественно в центре печеночных долек, повреждение остальных выражалось в развитии умеренно выраженной белковой дистрофии в периферических отделах долек (рис. 1а).

В этом же сроке в печени животных, получавших L-аргинин, в сравнении с печенью животных, не получавших препарат, наблюдалось не только полнокровие сосудов с формированием в их просвете белковых преципитатов, но и выраженная белковая дистрофия и фокальные некрозы гепатоцитов во всех зонах печеночной дольки (рис. 1б).

К концу первых суток после нанесения травмы сохранялось полнокровие сосудов печени с развитием

диапедеза эритроцитов, а в гепатоцитах, наряду с признаками белковой дистрофии, появлялись изменения, характерные для мелкокапельной жировой дистрофии, сохранялись очаговые некрозы гепатоцитов преимущественно в периферических зонах долек (рис. 1в).

В печени крыс, получавших L-аргинин, через сутки после травмы наблюдалось уменьшение степени выраженности белковой дистрофии гепатоцитов по сравнению с данными морфологического исследования, выполненного спустя 6 часов после травмы (рис. 1б, г). Признаков жировой дистрофии гепатоцитов, имевшихся у животных группы сравнения (без введения аргинина), обнаружено не было (рис. 1в, г). Сосуды оставались полнокровными.

Морфологическая картина печени через 3 и 5 суток после травмы характеризовалась полнокровием сосудов с наличием в их просвете преципитатов белка, очаговыми периферическими некрозами гепатоцитов, состоянием белковой и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов во всех зонах печеночной дольки, умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов, а также наличием двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует о начале процессов репарации и признаков диффузной пролиферации купферовских клеток.

Через 7 дней после эксперимента при морфологическом исследовании печени крыс отмечались признаки мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов преимущественно в периферических отделах долек, наличие двуядерных гепатоцитов и диффузной пролиферации купферовских клеток (рис. 1д).

В группе травмированных животных, получавших L-аргинин в течение недели, белковая дистрофия гепатоцитов была менее выражена, чем в группе сравнения, отсутствовали признаки накопления липидов в их цитоплазме, отмечалась диффузная пролиферация купферовских клеток (рис. 1е), и в центре долек появлялись отдельные гепатоциты с двумя ядрами.

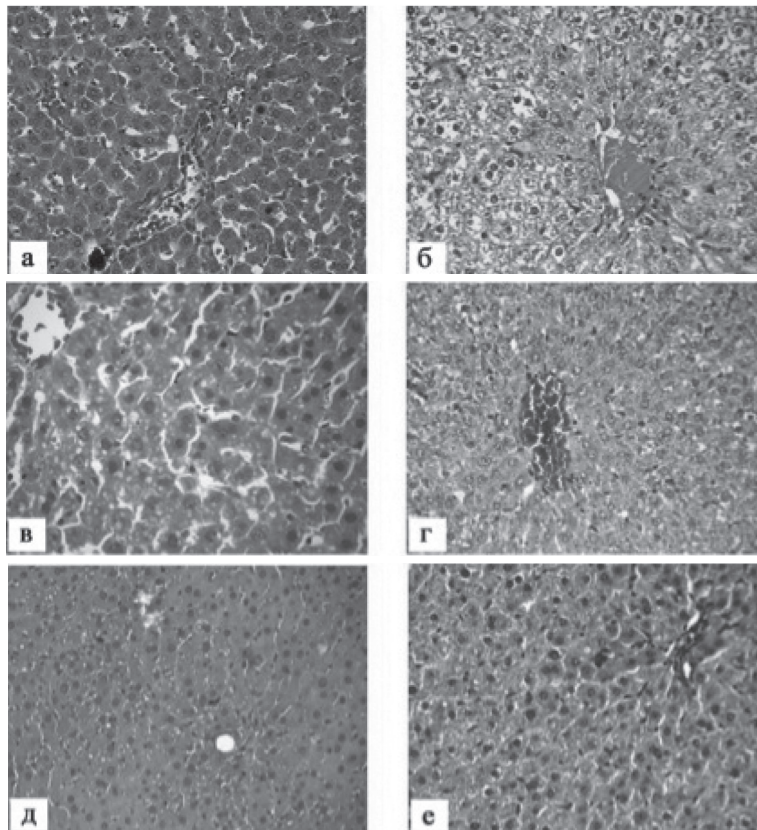
Морфологическая картина тонкой кишки через 1 и 3 часа после травмы характеризовалась сохраненной структурой эпителия поверхностных отделов ворсинок, полнокровием интрамуральных кровеносных сосудов, стазом эритроцитов, а также появлением краевого стояния нейтрофильных лейкоцитов и отека интрамуральных нервных ганглиев (к концу 3 часа).

Циркуляторные повреждения тонкой кишки крыс по истечении 6 часов после травмы сводились к развитию полнокровия кровеносных сосудов. При этом не наблюдалось признаков повреждения и некроза энтероцитов, расположенных в дистальных отделах кишечных ворсинок (рис. 2а).

У животных, получавших в посттравматическом периоде L-аргинин, через 6 часов после механического воздействия отмечалось выраженное полнокровие кровеносных сосудов с развитием стаза эритроцитов и краевого стояния нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2б), при этом признаков повреждения эпителия кишечных ворсинок не отмечалось (рис. 2д).

Через 1 сутки после травмы сохранялось полнокровие кровеносных сосудов, появлялись признаки отека ганглиоцитов интрамуральных нервных ганглиев, энтероциты по-прежнему не имели признаков ишемического повреждения.

У животных, получавших L-аргинин, наряду с сохранявшимся полнокровием кровеносных сосудов появлялись признаки выраженного отека ганглиоцитов интрамуральных нервных ганглиев (рис. 2в). При этом призна-



Обозначения: а – полнокровие кровеносных сосудов и диапедез эритроцитов, белковая дистрофия и некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 6 ч., окраска гематоксилином и эозином, х400; б – преципитаты плазмы в просвете кровеносных сосудов, выраженная белковая дистрофия и очаговый некроз гепатоцитов, посттравматический период 6 ч., коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, х400; в – полнокровие кровеносных сосудов, мелкокапельная жировая дистрофия и некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 1 сутки, окраска гематоксилином и эозином, х600; г – полнокровие кровеносных сосудов, белковая дистрофия и некроз отдельных гепатоцитов, посттравматический период 1 сутки, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, х400; д – мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, пролиферация купферовских клеток, посттравматический период 7 суток, окраска гематоксилином и эозином, х400; е – белковая дистрофия отдельных гепатоцитов, пролиферация купферовских клеток, посттравматический период 7 суток, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, х400.

Рис. 1. Сравнительная морфологическая характеристика циркуляторных повреждений гепатоцитов крысы в посттравматическом периоде ушиба сердца без лекарственной терапии и с применением аргинина.



ков повреждения энтероцитов, покрывающих апикальные отделы ворсинок, не было выявлено.

Через 3 сут. и 5 сут. после травмы эпителий поверхностных отделов ворсинок был сохранен, обнаружено полнокровие интрамуральных кровеносных сосудов, по-прежнему сохранялся отек интрамуральных нервных ганглиев, в некоторых препаратах отмечалось наличие отдельных лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (5 суток).

По истечении 7 дней после травмы при морфологическом исследовании тонкой кишки животных, как получавших L-аргинин, так и лишенных медикаментозной терапии, отмечалось наличие одиночных и групповых лимфоидных фолликулов с наличием светлых центров (рис. 2г).

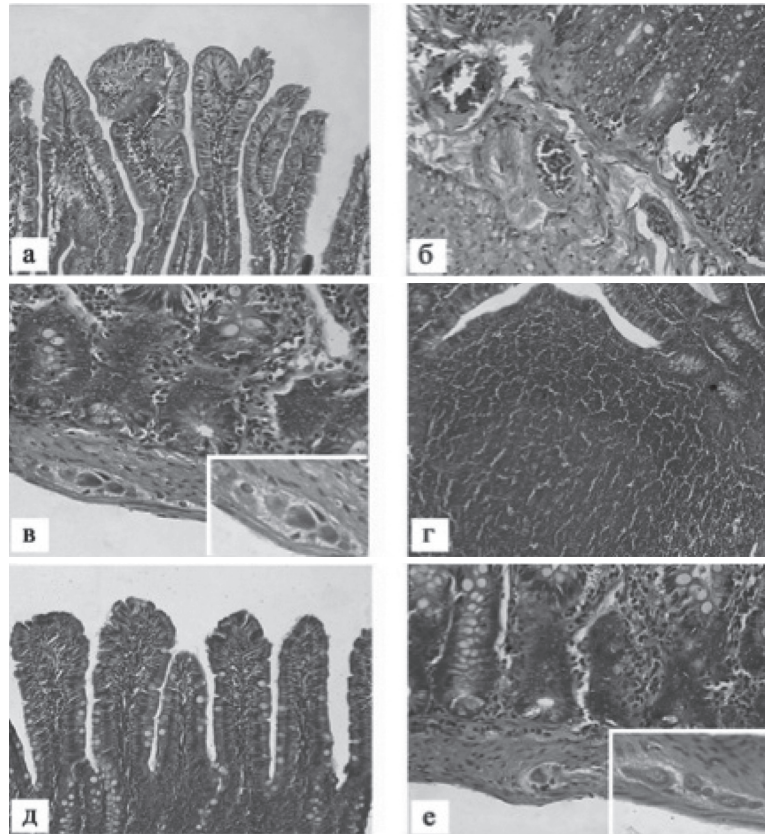
Возникающее в печени уже в первые часы после травмы венозное полнокровие, стаз эритроцитов, краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов и диапедезные кровоизлияния в периваскулярные пространства и синусоиды могут быть следствием развития острой сердечной недостаточности, нарастающей циркуляторной гипоксии и ацидоза, а также активации парасимпатической нервной системы в посттравматическом периоде ушиба сердца [7,10].

Увеличение в размерах областей некроза и усиление признаков дистрофии печеночной паренхимы через 6 часов после травмы, сохраняющиеся в течение 3 суток посттравматического периода, могут быть объяснены повреждающим действием гипоксии, свободных радикалов, энтероэндотоксемии [3,7,9]. В целом полученные результаты согласуются с данными других клинических и экспериментальных исследований [1,2] о том, что в условиях ишемии/гипоксии формируется гепатоцеллюлярная энергетическая недостаточность, проявляющаяся дистрофией различной степени выраженности вплоть до развития некроза.

В более поздние сроки посттравматического периода ушиба сердца очаговый характер некрозов гепатоцитов преимущественно в центральной зоне печеночных долек, появление признаков пролиферативных процессов может быть расценено как проявление включения компенсаторных и восстановительных механизмов.

Использование аргинина с целью возможной коррекции структурных нарушений печени в условиях тупой травмы сердца привело к разнонаправленным эффектам. Так в первые часы после моделирования ушиба сердца отмечалось усиление (по отношению к группе сравнения) признаков циркуляторных нарушений в виде резкой венозной гиперемии, а также прогрессирование дистрофии и некроза. Это факт, вероятно, объясняется тем, что в условиях гипоксии, эндотоксемии, а также под действием провоспалительных цитокинов происходит активация индуцибельной синтазы оксида азота и синтез последнего по нитритредуктазному механизму. Как следствие, генерируется токсичное для клеток избыточное количество оксида азота, что может вызвать мощную вазодилатацию, усиление апоптоза и некроза гепатоцитов [3,9].

К концу 1 суток, напротив, отмечено защитное действие препарата на структуру печени, что выражалось в уменьшении степени дистрофии. Этот эффект может объясняться вовлечением аргинина в метаболизм гепатоцитов, усилением синтеза анаболических гормонов, белков теплового шока, а также улучшением условий микроциркуляции в органе с поддержанием умеренной вазодилатации [10,11].



Обозначения: а – сохраненный эпителий верхушек ворсинок, посттравматический период 6 часов, окраска гематоксилином и эозином, x400; б – полнокровие сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов, посттравматический период 6 часов, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, x400; в – отек и ишемическое повреждение нервных ганглиев, посттравматический период 1 сутки, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, x400; г – лимфоидный фолликул со светлым центром в собственной пластинке слизистой оболочки, посттравматический период 7 суток, окраска гематоксилином и эозином, x200; д – сохраненный эпителий верхушек ворсинок, посттравматический период 6 часов, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, x400; е - ишемическое повреждение нервных ганглиев, посттравматический период 1 сутки, коррекция аргинином, окраска гематоксилином и эозином, x400.

Рис. 2. Морфологическая характеристика циркуляторных повреждений тонкой кишки крысы в посттравматическом периоде ушиба сердца без применения лекарственных препаратов и с коррекцией аргинином.

Морфологические изменения тонкой кишки подтверждают наличие циркуляторных нарушений в данном органе (полнокровие сосудов, стаз). Обнаруженные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами являются признаком активации мукозального иммунитета вследствие нарушения кишечного барьера и эндотоксемии [5].

Введение аргинина травмированным животным вызвало изменение морфологической картины тонкой кишки в сторону усиления венозного полнокровия и отека ганглиоцитов интрамуральных нервных ганглиев, что может быть следствием токсического действия оксида азота.

Таким образом, полученные результаты дают основания полагать, что в посттравматическом периоде ушиба сердца происходит ингибирование синтазного механизма образования оксида азота и активация нитритредуктазного что влечет за собой избыточную продукцию оксида азота. Избыток оксида азота однозначно усиливает повреждения тонкой кишки, вызванные вторично-травматическими механизмами. Роль оксида азота в развитии морфологических нарушений печени следует расценивать как двоякую: повреждающую в раннем посттравматическом периоде и защитную – в более поздние сроки. В целом результаты морфологических исследований не дают достаточных оснований рассматривать L-аргинин в качестве протектора печени и тонкой кишки в условиях тупой травмы сердца.



ЛИТЕРАТУРА

1. Альянов А.Л., Горпинич А.Б., Матюхин А.Н. Фармакология ишемического поражения печени и кишечника в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – №2. – С.13-14.  
2. Антопольская Е.В., Швейнов И.А. Морфологические изменения в печени и органов иммуногенеза при сердечно-сосудистых заболеваниях // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2006. – №4. – С.25-28.  
3. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. – 2000. – №4. – С.3-5.  
4. Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Влияние глутамина на функциональное состояние тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №5. – С.62-65.  
5. Кашибадзе К.Н., Путкарадзе М.С. Морфологические изменения органов во время ишемии-реперфузии тонкого кишечника // Медицинский вестник Эрбуну. – 2006. – №1. – С.25-28.  
6. Коняева Т.П., Долгих В.Т., Еломенко С.Н. Функционально-морфологические изменения тонкой кишки в раннем по-

стрессорном периоде // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – №2. – С.5-13.  
7. Корпачева О.В., Долгих В.Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С.75-78.  
8. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нefрология и диализ. – 2000. – №1-2. – С.129-135.  
9. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестник РАМН. – 2000. – №4. – С.35-41.  
10. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – №3. – С.48-53.  
11. Салей А.П., Вашанов Г.А., Мещерякова М.Ю. Роль оксида азота в регуляции гемодинамических показателей и метаболических функций печени. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация. – 2009. – №2. – С.129-135.  
12. Duggan Ch., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // Clinical Nutrition. – 2002. – №75. – P.789-808.

REFERENCES

1. Alyanov A.L., Gorpinich A.B., Matyukhin A.N. Pharmacocorrection of Ischemic Damage of Liver and Intestine in Experimental Study // Vestnik Novikh Meditsinskikh Tekhnologii. – 2008. – №2. – P.13-14. (in Russian)  
2. Antopolskaia E.V., Shveinov I.A. Morphological changes in the liver and in the organs of immune system in cardio-vascular diseases // Kurskii Nauchno-Prakticheskii Vestnik "Chelovek i ego Zdorovie". – 2006. – №4. – P.24-27. (in Russian)  
3. Vanin A.F. Nitric oxide in biomedical studies // Vestnik RAMN. – 2000. – №4. – P.3-5. (in Russian)  
4. Verbitskaya V.S., Korpacheva O.V., Zolotov A.N. Effect of Glutamine on small intestine and on liver functional state in postresuscitatory period of cardiac contusion // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2012. – №5. – P.62-65. (in Russian)  
5. Kashibadze K.N., Putkaradze M.S. Morphological changes of the organs during small intestine ischemia-reperfusion // Meditsinskii Vestnik Erbuni. – 2006. – №1-4. – P.25-28. (in Russian)  
6. Konyaeva T.P., Dolgikh V.T., Yelomenko S.N. Functional-morphological changes in small intestine in early post-

resuscitation period // Bulletin of Siberian Medicine. – 2004. – №2. – P.5-13. (in Russian)  
7. Korpacheva O.V., Dolgikh V.T. Genesis of systemic changes in hemodynamics in cardiac contusion // Anestesiologiya i reanimatologiya. – 2008. – №6. – P.75-78. (in Russian)  
8. Malkoch A.V., Maidannik V.G., Kurbanova E.G. The physiological share of nitric oxide in the body // Nefrologiya i dializ. – 2000. – №1-2. – P.129-135. (in Russian)  
9. Reutov V.P. Medical and biological cycle aspects of nitric oxide and superoxide anion radical // Vestnik RAMN. – 2000. – №4. – P.35-41. (in Russian)  
10. Saifutdinov R.G. The role of nitric oxide in pathology of internal diseases // Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsini. – 2009. – №3. – P.48-53. (in Russian)  
11. Saley A.P., Vashanov G.A., Mescheryakova M.U. The role of the nitric oxide in regulation of haemodynamic parameters and metabolic functions of the liver // Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: khimiya, biologiya, farmatsiya. – 2009. – №2. – P.129-135. (in Russian)  
12. Duggan Ch., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // Clinical Nutrition. – 2002. – №75. – P.789-808.

Информация об авторах:

Вербицкая Валерия Сергеевна – аспирант кафедры; Остроглядова Ирина Алексеевна – ассистент кафедры; Корпачева Ольга Валентиновна – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 644043, Омск, ул. Ленина, 12, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 230378, e-mail: olgkor@mail.ru

Information about the authors:

Verbitskaiya Valeria Sergeevna – the Department post-graduate; Ostroglyadova Irina Alekseevna – the Department assistant; Korpacheva Olga Valentinovna – the Department professor, MD, associate professor, 644043, Omsk, Lenin Str., 12, Department of Pathophysiology with the course of Clinical Pathophysiology, tel. (3812) 230378, e-mail: olgkor@mail.ru

© КЛИНЫШКОВА Т.В., ПЕРФИЛЬЕВА О.Н., ГОРДИЕНКО Н.Г., КНЫШ В.И. – 2013  
УДК: 618.177+618.14-002]:612.621.31

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Татьяна Владимировна Клинышкова<sup>1</sup>, Ольга Николаевна Перфильева<sup>2</sup>, Наталья Геннадьевна Гордиенко<sup>3</sup>, Василий Иванович Кныш<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии последиplomного образования, зав. – д.м.н. Е.Н. Кравченко; <sup>2</sup>Клиника доктора Шаталовой. Гинекологическая Эндокринология и Репродукция, гл. врач – В.В. Шаталова; <sup>3</sup>Клинико-диагностическая лаборатория «Омтест», генеральный директор – к.м.н. Н.Г. Гордиенко; <sup>4</sup>Западно-Сибирский медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, директор – д.м.н., проф. В.Ю. Шутлов)

**Резюме.** Цель исследования – изучить состояние гормонального профиля у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от хирургического лечения. Обследовано 76 пациенток с бесплодием

и эндометриозом яичников в сравнении с опухолевидными образованиями яичников неэндометриоидной природы и группой контроля. Выполнено исследование базального уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, активина А в сыворотке крови методом ИФА. У неоперированных больных с эндометриозом яичников, 2/3 из которых имели 1-сторонний процесс, установлено повышение уровня эстрадиола ( $p < 0,05$ ) при отсутствии статистически значимых различий уровня АМГ, ингибина В, активина А в сравнении со здоровыми пациентками. После хирургического лечения по поводу эндометриоза яичников происходило повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ ( $p < 0,05$ ), уровень активина не подвергался существенным изменениям, коррелируя с уровнем эстрадиола ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** эндометриоз-ассоциированное бесплодие, овариальный резерв, эстрадиол, АМГ, активин.

## EVALUATION OF BIOCHEMICAL MARKERS OF OVARIAN RESERVE IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY

T.V. Klinyshkova<sup>1</sup>, O.N. Perfilieva<sup>2</sup>, N.G. Gordienko<sup>3</sup>, V.I. Knysheva<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy; <sup>2</sup>Clinic of doctor Shatalova. Gynaecological Endocrinology and Reproduction;

<sup>3</sup>Clinico-diagnostic laboratory "Omtest"; <sup>4</sup>West-Siberian medical center of the Federal medical-biological agency of Russia)

**Summary.** The authors examined the state of the hormonal profile in patients with endometriosis-associated infertility, depending on the surgical treatment. 76 patients with infertility and ovarian endometriosis compared to ovarian tumor formation of non- endometriosis nature and the control group. The hormonal study of basal FSH, LH, estradiol, antimullerian hormone (AMH), inhibin B, activin A in serum by ELISA have been conducted. In non-operated patients with endometriosis of ovaries, 2/3 of who had unilateral process, it was established the increase of estradiol level ( $p < 0,05$ ), in the absence of statistically significant differences of AMG level, inhibin B, activin A, as compared to healthy patients. After surgical treatment of ovarian endometriosis, there was increase of FSG level and decrease of AMG level ( $p < 0,05$ ), the level of activin was not changed, correlating with the level of estradiol ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** endometriosis-associated infertility, ovarian reserve, estradiol, AMH, activin.

Эндометриоз является одним из наиболее сложных и распространенных гинекологических заболеваний, ассоциированных с бесплодием, но проблема взаимосвязи эндометриоза с бесплодием остается недостаточно изученной и спорной [1,3,4]. Установлено, что в 25-50% случаев у бесплодных женщин выявляется эндометриоз, в свою очередь 30-50% пациенток с эндометриозом бесплодны [12].

Причинно-следственные отношения между эндометриозом и бесплодием четко не определены. Одной из возможных причин могут являться эндокринные нарушения, нарушение овуляции и имплантации [11]. Предполагается, что развитие эндометриоза может быть связано с изменением базального уровня сывороточных гормонов. Под влиянием стероидных гормонов яичников в клетках эндометрия производится широкий спектр факторов роста и пептидных гормонов, которые влияют не только на физиологический рост и дифференциацию эндометрия в цикле, децидуализацию эндометрия, что является необходимым подготовительным мероприятием для возникновения беременности, но и на патологический рост и дифференцировку в эндометриоз и рак [8].

Для уточнения функционального состояния репродуктивной системы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием информативна оценка резерва яичников, который определяет их способность к развитию здорового фолликула с полноценным ооцитом и к адекватному ответу на стимуляцию. В настоящее время установлено, что высокой точностью определения овариального резерва обладают методы, основанные на определении уровня различных пептидов, вырабатываемых в яичнике (ингибины А и В, активин А, антимюллеровый гормон), которые относятся к лигандам суперсемейства трансформирующего фактора роста b [13]. В состав активина входят димеры bB, bA или bAbB, и в зависимости от их сочетания образуются три различные изоформы активина: активин А (bAbA), активин В (bBbB), активин АВ (bAbB). Ингибины состоят из гетеродимеров, субъединица димера b соединена с уникальной по строению субъединицей a, в результате чего образуют 2 изоформы ингибина: ингибин А (abA) и ингибин В (abB). Органами-мишенями для ингибинов и активинов являются гипофиз и яичники. Основная роль ингибинов состоит в подавлении выделения ФСГ в передней доле гипофиза, в то время как активины способствуют выбросу последнего, а также участвуют

в дифференциации и адгезии трофобласта. Главным источником этих гормонов у взрослой женщины являются клетки гранулезы фолликулов [2,19]. В последние годы проявлен интерес к исследованию овариального резерва на основании изучения уровня АМГ, ингибина В при эндометриозе яичников [7,14]. Представляет не меньший интерес оценка активина при единичных сведениях по его изучению [15,17].

Цель исследования: изучить состояние гормонального профиля у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в зависимости от хирургического лечения.

## Материалы и методы

Обследовано 76 женщин в возрасте от 19 до 40 лет в рамках проспективного сравнительного исследования. Для оценки гормонального профиля выделено 3 группы пациенток: основная группа – пациентки с бесплодием и эндометриозом яичников (n=30); группа сравнения – пациентки с опухолевидными образованиями яичников неэндометриоидной природы (n=16); группу контроля составили пациентки репродуктивного возраста без нарушения репродуктивного здоровья (n=30).

Критериями включения в основную группу служили: репродуктивный возраст, наличие эндометриоз-ассоциированного бесплодия, оценка базального уровня гормонов (на 3-й день менструального цикла). Критериями исключения из исследования являлись: отсутствие эндометриоза, сочетанные формы бесплодия.

Комплексное обследование включало оценку анамнестических данных, ультразвуковое исследование органов малого таза, данных гормонального исследования базального уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В, активина А в сыворотке крови методом ИФА. Для определения уровня активина использовали тест-систему «Human/Mouse/Rat Activin A Immunoassay» (USA); для определения уровня ингибина В – тест-система «Inhibin B Gen II ELISA» (USA); для определения уровня АМГ – тест-система «AMH Gen II ELISA» (USA). Ультразвуковое исследование органов малого таза в режимах 3D и 4D проводилось с использованием аппарата «VOLUSON E-8», относящегося к системе контактного сканирования.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического

анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью  $F$ -критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm SE$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $SE$  – стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась также медиана ( $P50$ ), 25-й процентиль ( $P25$ ) и 75-й процентиль ( $P75$ ).

В исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ по Спирмену. Если коэффициент корреляции  $r$  находился в пределах от 0 до +0,3 или –0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от +0,3 до +0,7 или от –0,31 до –0,7 считалась средневыраженной.

Коэффициент корреляции от +0,71 до +1,0 или от –0,71 до –1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой либо сильной обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками.

Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения числовых данных двух связанных групп использовался критерий ранговых знаков Вилкоксона ( $T$ ), числовых данных двух независимых групп –  $U$ -критерий Манна-Уитни, числовых данных более чем двух групп – критерий Краскела-Уоллиса ( $H$ ).

## Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил  $30,64 \pm 0,57$  лет, группы контроля –  $30,52 \pm 0,99$  лет ( $p=0,803$ ), группы сравнения –  $28,25 \pm 1,14$  лет ( $p=0,083$ ). В группах исследования преобладали женщины раннего репродуктивного возраста (25-35 лет) – 70,9%, 61,8% и 87,5% соответственно. Средний возраст менархе у женщин основной группы составил  $12,92 \pm 0,13$  лет, группы контроля –  $13,70 \pm 0,27$  лет ( $p=0,016$ ), группы сравнения –  $12,88 \pm 0,30$  лет, ( $p=0,656$  в сравнении с основной группой).

При анализе анамнестических данных установлено, что длительность бесплодия в основной группе колебалась от 1 до 12 лет (средний стаж бесплодия составил  $1,94 \pm 0,29$  лет), первичное бесплодие являлось доминирующим (72%). Стаж эндометриоза яичников не превышал одного года, длительность заболевания от 2 до 6 месяцев наблюдалась у большинства (65,1%) больных.

По данным эхографического исследования органов малого таза в основной группе средний объем яичников до оперативного лечения составил справа –  $9,6 (6,3; 21,8)$  мм<sup>3</sup>, слева –  $9,9 (6,4; 24,3)$  мм<sup>3</sup>. Односторонний процесс наблюдался в 21 случае, двусторонний – у 9 пациенток.

Для оценки функционального состояния репродуктивной системы в исследуемых группах проведена оценка овариального резерва до хирургического лечения (табл. 1). Установлено повышение уровня эстрадиола в основной группе в сравнении с контролем и группой сравнения на 29% и 35,4% соответственно:  $211,0 (155,0; 357,5)$  пмоль/л против  $133,0 (94,0; 215,0)$  пмоль/л ( $p=0,039$ );  $148,0 (96,0; 170,0)$  пмоль/л ( $p=0,049$ ) соответственно. Полученные результаты гиперэстроидемии у пациенток с эндометриозом подтверждают эстрогензависимый характер заболевания и находят подтверждение в работах других исследователей [1,6].

У пациенток основной группы уровни гор-

монов ФСГ, Ингибина В, АМГ не подвергались существенным изменениям в сравнении с контролем и группой сравнения. Подобное состояние уровня перечисленных гормонов согласуется с данными C.S. Campos и соавт. (2010) у пациенток с эндометриозом в сравнении с группой контроля. Наличие эндометриоза по данным

Таблица 1

Базальный уровень гипофизарных и яичниковых гормонов у женщин с эндометриозом яичников до хирургического лечения ( $M \pm SE$ )

Показатель	Основная группа (n=15) (1)	Контрольная группа (n=30) (2)	Группа сравнения (n=16) (3)	P 1-2	P 1-3
ФСГ, МЕ/л	$5,79 \pm 0,38$	$5,46 \pm 0,30$	$5,35 \pm 0,33$	0,258	0,267
ЛГ, МЕ/л	$6,57 \pm 1,02$	$5,38 \pm 0,53$	$4,62 \pm 0,60$	0,505	0,069
Эстрадиол, пмоль/л	$226,7 \pm 28,06$	$161,43 \pm 19,89$	$146,42 \pm 19,31$	0,039	0,049
Ингибин В, пг/мл	$117,32 \pm 15,94$	$92,54 \pm 9,30$	$104,11 \pm 14,00$	0,200	0,426
Активин, пг/мл	$126,63 \pm 10,46$	$118,22 \pm 4,53$	$116,50 \pm 11,64$	0,712	0,515
АМГ, нг/мл	$4,50 \pm 1,47$	$4,23 \pm 0,71$	$4,26 \pm 1,44$	0,564	0,780

I. Streuli и соавт. (2012), J.Y. Kim и соавт. (2013) также не сопровождается статистически значимым изменением уровня АМГ в сравнении с контролем.

Уровень ЛГ в основной группе имел устойчивую тенденцию к повышению – на 29,7% по отношению к группе сравнения и 18,1% к группе контроля. По мнению R.S. Schenken и соавт. (1984), повышение уровня ЛГ может приводить к увеличению длительности фолликулярной фазы, ановуляции – лютеинизации неовулирующего фолликула и дисфункции лютеиновой фазы, что описано при эндометриозе.

По нашим данным, уровень сывороточного активина не различался в группах исследования. В свою очередь, в основной группе установлена прямая корреляция средней силы между уровнем эстрадиола и активина ( $r_s = 0,55$ ,  $p=0,028$ ). Это находит подтверждение с результатами экспериментального исследования, доказавшего взаимосвязь уровня активина с эстрадиолом [20]. Неоднозначны сведения по его уровню и у больных с эндометриозом яичников [15,17].

На следующем этапе проведен сравнительный анализ гормонального профиля у пациенток после хирургического лечения по поводу эндометриоза (через 1-12 месяцев после операции). В основной группе операции на яичниках выполнены у 15 больных: односторонняя цистэктомия – в 10 случаях, двусторонняя цистэктомия – у 5 женщин. Размер удаленных эндометриом колебался в пределах – 20-150 мм<sup>3</sup> и в среднем составил  $34,3$  мм<sup>3</sup>.

При дообследовании пациенток основной группы, перенесших хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников, было установлено: увеличение уровня гипофизарных гормонов – ФСГ (на 66,4%) и ЛГ (на 40%); относительное снижение уровня эстрадиола (на 29,4%) и АМГ (на 71%) (табл. 2). Установлена зависимость уровня АМГ от распространенности патологического процесса. У прооперированных больных по поводу эндометриоза яичников 2 степени отмечались более высокие значения гормона АМГ по сравнению с 3 стадией заболевания:  $2,32 (0,4; 3,36)$  нг/мл против  $0,63 (0,1; 1,33)$  нг/мл. Отмечено относительное снижение (на 36,1%) уровня ингибина В, уровень активина, в отличие

Таблица 2

Базальный уровень гормонов у пациенток основной группы, перенесших оперативное лечение по поводу эндометриоза яичников ( $M \pm SE$ )

Показатель	До хирургического лечения (n=15)	После хирургического лечения (n=15)	P (Т-критерий Вилкоксона)
ФСГ, МЕ/л	$5,79 \pm 0,38$	$17,22 \pm 6,58$	0,002
ЛГ, МЕ/л	$6,57 \pm 1,02$	$10,96 \pm 5,60$	0,884
Эстрадиол, пмоль/л	$226,7 \pm 28,06$	$160,11 \pm 31,78$	0,110
Ингибин В, пг/мл	$117,32 \pm 15,94$	$74,99 \pm 13,38$	0,093
Активин, пг/мл	$126,63 \pm 10,46$	$121,80 \pm 15,78$	0,449
АМГ, нг/мл	$4,50 \pm 1,47$	$1,29 \pm 0,20$	0,048



от других гормонов, не подвергался существенным изменениям.

Наши данные согласуются с данными, полученными другими авторами в отношении повышения ФСГ и снижения АМГ после хирургического лечения эндометриоза яичников [3,9]. При проведении корреляционного анализа нами установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем АМГ и возрастом пациенток ( $rs=-0,62$ ,  $p=0,001$ ), что находит подтверждение в ряде работ [5,18].

Итак, хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников приводит в отдаленном периоде к частичной редукции овариального резерва, что в большей степени выражено при двусторонней цистэктомии и коррелирует с возрастом женщин, усугубляя восстановление естественной фертильности. Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе восстановления естественной фертильности после хирургического лечения эндометриоза яичника у женщин позднего репродуктивного возраста. Биохимический скрининг овариального резерва, особенно при рецидивирующем процессе, позволяет реализовать дифференцированный подход ведения пациентов с эндометриозом

ассоциированным с бесплодием.

Таким образом, у больных с эндометриозом яичников, ассоциированным с бесплодием, установлено повышение уровня эстрадиола в сравнении с группой контроля и группой сравнения ( $p<0,05$ ). Наличие эндометриоза яичников у пациенток с бесплодием (2/3 из которых имели односторонний процесс), не оказывает негативного влияния на состояние овариального резерва. У больных эндометриозом яичников, обследованных до хирургического лечения, биохимические параметры овариального резерва не имеют статистически значимых различий в сравнении со здоровыми пациентками. Хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников сопровождается в последующем снижением овариального резерва, наиболее информативными маркерами которого являются повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ ( $p<0,05$ ), что прогностически неблагоприятно в плане восстановления естественной фертильности. Уровень сывороточного активина А не подвергается существенным изменениям у пациенток с эндометриозом яичников как до, так и после хирургического лечения, коррелируя с уровнем эстрадиола ( $p<0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова У.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – №17(6). – С.78-81.
2. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2002. – №8(3). – С.43-49.
3. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Дмитриева Н.В., Яковенко С.А. Отдаленные результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток эндометриозными кистами яичников // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». – Сочи, 2013. – С.18.
4. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Павлова М.А. Перитонеальный эндометриоз у больных с бесплодием // Омский научный вестник. – 2005. – №1 (прил.). – С.53-54.
5. Назаренко Т.А., Мишьева Н.Г., Фанченко Н.Д. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва // Проблемы репродукции. – 2005. – №6. – С.26-30.
6. Cakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2009. – Vol. 1. №1. – P.429-443.
7. Campos C.S., Vaamonde D., Andreoli C., et al. Follicular fluid anti-Müllerian hormone concentration is similar in patients with endometriosis compared with non-endometriotic patients // Reprod. Biomed. Online. – 2010. – Vol. 21. №4. – P.470-473.
8. Florio P., Rossi M., Sigurdardottir M., et al. Paracrine regulation of endometrial function: interaction between progesterone and corticotropin-releasing factor (CRF) and activin A // Steroids. – 2003. – Vol. 68. №10-13. – P.801-807.
9. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., et al. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26. №4. – P.904-910.
10. Kim J.Y., Jee B.C., Suh C.S., et al. Preoperative serum anti-müllerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma // Yonsei. Med. J. – 2013. – Vol. 54.

№4. – P.921-926.

11. Marshburn P.B. Endometriosis: Optimizing Fertility // Postgrad. Ob. Gyn. – 2012. – Vol. 32. №14. – P.1-6.
12. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D., et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors // Am. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 160. – P.784-796.
13. Pangas S.A., Woodruff T.K. Activin signal transduction pathways // Trends. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 11. – P.309-314.
14. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. №9. – P.3146-3154.
15. Reis F.M., Luisi S., Abrao M.S., et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. №5. – P.1445-1450.
16. Schenken R.S., Asch R.H., Williams R.F., et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions // Fertil. Steril. – 1984. – Vol. 41. – P.122-130.
17. Stoikos C.J., Salamonsen L.A., Hannan N.J., et al. Activin A regulates trophoblast cell adhesive properties: implications for implantation failure in women with endometriosis-associated infertility // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. №7. – P.1767-1774.
18. Streuli I., de Ziegler D., Gayet V., et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. №11. – P.3294-303.
19. Tierney E.P., Giudice L.C. Role of activin A as a mediator of in vitro endometrial stromal cell decidualization via the cyclic adenosine monophosphate pathway // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81. Suppl. 1. – P.899-903.
20. Trombly D.J., Woodruff T.K., Mayo K.E. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis // Semin. Reprod. Med. – 2009. – Vol. 27. №1. – P.14-23.

## REFERENCES

1. Adamian L.V., Sonova M.M., Tikhonova E.S., et al. The Medical and social aspects of genital endometriosis // Problemy reproduktsii. – 2011. – №17(6). – P.78-81. (in Russian).
2. Boyarsky K.Yu. Development of follicles and ovarian stimulation (literature review) // Problemy reproduktsii. – 2002. – №8(3). – С.43-49. (in Russian).
3. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Dmitrieva N.V., Yakovenko S.A. Remote result of treatment using assisted reproductive technologies in patients with ovarian endometriosis // Tezisy VI Obshherossiyskogo nauchnopracticheskogo seminarara "Reproduktivnyj potencial Rossiji: versiji i kontrversiji". – Sochi,

2013. – P.18. (in Russian).

4. Klinyshkova T.V., Frolova N.B., Pavlova M.A. Peritoneal endometriosis in patients with infertility // Omskij nauchnyj vestnik. – 2005. – №1 (pril.). – P.53-54. (in Russian).
5. Nazarenko T.A., Mishyeva N.G., Fanchenko N.D. Role of anti-müllerian hormone in the assessment ovarian reserve // Problemy reproduktsii. – 2005. – №6. – P.26-30. (in Russian).
6. Cakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immune-endocrine interactions in endometriosis // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2009. – Vol. 1. №1. – P.429-443.
7. Campos C.S., Vaamonde D., Andreoli C., et al. Follicular-

fluid anti-Müllerian hormone concentration is similar in patients with endometriosis compared with non-endometriotic patients // *Reprod. Biomed. Online.* – 2010. – Vol. 21. №4. – P.470-473.

8. Florio P., Rossi M., Sigurdardottir M., et al. Paracrine regulation of endometrial function: interaction between progesterone and corticotropin-releasing factor (CRF) and activin A // *Steroids.* – 2003. – Vol. 68. №10-13. – P.801-807.

9. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., et al. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. №4. – P.904-910.

10. Kim J.Y., Jee B.C., Suh C.S., et al. Preoperative serum anti-müllerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma // *Yonsei. Med. J.* – 2013. – Vol. 54. №4. – P.921-926.

11. Marshburn P.B. Endometriosis: Optimizing Fertility // *Postgrad. Ob. Gyn.* – 2012. – Vol. 32. №14. – P.1-6.

12. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D., et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160. – P.784-796.

13. Pangas S.A., Woodruff T.K. Activin signal transduction pathways // *Trends. Endocrinol. Methab.* – 2000. – Vol. 11. – P.309-314.

14. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review

and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. №9. – P.3146-3154.

15. Reis F.M., Luisi S., Abrao M.S., et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27. №5. – P.1445-1450.

16. Schenken R.S., Asch R.H., Williams R.F., et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions // *Fertil. Steril.* – 1984. – Vol. 41. – P.122-130.

17. Stoikos C.J., Salamonsen L.A., Hannan N.J., et al. Activin A regulates trophoblast cell adhesive properties: implications for implantation failure in women with endometriosis-associated infertility // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. №7. – P.1767-1774.

18. Streuli I., de Ziegler D., Gayet V., et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27. №11. – P.3294-303.

19. Tierney E.P., Giudice L.C. Role of activin A as a mediator of in vitro endometrial stromal cell decidualization via the cyclic adenosine monophosphate pathway // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81. Suppl. 1. – P.899-903.

20. Trombly D.J., Woodruff T.K., Mayo K.E. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27. №1. – P.14-23.

#### Информация об авторах:

Клинышкова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор кафедры, 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12, тел. (3812)23-02-93, e-mail: klin\_tatyana@mail.ru; Перфильева Ольга Николаевна – соискатель, врач акушер-гинеколог; Гордиенко Наталья Геннадьевна – к.м.н., генеральный директор; Кныш Василий Иванович – врач акушер-гинеколог.

#### Information about the author:

Klinyshkova Tatyana Vladimirovna – M.D., Ph.D., Professor, 644043, Omsk-43, Lenina St., 12, phone (3812)23-02-93, e-mail: klin\_tatyana@mail.ru; Perfilieva Olga Nikolaevna – postgraduate student, doctor obstetrician-gynecologist; Gordienko Natalia Gennadievna – Ph.D., General Director; Knysh Vasily Ivanovich – doctor obstetrician-gynecologist.

© ПРОМЕНАШЕВА Т.Е., КОЗЛОВА Н.М. – 2013  
УДК 616.1/4

### ТРАНЗИТОРНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ КАК МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Татьяна Евгеньевна Променашева, Наталья Михайловна Козлова  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра факультетской терапии, зав. – проф., д.м.н. Н.М. Козлова)

**Резюме.** Представлена статья по диагностической значимости транзитной эластографии при неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) и результаты собственного исследования. С целью оценки степени выраженности фиброза печени у пациентов с НЖБП методом транзитной эластографии было обследовано 34 пациента, из них 19 – с неалкогольным стеатогепатитом (группа I), 15 – с жировым гепатозом (группа 2). У пациентов с НАСГ степень выраженности фиброза была на 28% выше по сравнению с группой пациентов с жировым гепатозом. При НАСГ преобладали F1, F2 степени фиброза по шкале METAVIR (42%). При жировом гепатозе у 27% встречался фиброз F1 степени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, ультразвуковая эластография.

### TRANSITORY ELASTOGRAPHY AS A METHOD OF NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

T.E. Promenasheva, N.M. Kozlova  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The paper of diagnostics significance of the nonalcoholic fatty liver disease (NFLD) and the results of the authors' investigation have been presented. To assess the degree of liver fibrosis in the patients with NFLD by the method of TE totally 34 patients were studied: 19 – with nonalcoholic steatohepatitis (group I) and 15 – with fatty hepatosis (group II). In the patients of group I the degree of liver fibrosis was 28% higher compared with that of group II. In nonalcoholic steatohepatitis F1 and F2 degrees of fibrosis prevailed on METAVIR scale (42%). Fibrosis of F1 degree was revealed in fatty hepatosis in 27% of patients.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, ultrasound elastography.

В последние годы все большее внимание привлекает проблема неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). В большинстве случаев для НЖБП характер-

но бессимптомное течение, в силу чего диагноз устанавливается при обследовании, назначенном по поводу других заболеваний [3,5].

По результатам мета-анализа отмечается рост общей смертности у пациентов с НЖБП, обусловленный повреждением печени, кардиоваскулярной патологией и диабетом 2 типа (чувствительность 95% ДИ 1.18-2.10). НЖБП является подтвержденным маркером для скрининга кардио-метаболического риска и прогрессирования повреждений печени [18].

Комбинация неинвазивных тестов (эластометрия, цитокератин-18) с биопсией печени может быть оптимальной для индивидуальной оценки пациента с НЖБП с наличием или без выраженного фиброза [18].

Современные визуализирующие методики, включающие ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и магнито-резонансную томографию, дают возможность выявить стеатоз (если вовлечено более 1/3 объема печени), но не позволяют надежно диагностировать неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или фиброз печени. Показано, что ультрасонография может подтвердить диагноз НЖБП с чувствительностью 83% и специфичностью 100% [20].

Визуализирующие методы диагностики (компьютерная томография, магнито-резонансная томография) могут быть использованы для диагностики жировой дистрофии печени, верификации гепатомегалии и оценки признаков формирования портальной гипертензии [2,3]. Кроме того, неинвазивные методы диагностики используются при вирусных гепатитах. На базе клиники имени В.Х. Василенко было обследовано 200 больных с диагнозом хронический вирусный гепатит В и С. Пациенты распределены на три группы, каждая из которых была обследована одним из трех методов: ультразвуковая доплерография портальной гемодинамики (УЗДГ), эластография и фибротест. Всем больным в день проведения методов неинвазивной диагностики выполнена пункционная биопсия печени. По результатам данного исследования все три используемые методики оценены как высоко значимые ( $p < 0,001$ ), информативные и позволяющие провести неинвазивную диагностику выраженного (F2-F4) фиброза печени у больных с хроническими вирусными гепатитами В и С [6].

Клинических проявлений, характерных для НЖБП, нет у большинства (48-100%) пациентов, только некоторые отмечают дискомфорт в животе, боль в правом верхнем квадранте живота или слабость и недомогание. В большинстве случаев выявление НАСГ происходит случайно, при обращении к врачам по другим причинам (артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, опухоли, заболевания периферических сосудов, гипотиреоз, гинекологические или психические заболевания) [9].

При первичном обследовании чаще всего отмечается увеличение печени [9] без симптомов, характерных для хронических заболеваний печени [14]. Из лабораторных показателей чаще обнаруживается повышение активности АЛТ и АСТ в крови в 2-3 раза [23]. M. Van Ness и A. Diehl показали, что при биопсии печени, назначаемой по поводу длительного повышения активности АЛТ и АСТ, неалкогольный стеатоз или стеатонекроз выявлялся в 19% случаев (у 17 из 90 больных) [28]. При биопсии, назначаемой по другим причинам, подобные изменения встречались только в 7-9% случаев. Активность щелочной фосфатазы изменяется менее чем у половины больных, уровень билирубина повышается редко. Уровень альбумина в крови чаще остается нормальным [1].

Ультразвуковое исследование печени позволяет предположить диагноз НАСГ. У пациентов выявляется гиперэхогенность или «яркость» ткани печени в результате диффузной жировой инфильтрации [17].

О целесообразности проведения биопсии печени с целью верификации диагноза НЖБП в клинической практике однозначного мнения нет. Аргументами против биопсии являются в большинстве случаев благоприятный прогноз заболевания у большинства пациентов

с НЖБП, отсутствие методов эффективного лечения, риск и стоимость биопсии.

Для установления диагноза в типичных случаях (изменение печеночных проб, наличие факторов риска НЖБП – ожирения, СД 2 типа, дислипидемии, ультразвуковое выявление стеатоза) проведения биопсии не требуется. Однако ее проведение может быть необходимым для установления диагноза при высоком уровне ферритина, наличии аутоантител или применении гепатотоксических медикаментов. В настоящее время основным показанием для биопсии является определение стадии НЖБП, поскольку прогноз и ведение больных на разных стадиях отличаются, а современные визуализирующие методы, проводимые с этой целью неинформативны [13]. В своем исследовании A.Regev сравнил результаты парных биопсий, полученных при лапароскопии из правой и левой долей печени пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Расхождения в один балл индекса воспаления имелись у каждого четвертого пациента. В 14,5% случаев при биопсии из одной доли печени был поставлен цирроз печени, при биопсии из другой доли – выраженный фиброз [22]. Аналогично, при изучении парных биопсий, полученных от пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, расхождения в определении портального фиброза имелись в 26% парных биопсий [8].

Многообещающими в плане выявления различных стадий НЖБП являются новые визуализирующие методики, такие как транзиторная эластография, однако для их внедрения в клиническую практику необходимы дополнительные исследования [11,33]. В основе метода лежит использование корреляции механических свойств ткани печени, в частности, ее эластичности, со степенью выраженности фиброза печени [25,27,31,32].

В 2008 г. группой ученых на базе Центрального Научно-Исследовательского Института гастроэнтерологии было проведено исследование, целью которого явилась оценка места ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени при хронических диффузных заболеваниях печени, в том числе при НЖБП. Корреляционный анализ показателей стадии фиброза по данным морфологического исследования и непрямого эластометрии выявил значимую сильную взаимосвязь ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,005$ ). Анализ полученных данных показал значительную диагностическую значимость непрямого ультразвуковой эластометрии в диагностике фиброза печени [4].

В мультицентровом канадском исследовании, определяли возможность проведения и эффективность ТЭ у пациентов северной Америки с хроническими заболеваниями печени. Результаты показали значимую роль ТЭ для исключения фиброза и цирроза печени. Тем не менее, ТЭ не может заменить биопсию печени для диагностики выраженного фиброза [24]. Транзиторная эластография имеет диагностическую значимость для раннего выявления неалкогольного стеатогепатита, что было доказано группой ученых во главе с JunChen [15].

Позднее эффективность и необходимость проведения ТЭ была доказана в популяции пациентов с метаболическим синдромом с целью ранней диагностики НЖБП и повреждения сосудов [7].

В ряде исследований оценивалась жесткость печени и ее взаимосвязь с уровнем гиалуроновой кислоты в сыворотке крови для предварительной оценки фиброза печени. Результаты японских ученых показали значительную взаимосвязь между измерением жесткости печени, стадией фиброза у пациентов с НЖБП и уровнем гиалуроновой кислоты в сыворотке крови, также подтверждая результаты биопсии печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [33].

Неинвазивное определение выраженности фиброза печени может быть использовано при хронических заболеваниях печени различного генеза, в том числе и вирусного. В то же время было показано, что измерение жесткости печени для оценки фиброза, как метод, наи-



более чувствителен для НЖБП, а не для хронических заболеваний печени вирусного генеза [26].

Несмотря на то, что в настоящее время существует комплекс неинвазивных лабораторных тестов, которые могут помочь в диагностике НЖБП, в то же время только биопсия печени является единственным достоверным методом точной диагностики неалкогольного стеатогепатита и общепризнана для определения степени жесткости печени и наличия фиброза.

В 2011 г. было проведено исследование, целью которого было выявление распространенности факторов риска и причин различия при оценке фиброза, определяемого на аппарате «ФиброСкан» и посредством биопсии печени. Полученные результаты выявили корреляцию между индексом массы тела и частотой встречаемости несовпадений между ТЭ и биопсией печени [19].

Проведены исследования, в которых определялся уровень жесткости печени в трех различных измерениях и сравнивался с гистологическими показателями при НЖБП и соотношением АСТ/АЛТ. Согласно полученным результатам, акустические радиационные импульсы могут использоваться для оценки выраженности фиброза печени у пациентов с НЖБП даже с индексом массы тела  $>40 \text{ kg/m}^2$ , незначительная корреляция была отмечена с АСТ-индексом ( $r 0,22, p < 0,005$ ) [19].

Тем не менее, транзиторная эластография является важным методом диагностики НЖБП. В большинстве случаев различия между ТЭ и биопсией печени были связаны с неудовлетворительно взятыми образцами при биопсии печени. Биопсия печени может быть информативна у пациентов с НЖБП при уровне жесткости печени, начиная с 7,9 кПа [30].

НЖБП – одна из основных причин заболеваний печени в развитых странах мира и эта распространенность продолжает нарастать, достигнув к настоящему времени 20-30% взрослого населения. Тем не менее, биопсия печени – инвазивная и дорогостоящая процедура, которая не подходит для диагностического скрининга пациентов с НЖБП. В то же время, эластография позволяет существенно увеличить процент выявленных случаев неалкогольного стеатогепатита и улучшить прогноз ведения этих пациентов [33].

Оценивая выраженность фиброза печени у пациентов с НЖБП, важно выявить пациентов с прогнозом развития осложнений. Целью исследования, проведенного в Великобритании в 2010 г., явилось сравнение диагностической эффективности наиболее распространенных неинвазивных тестов для определения прогрессирования фиброза среди пациентов с НЖБП, доказанной с помощью биопсии печени. Неинвазивные методики (соотношение АСТ/АЛТ) могут дать определенную информацию о выраженности фиброза у пациентов с НЖБП, позволяя использовать биопсию печени только по прямым показаниям [16].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что ультразвуковая эластометрия печени является новым безопасным неинвазивным методом, позволяющим определить степень выраженности фиброза. Метод высокочувствителен и специфичен, имеет особенно высокую диагностическую значимость в выявлении хронических болезней печени, протекающих с отсутствием клинических проявлений, изменений лабораторных показателей и позволяет избежать проведения пункционной биопсии печени при наличии клинических противопоказаний к ее проведению. Тем не менее, транзиторная эластография требует проведения дополнительных исследований с целью подтверждения диагностической точности метода для ранней постановки диагноза НАСГ.

Нами было проведено исследование с целью оценки степени выраженности фиброза печени у пациентов с НЖБП методом транзиторной эластографии.

### Материалы и методы

Всего обследовано 34 пациента с НЖБП, из них:

19 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, 15 – с жировым гепатозом. Средний возраст –  $50,4 \pm 7,6$ , женщин было 19, мужчин – 15. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей без повреждения печени с близким распределением по полу и возрасту. Диагноз НАЖБП ставили при исключении вирусного и алкогольного гепатитов и аутоиммунных поражений печени в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации по изучению печени, Американского Гастроэнтерологического Колледжа и Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (2012) [12]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежущей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Определение степени выраженности фиброза печени методом эластографии проводили на аппарате «ФиброСкан» (компания «EchoSens», Франция) в положении пациента лежа на спине с отведенными за голову руками. Для определения наилучшей зоны измерения, свободной от крупных сосудов, использовали синхронную ультразвуковую оценку изображения печени. Измерения проводились в VIII-IX межреберьях от правой задней до передней подмышечной линии. Среднее значение не менее 10 успешных измерений характеризовало эластический модуль печени в килопаскалях (кПа). Однородным результатом измерения считали показатель, составлявший 1/4 от среднего значения. Оценка степени выраженности фиброза печени была проведена с помощью шкалы «METAVIR» [10], основываясь на данных L. Castera [11] и предложенных к применению.

В группе обследованных пациентов с НЖБП распределение по стадиям фиброза составило: F0 (1,5-5,8 кПа) – 53%, F1 (5,9-7,2 кПа) – 35%, F2 (7,3-9,5 кПа) – 9%, F3 (9,6-12,5 кПа) – 3%.

Статистическую обработку проводили, используя программу STATISTICA 8. Статистическую значимость различий определяли по критерию *u*-Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена. Показатели считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении степени выраженности фиброза печени в группе пациентов с жировым гепатозом выявлено повышение выраженности фиброза на 88% ( $p = 0,001$ ) по сравнению с таковыми в контрольной группе и повышение на 140% ( $p = 0,001$ ) в группе с неалкогольным стеатогепатитом. У пациентов с НАСГ степень выраженности фиброза печени была выше на 28% по сравнению с группой пациентов с ЖГ ( $p = 0,037$ , табл. 1).

Таким образом, при НАСГ у 42% пациентов определяли фиброз печени F1, F2 степени фиброза по шкале METAVIR. При жировом гепатозе у 27% встречался фиброз печени F1 степени. У пациен-

Таблица 1  
Степень выраженности фиброза печени у пациентов с НЖБП (медиана, нижний и верхний квартиль)

№ группы	группы	n	Stiffness (KPa)
1	ГКС	20	2,5
			2,2-2,8
2	ЖГ	15	4,7
			4,3-6,1
			88%
	% – 1 и 2		0,001
3	НАСГ	19	6,0
			4,9-6,8
			140%
			0,001
	% – 1 и 3		0,001
	% – 2 и 3		28%
	% – 1 и 2		0,037

Примечание: Stiffness (KPa) – степень выраженности фиброза печени; ГКС – группа клинического сравнения; ЖГ – группа больных с жировым гепатозом; НАСГ – группа больных с неалкогольным стеатогепатитом.

тов с НАСГ выраженность фиброза печени была на 28% выше по сравнению с группой пациентов с жировым гепатозом. Метод ультразвуковой эластографии может

быть использован для определения стадии фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение: Методические рекомендации. – М., 2005. – 16 с.
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. – М.: ГЭОТА-Медиа, 2008. – 704 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Руководство по гастроэнтерологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 880 с.
4. Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Хомерики С.Г. Исследование возможностей непрямой ультразвуковой эластометрии с помощью аппарата «Фиброскан» для уточнения степени фиброза печени / Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. – М., 2008. – С.1-4.
5. Мехтиев С.Н., Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С.29-37.
6. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Фиброз печени. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
7. Arienti V., Aluigi L., Pretolani S., et al. Ultrasonography (US) and non-invasive diagnostic methods for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and early vascular damage. Possible application in a population study on the metabolic syndrome (MS) // Intern Emerg Med. – 2012. – Vol. 74. №7. – P.90-283.
8. Arun J., Jhala N., Lasenby A.J., et al. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass // Obes Surg. – 2007. – Vol. 17. №2. – P.61-155.
9. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P.9-1103.
10. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. №2. – P.93-289.
11. Castera L., Vergnol J., Foucher J., et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 28. – P.343-350.
12. Chalasani N., Yurnossy Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. – 2012. – Vol. 5. №6. – P.2005-2023.
13. Cox I., Sharif A., Cobbold J., et al. Current and Future applications of in vitro magnetic resonance spectroscopy in hepatobiliary disease // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.4773-4783.
14. Itoh S., Yougel T., Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis // Am J Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82. – P.4-650.
15. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R., et al. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P.1650-1660.
16. Jun Chen, Jayant A. Talwalkar, Meng Yin, et al. Early Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using MR Elastography // Radiology. – 2011. – Vol. 259. №3. – P.749-756.
17. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E., et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? // Am J

Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P.4-2072.

18. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2010. – Vol. 59. №9. – P.9-1265.
19. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann Med. – 2011. – Vol. 43. №8. – P.49-617.
20. Myers R.P., Elkashab M., Ma M., et al. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study // Can J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 24. №11. – P.661-670.
21. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe // J Hepatol. – 2012. – Vol. 56. №3. – P.70-564.
22. Palmeri M.L., Wang M.H., Rouze N.C., et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J Hepatol. – 2011. – Vol. 55. №3. – P.72-666.
23. Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E., et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig Dis Sci. – 1996. – Vol. 41. – P.9-172.
24. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. №10. – P.8-2614.
25. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.
26. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // Ultrasound Med Biol. – 2003. – Vol. 29. – P.1705-1713.
27. Tamano M., Kojima K., Akima T., et al. The usefulness of measuring liver stiffness by transient elastography for assessing hepatic fibrosis in patients with various chronic liver diseases // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59. №115. – P.30-826.
28. Van Ness M.M., Diehl A.M. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? // Ann Intern Med. – 1989. – Vol. 111. – P.8-473.
29. Wieckowska A., Feldstein A.E. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28. №4. – P.95-386.
30. Wong V.W., Vergnol J., Wong G.L., et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. №2. – P.62-454.
31. Yamanaka N., Okamoto E., Toyosaka A., et al. Consistency of human liver // J Surg Res. – 1985. – Vol. 39. – P.192-198.
32. Yeh W.C., Li P.C., Jeng Y.M., et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology // Ultrasound Med Biol. – 2002. – Vol. 28. – P.467-474.
33. Yoneda M., Fujita K., Inamori M., Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P.1330-1331.
34. Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Dig Liver Dis. – 2008. – Vol. 40. №5. – P.8-371.

#### REFERENCES

1. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V., Shirokov E.N. Nonalcoholic steatohepatitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. – Moscow, 2005. – 16 p. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology: national guideline. – Moscow: GEOTAR-Media, 2008. – 704 p. (in Russian)
3. Komarov F.I., Rapoport S.I. Guideline of Gastroenterology. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2010. – 880 p. (in Russian)

4. Lasebник L.B., et al. The study of indirect ultrasound elastometry possibilities with the help of apparatus «FibroScan» for more precise definition of hepatic fibrosis. / Central Research Institut of Gastroenterology. – Mocsow, 2008. – P.1-4 (in Russian)
5. Mechtiev S.N., Grinevich V.B., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnosis. Treatment // Lechashyi vrach – 2008. – №2. – P.29-37. (in Russian)
6. Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T. Fibrosis of liver. – М.: GEOTAR

– Media, 2011. – 168p. (in Russian)

7. Arienty V., Aluigi L., Pretolani S., et al. Ultrasonography (US) and non-invasive diagnostic methods for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and early vascular damage. Possible application in a population study on the metabolic syndrome (MS) // Intern Emerg Med. – 2012. – Vol. 74. №7. – P.90-283.

8. Arun J., Jhala N., Lasenby A.J., et al. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass // Obes Surg. – 2007. – Vol. 17. №2. – P.61-155.

9. Bacon B.R., Farahvash M.J., Janney C.G. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P.9-1103.

10. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1996. – Vol. 24. №2. – P.93-289.

11. Castera L., Vergnol J., Foucher J., et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 28. – P.343-350.

12. Chalasani N., Yurnossy Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. – 2012. – Vol. 5. №6. – P.2005-2023.

13. Cox L., Sharif A., Cobbold J., et al. Current and Future applications of in vitro magnetic resonance spectroscopy in hepatobiliary disease // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol.12. – P.4773-4783.

14. Itoh S., Yougel T., Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis // Am J Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82. – P.4-650.

15. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R., et al. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P.1650-1660.

16. Jun Chen, Jayant A. Talwalkar, Meng Yin, et al. Early Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Using MR Elastography // Radiology. – 2011. – Vol. 259. №3. – P.749-756.

17. Lonardo A., Bellini M., Tondelli E., et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the “bright liver syndrome”: should a recently expanded clinical entity be further expanded? // Am J Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. – P.4-2072.

18. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2010. – Vol. 59. №9. – P.9-1265.

19. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity // Ann Med. – 2011. – Vol. 43. №8. – P.49-617.

20. Myers R.P., Elkashab M., Ma M., et al. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: A multicentre Canadian study // Can J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 24. №11. – P.661-670.

21. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe // J Hepatol. – 2012. – Vol. 56. №3. – P.70-564.

22. Palmeri M.L., Wang M.H., Rouze N.C., et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J Hepatol. – 2011. – Vol. 55. №3. – P.72-666.

23. Pinto H.C., Baptista A., Camilo M.E., et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // Dig Dis Sci. – 1996. – Vol. 41. – P.9-172.

24. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection // Am J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. №10. – P.8-2614.

25. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 123. – P.745-750.

26. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis // Ultrasound Med Biol. – 2003. – Vol. 29. – P.1705-1713.

27. Tamano M., Kojima K., Akima T., et al. The usefulness of measuring liver stiffness by transient elastography for assessing hepatic fibrosis in patients with various chronic liver diseases // Hepatogastroenterology. – 2012. – Vol. 59. №115. – P.30-826.

28. Van Ness M.M., Diehl A.M. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? // Ann Intern Med. – 1989. – Vol. 111. – P.8-473.

29. Wieckowska A., Feldstein A.E. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive // Semin Liver Dis. – 2008. – Vol. 28. №4. – P.95-386.

30. Wong V.W., Vergnol J., Wong G.L., et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. №2. – P.62-454.

31. Yamanaka N., Okamoto E., Toyosaka A., et al. Consistency of human liver // J Surg Res. – 1985. – Vol. 39. – P.192-198.

32. Yeh W.C., Li P.C., Jeng Y.M., et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology // Ultrasound Med Biol. – 2002. – Vol. 28. – P.467-474.

33. Yoneda M., Fujita K., Inamori M., Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P.1330-1331.

34. Yoneda M., Mawatari H., Fujita K., et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Dig Liver Dis. – 2008. – Vol. 40. №5. – P.8-371.

#### Информация об авторах:

Променашева Татьяна Евгеньевна – аспирант, e-mail: t.promenasheva@mail.ru; Козлова Наталья Михайловна – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра факультетской терапии.

#### Information About the Authors:

Promenasheva Tatiana – graduate student, e-mail: t.promenasheva@mail.ru; Kozlova Nataliya – head of faculty therapy department, professor, Prof, MD, PhD, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, ISMU, department of faculty therapy.

© ПУСЕВА М.Э., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., СЕЛИВЕРСТОВ П.В., МИХАЙЛОВ И.Н., НЕТЕСИН Е.С., ВЕРХОЗИНА Т.К., ПИЧУГИНА У.В. – 2013  
УДК 616.717.51.6-092.9:615.814.1

### ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ БАТ НА СОСТОЯНИЕ ДИСТРАКЦИОННОГО РЕГЕНЕРАТА КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Марина Эдуардовна Пусева<sup>1,2</sup>, Владислав Юрьевич Лебединский<sup>3</sup>, Павел Владимирович Селиверстов<sup>1</sup>, Иван Николаевич Михайлов<sup>1</sup>, Евгений Станиславович Нетесин<sup>4</sup>, Татьяна Константиновна Верхозина<sup>1,2</sup>, Ульяна Владимировна Пичугина<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>3</sup>Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, ректор – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев; <sup>4</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В эксперименте изучали формирование и ремоделирование дистракционного регенерата у кроликов



породы шиншилла при проведении чрескостных элементов вне и через акупунктурные точки. Удлиняли одно из предплечий кролика по методу Илизарова на 10 мм. С помощью МСКТ измеряли минеральную плотность костного вещества distractionного регенерата. Чрескостные элементы были проведены через акупунктурные точки. К 10 суткам фиксации костных отломков у животных формируется distractionный регенерат с четкой зональной структурой. К 20 суткам фиксации в средней зоне имеются явные признаки формирования костномозгового канала, о чем свидетельствует снижение минеральной плотности регенерата до отрицательных значений. Длительное раздражение акупунктурных точек введенными чрескостными элементами приводит к формированию структуры и свойств костного регенерата, которые по своим характеристикам наиболее близки к параметрам интактной кости.

**Ключевые слова:** акупунктурные точки, костный distractionный регенерат, денситометрия, МСКТ, акупунктура, иглоукальвание, экспериментальное исследование, кролики, ЧжуЛянь, Сяо-хай, Чжи-чжэн, Ян-ляо, Шоу-сань-ли, Вэнь-лю, Пянь-ли.

## INFLUENCE OF STIMULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE POINTS ON THE STATE OF DISTRACTION REGENERATE OF FOREARM BONES IN EXPERIMENT

M.E. Puseva<sup>1,2</sup>, V.Yu. Lebedinskiy<sup>3</sup>, P.V. Seliverstov<sup>1</sup>, I.N. Mikhaylov<sup>1</sup>, E.S. Netesin<sup>4</sup>, T.K. Verkhozina<sup>1,2</sup>, U.V. Pichugina<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>National Research Irkutsk State Technical University; <sup>4</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Formation and remodeling of distraction regenerate in Chinchilla rabbits in the leading of transosseous elements outside and through acupuncture points were studied in experiment. One of the forearms of a rabbit was lengthened with use of Ilizarov method on 10 mm. Mineral density of bone stock of distraction regenerate was measured with use of multispiral computed tomography. Transosseous elements were leaded through acupuncture points. To the 10<sup>th</sup> day of fixation of bone fragments in animals distraction regenerate with distinct zone structure is observed. To the 20<sup>th</sup> day of fixation in the middle zone there are definite signs of formation of marrowy canal that is testified by the decrease to negative values of mineral density of regenerate. Prolonged stimulation of acupuncture points by inserted transosseous elements causes formation of structure and qualities of bone regenerate that are close to the parameters of intact bone by their characteristics.

**Key words:** acupuncture points, bone distraction regenerate, densitometry, multispiral computed tomography.

В настоящее время накоплен значительный опыт лечения пациентов с переломами костей предплечья по методу Г.А. Илизарова [1,2,8,9,10,14,19,20,22,24].

Кроме того, известны способы стимуляции регенерации костной ткани в зоне distractionного регенерата, с использованием различных методов, в том числе с помощью акупунктуры [3,4,5,6,12,13,15,16,18,23]. Однако данные методы стимуляции предполагают использование регулярных сеансов электроакупунктуры с применением специальной электроаппаратуры. Л.Н. Соломин в 2007 году предложил способ стимуляции именно перестройки distractionного регенерата [21]. Недостатком этого метода является то, что при неблагоприятном влиянии чрескостных элементов на биологически активные точки (БАТ) или меридианы возможно ожидать возникновение острого или обострения хронических заболеваний дыхательных путей (меридиан Р), сердечно-сосудистой системы (меридианы Р, С, TR). Эта проблема была решена новым способом, предложенным в 2008 году М.Э. Пусевой и соавт. [17].

Однако оценка плотности костного регенерата, проводимая современными методами исследования (МСКТ, R-графия), только по его размеру и интенсивности тени, не даёт точных и четких параметров зрелости костной ткани. Основным недостатком этих методов так же является невозможность визуализации рентгенконтрастных тканей, в частности регенерата на ранних этапах distraction и его неминерализованной части на последующих этапах удлинения. Это исключает возможность проведения количественной оценки этой ткани.

Возможность использования денситометрии при МСКТ для оценки зрелости костного регенерата может позволить определить правильный темп distraction, сроки фиксации костных отломков, а так же оценить эффективность регенераторного процесса при стимуляции БАТ [7,10]. Этой проблеме и было посвящено проводимое экспериментальное исследование на кроликах.

## Материалы и методы

При проведении экспериментальных исследований руководствовались санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР от 06.04.1973 №1045-73); ГОСТом Р 51000.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям»; ГОСТом Р 51000.4-96 «Общие требования к аккредитации испытательных лабораторий»; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), а также Программе стандартных операционных процедур [11].

*Экспериментальные животные, распределение по группам и срокам исследования*

*Критерии включения:*

– Кролики (*Oryctolagus cuniculus*), на которых производился эксперимент, относятся к классу млекопитающих (Mammalia), отряду грызунов (Rodentia), семейству заячьих (Leporidae), порода Шиншилла.

– Животные стандартизированы по полу (мужской), по возрасту (6-8 мес.), весу (3,0±0,3 кг), длине предплечья (7,0 ± 0,5 см).

*Критерии исключения:*

– женский пол

– возраст до 6 и старше 8 мес.

Эксперименты проведены на 28 взрослых животных. В соответствии с задачами экспериментальной части животные разделены на 2 группы равных по количеству (14) животных. Проведено 2 серии опытов (табл. 1).

Животным первой группы накладывали аппарат внешней фиксации, а чрескостные элементы проводили вне акупунктурных точек (группа вне БАТ).

Таблица 1

Распределение экспериментальных животных по срокам и сериям исследования

Номер серии и количество животных	Начало distraction (сутки от дня операции)	Темп и срок distraction (мм в сутки/кол-во сут.)	Фиксация (дни/к-во)	
			10 сут.	20 сут.
I. Сравнения (АВФ на предплечье) (n=14)	5	1/10	n=7	n=7
II. АВФ на предплечье (чрескостные элементы проведены через акупунктурные точки) (n=14)	5	1/10	n=7	n=7

Животным второй группы накладывали аппарат внешней фиксации, при условии, что чрескостные элементы проводили через акупунктурные точки (группа с БАТ).

В обеих группах предплечье удлиняли по методу Г.А. Илизарова [8]: на 5 сутки от дня операции, когда выполнялась остеоклазия костей предплечья, начинали выполнять distraction с темпом 1 мм в сутки дискретно во времени (0,25 мм × 4 раза в сутки). Продолжительность distraction 10 суток. Сроки фиксации костных отломков выбраны в соответствии с данными литературы [1].

Все животные прооперированы в условиях «чистой» операционной вивария ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. В предоперационном периоде проводили рентгенографическое исследование передней конечности кролика в специальном кабинете, отвечающем требованиям ГОСТа на аппарате ЕДР 750 Б при напряжении 45 кВ и фокусном расстоянии до изучаемого объекта 100 см, экспозиции – 50 mAs в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (прямой и боковой проекциях).

Для детального изучения взаимоотношений костных отломков и структуры distractionного регенерата выполняли на 10 и 20 сутки операции мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на компьютерном томографе фирмы Siemens SOMATOM в режиме 64 среза.

При выполнении денситометрии определяли размер и плотность distractionного костного регенерата в 9 точках пересечения следующих линий: в поперечном направлении – проксимальная линия (дистальный конец проксимального костного отломка), средняя линия и дистальная линия (проксимальный конец дистального костного отломка); в продольном направлении – передняя поверхность регенерата, средняя линия соответствующая продольной оси сегмента (центр) и задняя поверхность регенерата.

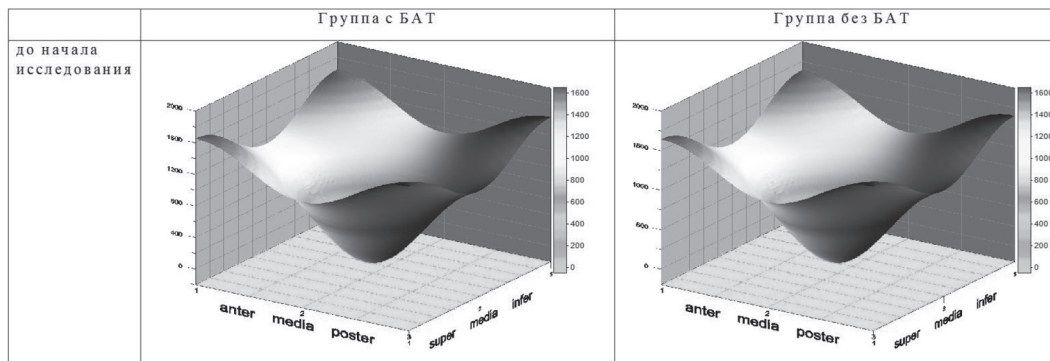


Рис. 1. Показатели денситометрии интактной кости до операции.

Значимых отличий по показателям денситометрии в группах не обнаружено (рис. 1).

В работе использовался стандартный набор для чрескостного остеосинтеза по Илизарову [8]. Вес аппарата в собранном виде составил 180 г, т.е. 5% от массы тела кролика. Аппарат состоит из трех секторов ¾ кольца Ø45 мм, 10 болтовых спицефиксаторов, шести стержней размером длиной 50 мм – 3 шт., длиной 15 мм – 3 шт.), гайки 37 шт., болты 3 шт., три шарнирных соединения, спицы Ø1 мм – 5 шт., натяжение проводили тарированным спиднатягивателем 40 Н. Размеры внешних опор подбирали с таким условием, чтобы расстояние от внутренней поверхности кольца до наружных покровов на уровне верхней трети предплечья животного составляло 1 см.

В группе с БАТ перед проведением чрескостных элементов на предплечье кролика были выбраны 6 акупунктурных точек: 3 точки по ходу канала II (GI) – «толстого кишечника», расположенного на тыльно-лучевой линии предплечья по ЧжуЛянь и 3 акупунктурные точки по ходу канала VI (IG) – «тонкого кишечника», расположенного на тыльно-локтевой линии предплечья по ЧжуЛянь. Указанные точки акупунктуры выбраны, по-

тому что они находятся в местах, подходящих для монтажа аппарата внешней фиксации при переломах костей предплечья; топографические точки расположены между отдельными мышцами или сухожилиями мышц, в проекции данных точек отсутствуют крупные сосуды и нервы.

Точки канала II (GI) – «толстого кишечника»:

1. GI 6 Пянь-ли (Ло-пункт) расположена на передней поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) между сухожилиями разгибателей 2-3 пальца на 3 цуня проксимальнее складки лучезапястного сустава (соответствует позиции 10, VII уровень). Топографическая анатомия: ветви лучевой артерии, поверхностные ветви лучевого нерва, наружный кожный нерв предплечья.

2. GI 7 Вэнь-лю (противоболовая точка) находится на передней поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) посередине расстояния от линии локтевого сгиба до линии лучезапястного сустава в углублении над лучевой костью. Она определяется при максимальном сгибании в этом суставе (соответствует позиции 10, IV уровень). Топографическая анатомия: ветви лучевой артерии, поверхностные ветви лучевого нерва, наружный кожный нерв предплечья.

3. GI 10 Шоу-сань-ли расположена по наружной боковой поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) 2 цуня дистальнее локтевого сгиба между мышцами длинного лучевого разгибателя кисти и плечелучевой (соответствует позиции 10, уровень III лучевой кости). Топографическая анатомия: лучевая артерия, лучевой нерв, тыльный кожный нерв предплечья.

Точки канала VI (IG) – «тонкого кишечника»:

1. IG 6 Ян-ляо (противоболовая) находится на один цунь проксимальнее точки IG5, расположенной между шиловидным отростком локтевой и трехгранной костью над головкой локтевой кости по задне-наружной поверхности предплечья кролика (тыльно-локтевой линии по ЧжуЛянь). Соответствует позиции 4, уровень VII локтевой кости. Топографическая анатомия: тыльная артерия пальцев (ветвь локтевой артерии), тыльный нерв пальцев,

отходящий от ладонного нерва.

2. IG 7 Чжи-чжэн – расположена выше линии лучезапястного сустава на 5 цунь у локтевого края локтевого разгибателя кисти (соответствует позиции 4, IV уровень локтевой кости). Топографическая анатомия: внутренний кожный нерв предплечья.

3. IG 8 Сяо-хай – седативная точка находится в локтевой бороздке между локтевым отростком и внутренним мышелком плечевой кости (соответствует позиции 4, уровень III локтевой кости). Топографическая анатомия: локтевой нерв, внутренний кожный нерв плеча и предплечья, нижняя ветвь локтевой артерии.

Чрескостные элементы проводили следующим образом. Первую спицу проводили на II уровне, отступя дистально от вершины локтевого отростка на 18 мм, через локтевую кость изнутри – кнаружи в косом направлении (4-10) вне акупунктурной точки. На III уровне, отступя от вершины локтевого отростка 24 мм, проводили вторую спицу через обе кости в косом направлении снаружи-кнутри, начиная с лучевой кости в позиции 10 через точку GI 10 Шоу-сань-ли, и выходила спица из локтевой кости в позиции 4 через точку IG 8 Сяо-хай.





Сравнительная характеристика показателей денситометрии

Для оценки расположения костных отломков при переломе, состояния костного регенерата выполняли рентгенологическое исследование поврежденной конечности после операции в срок 5 суток distraction, 10 суток distraction (окончание distraction), 10 и 20 суток фиксации костных отломков.

Для объективизации рентгенологических данных использовали визуальную описательную картину теневое изображения регенерата, которая проводилась высококвалифицированным врачом-рентгенологом.

Для детального изучения взаимоотношений костных отломков и структуры distractionного регенерата выполняли на 10 и 20 сутки фиксации мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на компьютерном томографе фирмы Siemens SOMATOM в режиме 64 среза.

Минеральная плотность костной ткани (табл. 2) интактной кости (до операции) в проксимальной трети диафиза костей предплечья составляла в центре в среднем -47,5 (-50,5 – -43) Н, по передней поверхности: 1642,5 (1621–1654) Н, а по задней поверхности: 1642,5 (1621–1653) Н.

На уровне средней трети диафиза костей предплечья значения показателя минеральной плотности были несколько выше, чем в проксимальной трети диафиза и составляла в среднем в центре -49,5 (-52– -45,5) Н, по передней поверхности диафиза: 1647 (1621,5–1656) Н, а по задней поверхности были ниже и составляли 1632 (1615–1651) Н.

Минеральная плотность костной ткани в дистальной трети костей предплечья составляла в центре в среднем -45,5 (-49,5 – -45) Н, по передней поверхности: 1631 (1614,5–1650,5) Н, а по задней поверхности: 1648 (1618–1653) Н.

При проведении МСКТ костей предплечья кролика, особенности характеристик плотности костного вещества в точках определения имеет локальные особенности и различия, в зависимости от группы и сроков фиксации костных отломков.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнение изменений исследуемых признаков между выборками критерием Манна-Уитни описаны в таблице 2.

В первой группе на 10 сутки фиксации (25 суток опыта) изменений в поведении животных нами не отмечены.

На рентгенограммах костей предплечья кроликов в группе вне БАТ в концы отломков оставались нечеткими, размытыми. Диастаз между отломками заполнен неоднородной по плотности тенью (1). Интенсивность теней все больше смещается к середине диастаза. Зазубренные концы теней разделяет небольшая (1 мм) полоса просветления (2) в разной степени пронизанная костными балочками неодинаковой оптической плотности (рис. 5, 6). Плотность тени периостального регенерата сравнялась с плотностью тени регенерата в диастазе. При неправильном противостоянии отломков ось кости выравнивалась за счет периостального регенерата. Преобладание его размеров зависело от степени смещения, а локализация – всегда билатерально противоположна. Замыкающая пластинка регенерата прерывалась в середине.

		До операции	Фиксация 10 суток	Фиксация 20 суток
		Верхняя треть		
Перед	С БАТ	1650,5 (1637,5-1660)	850 (821,5-870)	1572,5 (1526-1583,5)
	Без БАТ	1642,5 (1621-1654)	752,5 (740-793,5)	1119,5 (1098,5-1129,5)
	p	0,7237	0,0133	0,0133
Середина	С БАТ	-49 (-51- -46,5)	391 (377-407)	-27,5 (-34,5- -22,5)
	Без БАТ	-47,5 (-50,5 - -43)	373 (368-379,5)	34 (29,5-36,5)
	p	0,6831	0,0133	0,0133
Зад	С БАТ	1650,5 (1637,5-1660)	844,5 (821,5-879,5)	1554 (1541,5-1567,5)
	Без БАТ	1642,5 (1621-1653)	757,5 (740-787,5)	1110 (1100-1128,5)
	p	0,7237	0,0133	0,0133
		Средняя треть		
Перед	С БАТ	1650,5 (1637,5-1660)	365 (359-372)	1386,5 (1367,5-1396)
	Без БАТ	1647 (1621,5-1656)	222 (207,5-233)	968,5 (954,5-981,5)
	p	0,7237	0,0133	0,0133
Середина	С БАТ	-51 (-51,5- -46,5)	346,5 (331,5-363,5)	-19 (-22- -16,5)
	Без БАТ	-49,5 (-52- -45,5)	208 (204-217,5)	182,5 (161-196)
	p	1,0000	0,0133	0,0133
Зад	С БАТ	1630,5 (1615-1651,5)	371 (359-377,5)	1506 (1485-1523,5)
	Без БАТ	1632 (1615-1651)	217,5 (206-231,5)	1110 (1068-1119,5)
	p	0,7237	0,0133	0,0133
		Нижняя треть		
Перед	С БАТ	1628 (1611,5-1651)	819,5 (815,5-852)	1549,5 (1514-1589,5)
	Без БАТ	1631 (1614,5-1650,5)	762,5 (753-786)	1115 (1098-1128,5)
	p	0,7237	0,0133	0,0133
Середина	С БАТ	-45,5 (-49,5 - -43)	376,5 (371-398,5)	-24 (-29- -19,5)
	Без БАТ	-45,5 (-49,5 - -45)	354 (339,5-362)	34,5 (27,5-35,5)
	p	1,0000	0,0233	0,0133
Зад	С БАТ	1630 (1612,5-1650)	840 (823,5-863)	1540 (1521-1585)
	Без БАТ	1648 (1618-1653)	750 (742,5-782,5)	1104,5 (1088-1122)
	p	0,7237	0,0133	0,0133

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.

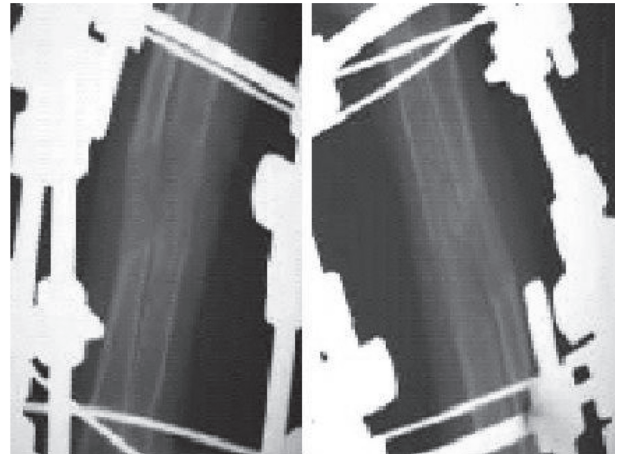


Рис. 5. Рентгенограмма правого предплечья кролика 10 суток фиксации: а – прямая проекция, б – боковая проекция (группа вне БАТ). Кролик № 22.

На рентгенограммах костей предплечья кроликов в группе с БАТ концы distractionного регенерат интенсивный, начинает формироваться картикальный слой и появляются признаки формирования костномозгового канала, периостальная реакция удовлетворительная.

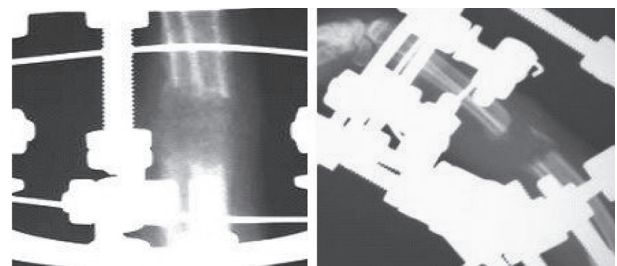


Рис. 6. Рентгенограмма правого предплечья кролика 10 суток фиксации: а – прямая проекция, б – боковая проекция (группа с БАТ). Кролик № 34.

При проведении МСКТ костей предплечья кролика, особенности характеристик плотности костного вещества в точках определения (рис. 6) имеет локальные особенности и незначительные различия. В зоне регенерата на 10 сутки дистракции отмечается снижение его плотности, в тоже время при проведении количественной оценки были выявлены определенные закономерности, распределения интенсивности этой характеристики.

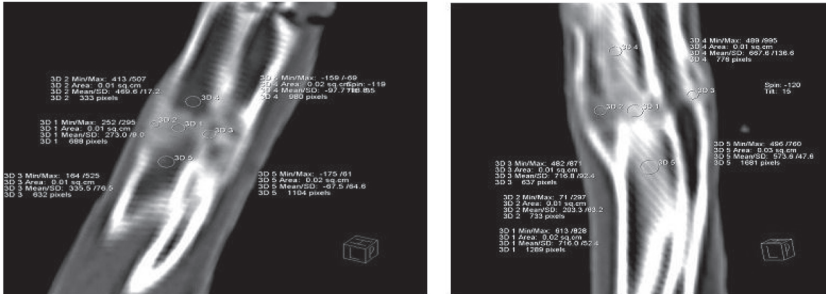


Рис. 7. А – МСКТ правого предплечья кролика 10 суток фиксации группа без БАТ (кролик № 2); Б – МСКТ правого предплечья кролика 10 суток фиксации группа с БАТ (кролик № 8).

В группе вне БАТ в зоне дистракционного костного регенерата костей предплечья на 10 сутки фиксации АВФ при проведении денситометрии имеется снижение минеральной плотности костного вещества. В проксимальной и дистальной зонах дистракционного регенерата по передней и задней поверхности происходит снижение его минеральной плотности более чем в 2 раза, в центре регенерата проксимальной зоны она повышается более чем в 7 раз, а в дистальной – более чем в 4 раза.

В средней зоне по передней и задней поверхности снижение минеральной плотности происходит почти в 8 раз, а в центре этой зоны она увеличивается более, чем в 5 раз по сравнению с интактным состоянием.

В группе с БАТ в зоне дистракционного костного регенерата костей предплечья на 10 сутки фиксации АВФ при проведении денситометрии имеется снижение минеральной плотности костного вещества и определенные закономерности распределения интенсивности.

В проксимальной и дистальной зоне регенерата по передней и задней поверхности происходит снижение минеральной плотности менее чем в 2 раза, а в центре регенерата в его проксимальной и дистальной зонах она повышается более, чем в 9 раз.

В средней зоне по передней и задней его поверхности снижение минеральной плотности происходит почти в 5 раз, а в его центре увеличивается более, чем в 7 раз по сравнению с интактным состоянием.

На 20-е сутки фиксации (35 суток опыта) кролики активно передвигались по клетке. Аппетит не страдал. Отека и воспаления мягких тканей не было. В группе вне БАТ анализ результатов денситометрии на 20 сутки фиксации АВФ костных отломков костей предплечья экспериментального животного показал выраженное снижение (более чем в 10 раз) минеральной плотности в центре дистракционного костного регенерата во всех

его зонах, но наименее оно выражено в средней его зоне (около 10%).

В проксимальной и дистальной зоне дистракционного регенерата по передней и задней поверхности минеральная плотность костного вещества хоть и увеличивается почти в 1,5 раза по сравнению с предыдущим сроком (10 суток фиксации), но она еще не достигает значений в исходном состоянии и почти в 1,5 раза меньше её.

В средней зоне дистракционного регенерата по передней и задней поверхности минеральная плотность увеличивается в сравнении с предыдущим сроком (10 суток фиксации) почти в 8 раз, но почти в 1,5 раза ниже, чем в исходном состоянии. В центре средней зоны дистракционного регенерата отмечается незначительное (около 10%) снижение минеральной плотности регенерата, что может свидетельствовать о начале формирования костномозгового канала.

В группе с БАТ в зоне дистракционного костного регенерата костей предплечья на 20 сутки фиксации АВФ, при проведении денситометрии, минеральная плотность костного вещества регенерата и в проксимальной и дистальной его зоне по передней и задней поверхности практически возвращается к исходному состоянию, хотя еще ниже её на 5-10%. В центре регенерата в проксимальной и дистальной зонах его минеральная плотность уже имеет отрицательные значения, но еще почти в 2 раза ниже, чем в исходном состоянии.

В средней зоне по передней и задней поверхности регенерата минеральная его плотность почти в 4 раз выше по сравнению с предыдущим сроком (10 суток фиксации), но ещё на 15-20 % ниже, чем до операции. В центре плотность регенерата увеличивается более чем в 18 раз по сравнению с плотностью на 10 сутки фиксации, но почти в 3 раза ниже, чем с интактной костью.

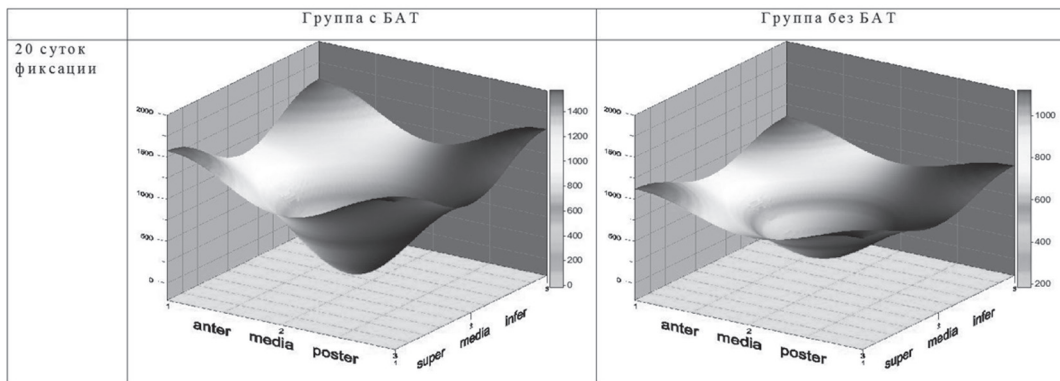


Рис. 8. Показатели денситометрии 20 суток фиксации.

На диаграммах видно (рис. 8), что показатели плотности костной ткани на 20 сутки фиксации в группе с БАТ практически соответствуют данным показателям до начала исследования, что свидетельствует о формировании костномозгового канала и зрелости костного регенерата, тогда как в группе вне БАТ еще не наблюдается полного созревания костной ткани.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что стимуляция БАТ чрескостными элементами на всех сроках фиксации способствует активизации регенерации и более быстрому процессу ремоделирования костного регенерата. Используемый метод денситометрии при МСКТ позволяет дать объективную количественную оценку зрелости костного регенерата.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Барабаш А.П.* Чрескостный остеосинтез при замещении дефектов длинных костей. – Иркутск, 1995. – 208 с.
2. *Барабаш А.П., Соломин Л.Н.* «Эсперанто» проведение чрескостных элементов при остеосинтезе аппаратом Илизарова. – Новосибирск: Наука, Сибирское предприятие, 1997. – 188 с.
3. *Барабаш А.П., Верхозина Т.К., Глуцук А.Г.* Аппараты внешней фиксации по технологии России в сочетании с традиционной медициной Китая – залог успешного лечения переломов костей // *Мат. межд. конф. ВЕИHEГ'97 по мануальной медицине и традиционной терапии.* – Beihai, Guangi, P.R. China, 1997. – С.87-89.
4. *Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Пусева М.Э.* Влияние повреждения и длительного раздражения акупунктурных точек чрескостными фиксаторами на репаративный остеогенез при диафизарных повреждениях костей предплечья // *Рефлексотерапия.* – 2006. – Т. 18. №4. – С.24-27.
5. *Вогралик В.М., Вогралик М.В.* Акупунктура: Основы традиционной восточной рефлексодиагностики и пунктурной адаптационно-энергизирующей терапии: ци-гун. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 336 с.
6. *Дедух Н.В., Малышкина С.В., Дурсунок А.М.* Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 2004. – №2. – С.40-45.
7. *Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Корабельников М.А.* Способ прогнозирования перестройки дистракционного регенерата методом компьютерной томографии. – Курган, 2010. – 12 с.
8. *Илизаров Г.А.* Основные принципы остеосинтеза компрессионного и дистракционного // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 1971. – №1. – С.7-11.
9. *Иванников С.В., Оганесян О.В., Шестерня Н.А.* Наружный чрескостный остеосинтез при переломах костей предплечья. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний: Медицина, 2003. – 140 с.
10. *Ковалева А.В.* Количественная и качественная оценка дистракционного регенерата при удлинении конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2007. – 24 с.
11. *Лепехова С.А.* Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения). – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 96 с.
12. *Ли Цинхэ.* Клинические проявления воздействия электроакупунктуры при переломах костей (экспериментальное исследование) // *Травматология и ортопедия России.* – 1995. – №4. – С.63-65.
13. *Михайлов И.Н.* Способ стимуляции перестройки дистракционного регенерата при удлинении костей предплечья по Илизарову // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2008. – №2. – С.93-94.
14. *Нечушкин А.И.* Биокоррекция функциональных патологических состояний опорно-двигательного аппарата воздействием на активные зоны кожи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1981. – 21 с.
15. *Нечушкин А.И., Оганесян О.В., Новикова Е.Б.* О происхождении и предупреждении некоторых осложнений, возникающих при наложении наружной чрескостной фиксации (предварительное сообщение) // *Актуальные вопросы травматологии-ортопедии.* – М., 1976. – Вып. 14. – С.29-32.
16. *Плахотин М.В.* Иглоотерапия в ветеринарии. – М., 1959. – 264 с.
17. *Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю. и др.* Особенности дистракционного костного регенерата в эксперименте при хроническом раздражении биологически активных точек // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2013. – № 2. Ч. 2. – С.152-160.
18. *Хвисько Н.И., Сиджанов Ж.М., Карыланов Ж.М. и др.* Стимуляция остеорепарации постоянным током малой величины // *Ортопедия, травматология и протезирование.* – 1991. – №1. – С.43-46.
19. *Способ лечения повреждений предплечья:* пат. 2373916 Рос. Федерация: МПК А61Н39/00; А61В17/56 / Пусева М.Э., Гришин М.М., Корзун А.Н., Михайлов И.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2008100557/14; заявл. 09.01.2008; опубл. 27.11.2009, Бюл. № 33. – 1 с.
20. *Соломин Л.Н.* Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – СПб.: ООО «МОРСАР АВ», 2005. – 544 с.
21. *Способ стимуляции дистракционного регенерата:* пат. 2343852 Рос. Федерация: МПК А 61В17/00 / Соломин Л.Н., Ячный О.А.; заявитель и патентообладатель ФГУ «РосНИИТО им. Р.Р. Вредена». – № 2007100812; заявл. 09.01.2007; опубл. 20.01.2009, Бюл. №2.
22. *Стецула В.И., Веклич В.В.* Основы управляемого чрескостного остеосинтеза. – М.: Медицина, 2003. – 224 с.
23. *Шевцов В.И., Ерохин А.Н., Попков Д.А.* Стимуляция репаративной активности костной ткани методом рефлексотерапии в условиях чрескостного остеосинтеза: пособие для врачей. – Курган, 2003. – 11 с.
24. *Шевцов В.И., Попков А.В.* Стимуляция репаративного процесса кости при дистракционном остеосинтезе: методические рекомендации. – Курган, 2001. – 11 с.

## REFERENCES

1. *Barabash A.P.* Transosseous osteosynthesis at the replacement of defects of long bones. – Irkutsk, 1995. – 208 p. (in Russian)
2. *Barabash A.P., Solomin L.N.* «Esperanto» of leading of transosseous elements at the osteosynthesis by Ilizarov external device. – Novosibirsk: Nauka Sibirskoe predpriyatje, 1997. – 188 p. (in Russian)
3. *Barabash A.P., Verkhosina T.K., Gluschuk A.G.* External fixation devices by Russian technology in combination with tradition medicine of China are essential for successful treatment of bone fractures // *Mat. mezhd. konf. ВЕИHEГ'97 po manual'noj medicine i tradicionnoj terapii.* – Beihai, Guangi, P.R. China, 1997. – P.87-89. (in Russian)
4. *Verkhosina T.K., Ippolitova E.G., Puseva M.E.* Influence of injury and prolonged stimulation of acupuncture points by transosseous fixators on the reparative osteogenesis at diaphyseal injuries of forearm bones // *Refleksoterapija.* – 2006. – Vol. 18. №4. – P.24-27. (in Russian)
5. *Vogralik V.M., Vogralik M.V.* Acupuncture: Basis of traditional eastern reflexodiagnostics and puncture adaptation-energetic therapy: tsi-gun. – М.: GOU VUNMC MZ RF, 2001. – 336 p. (in Russian)
6. *Dedukh N.V., Malyskhina S.V., Dursunok A.M.* Regeneration of bone defect at the introduction of osteogenon to the animals // *Ortopedija, travmatologija i protezirovanie.* – 2004. – №2. – P.40-45. (in Russian)
7. *Djachkova G.V., Djachkov K.A., Korabelnikov M.A.* Method of prediction of rebuilding of distraction regenerate by computed tomography. – Kurgan, 2010. – 12 p. (in Russian)
8. *Ilizarov G.A.* Main principle of compression and distraction osteosynthesis // *Ortopedija, travmatologija i protezirovanie.* – 1971. – №1. – P.7-11. (in Russian)
9. *Ivannikov S.V., Oganesyana O.V., Shesternya N.A.* External transosseous osteosynthesis at the fractures of forearm bones. – Moscow: BINOM. Laboratorija znanij: Medicina, 2003. – 140 p. (in Russian)
10. *Kovaleva A.V.* Quantitative and qualitative evaluation of distraction regenerate at the lengthening of extremities: Avtoref. dis. ... cand. med. scien. – Kurgan, 2007. – 24 p. (in Russian)
11. *Lepekhova S.A.* Programme of standard operation procedures: laboratory animals (receiving, keeping, nursing and control of health of animals in vivarium of medical institution). – Irkutsk: NCRVH SO RAMN, 2012. – 96 p. (in Russian)
12. *Li Tsinkhe.* Clinical manifestations of influence of electroacupuncture at the fractures of bone (experimental research) // *Travmatologija i ortopedija Rossii.* – 1995. – №4. – P.63-65. (in Russian)
13. *Mikhaylov I.N.* Method of stimulation of rebuilding of distraction regenerate at the lengthening of forearm bones by Ilizarov // *Bjulleten Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN.* – 2008. – №2. – P.93-94. (in Russian)
14. *Nechushkin A.I.* Biocorrection of functional pathological states of musculoskeletal system by influence on active zones of skin: Avtoref. dis. ... Dr med. scien. – Moscow, 1981. – 21 p. (in Russian)
15. *Nechushkin A.I., Oganesyana O.V., Novikova E.B.* To the origin and prevention of different complications that occur at using of external transosseous fixation (preliminary report) //



Aktual'nye voprosy travmatologii-ortopedii. – M., 1976. – Iss. 14. – P.29-32. (in Russian)

16. *Plakhotin M.V.* Acupuncture in veterinary medicine. – Moscow, 1959. – 264 p. (in Russian)

17. *Puseva M.E., Mikhaylov I.N., Lebedinskiy V.Yu., et al.* Peculiarities of distractive bone regeneration in experiment at chronic irritation of biologically active points // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2013. – №2. P. 2. – P.152-160. (in Russian)

18. *Khvisjuk N.I., Sidzhanov Zh.M., Karilganov Zh.M., et al.* Stimulation of bone reparation with constant current of small amount // Ortopedija, travmatologija i protezirovanie. – 1991. – №1. – P.43-46. (in Russian)

19. Method of treatment of shoulder injuries: Patent 2373916 Russian Federation: МПК А61Н39/00; А61В17/56 // *Puseva M.Je., Grishin M.M., Korzun A.N., Mihajlov I.N.*; declarant and patent holder SCRRS SB RAMS. – № 2008100557/14; declared 09.01.2008; publ. 27.11.2009, Bul. № 33. – 1 p. (in Russian)

20. *Solomin L.N.* Basics of perosseous osthesynthesis with Ilizarov's device. – Saint-Petersburg: "MORSAR AV" Ltd., 2005. – 544 p. (in Russian)

21. Method of stimulation of distractive regenerate: Patent 2343852 Russian Federation: МПК А 61В17/00 / *Solomin L.N., Yazhniy O.A.*; declarant and patent holder Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. Vredena. – № 2007100812; declared 09.01.2007; publ. 20.01.2009, Bul. № 2. (in Russian)

22. *Stetsula V.I., Veklich V.V.* Basics of controlled perosseous osthesynthesis. – Moscow: Medicina, 2003. – 224 p. (in Russian)

23. *Shevtsov V.I., Yerokhin A.N., Popkov D.A.* Stimulation of reparative activity of bone tissue with the method of reflexotherapy in conditions of perosseous osthesynthesis: manual for physicians. – Kurgan, 2003. – 11 p. (in Russian)

24. *Shevtsov V.I., Popkov A.V.* Stimulation of reparative process in bone at distractive osthesynthesis: guidelines. – Kurgan, 2001. – 11 p. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Пусева Марина Эдуардовна – заведующая отделением, доцент кафедры, к.м.н., доцент, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290365, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Лебединский Владислав Юрьевич – руководитель лаборатории, д.м.н., профессор; Селиверстов Павел Владимирович – старший научный сотрудник, д.м.н.; Михайлов Иван Николаевич – научный сотрудник, к.м.н.; Нетесин Евгений Станиславович – к.м.н., ассистент кафедры; Верхозина Татьяна Константиновна – к.м.н., заведующий отделением, доцент кафедры; Пичугина Ульяна Владимировна – врач-рентгенолог, к.м.н., ассистент кафедры.

#### Information About the Authors:

*Puseva Marina Eduardovna* – chief of traumatologic orthopaedic department, associate professor of chair of traumatology, orthopaedy and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, candidate of medical sciences, docent, 664003 Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, tel. (3952) 29-03-65 scrrs.irk@gmail.com; *Lebedinskiy Vladislav Yurievich* – scientific head of scientific research laboratory of monitoring of physical health of Scientific Research Irkutsk State Technical University, doctor of medical sciences, professor; *Seliverstov Pavel Vladimirovich* – senior researcher, doctor of medical sciences; *Mikhaylov Ivan Nikolaevich* – researcher, candidate of medical sciences; *Netesin Evgeniy Stanislavovich* – candidate of medical sciences, assistant of chair of anesthesiology and critical care medicine; *Verkhozina Tatiana Konstantinovna* – candidate of medical sciences, head of department of functional diagnostics, associate professor of chair of traumatology, orthopaedy and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; *Pichugina Ulyana Vladimirovna* – candidate of medical sciences, radiologist; assistant of chair of traumatology, orthopaedy and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education.

© УСАЧЕВА Е.В., БУНОВА С.С., ЗАВОРОТНЯЯ Н.Л., БОРДАДЫМОВА С.С., СУКОНЧИК А.О., ЗАМАХИНА О.В., ЗУЕВА И.М., МАЖБИЧ С.М. – 2013  
УДК 616.12-003.871:615.22+616.155.2

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СПОНТАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

*Елена Владимировна Усачева<sup>1</sup>, Светлана Сергеевна Бунова<sup>1</sup>, Наталья Леонидовна Заворотняя<sup>1</sup>,  
Светлана Сергеевна Бордадымова<sup>2</sup>, Анна Олеговна Сукончик<sup>1</sup>, Ольга Владимировна Замахина<sup>1</sup>,  
Ирина Михайловна Зуева<sup>1</sup>, Сергей Михайлович Мажбич<sup>1</sup>*

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. С.С. Бунова; <sup>2</sup>Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова, Омск, гл. врач – Г.Ф. Соболев)

**Резюме.** В исследовании, включившем 212 пациентов с ишемической болезнью сердца в возрасте от 31 года до 73 лет, перенесших инфаркт миокарда или коронарное вмешательство, определена эффективность антиагрегационной терапии. Установлено, что среди пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих ацетилсалициловую кислоту, в 76,2% случаев имеются признаки гиперагрегации при спонтанной агрегации тромбоцитов. Наименьший радиус образующихся тромбоцитарных агрегатов имеют пациенты, получающие комбинированную терапию – ацетилсалициловая кислота + блокатор АДФ-рецепторов тромбоцитов тикагрелор (1,33 усл.ед., p<0,001). Гиперагрегация тромбоцитов при спонтанной агрегации у пациентов, получающих только ацетилсалициловую кислоту, может отражать высокий риск развития повторных сосудистых событий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиагрегационная терапия, спонтанная агрегация тромбоцитов.

### THE EVALUATION OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS ACCORDING TO THE INDICES OF SPONTANEOUS AGGREGATION OF PLATELET

*E.V. Usacheva<sup>1</sup>, S.S. Bunova<sup>1</sup>, N.L. Zavorotnyaya<sup>1</sup>, S.S. Bordadyмова<sup>2</sup>, A.O. Sukonchik<sup>1</sup>, O.V. Zamakhina<sup>1</sup>,  
I.M. Zueva<sup>1</sup>, S.M. Mazhbich<sup>1</sup>*

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy; <sup>2</sup>Omsk Municipal Clinical Hospital №1 named after A.N. Kabanov, Russia)

**Summary.** A study was conducted in 212 patients at the age of 31 to 73 years. They had coronary heart disease and heart attack or coronary intervention in their past. The effectiveness of antiaggregation therapy was determined. It has been established that among the patients, who receive acetylsalicylic acid, there are signs of hiperaggregation in spontaneous platelet aggregation in 76% of cases. The patients receiving combination therapy – acetylsalicylic acid blocker + ADP-receptor inhibitors – ticagrelor (1,33 standard units, p<0,001) have the smallest radius of platelet aggregates. Hyperaggregation of

platelets in spontaneous aggregation in patients receiving only aspirin, may reflect the high risk of development of recurring vascular events.

**Key words:** coronary artery disease, antiaggregation therapy, spontaneous platelet aggregation.

Существующие на сегодняшний день медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС) не приводят к излечению, поэтому важным условием снижения смертности у этой категории пациентов является проведение адекватной пожизненной вторичной кардиоваскулярной профилактики [6], основой которой является антитромбоцитарная терапия [5].

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями все пациенты с верифицированной ИБС, а именно перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и/или коронарные вмешательства (КВ – баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное или маммарокоронарное шунтирование), нуждаются в пожизненном применении антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или клопидогреля [5,6,7]. Регулярный прием АСК пациентами, перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ на 23% [5]. При невозможности использования АСК должен использоваться клопидогрель как средство с доказанной высокой эффективностью и безопасностью [5].

В последние годы у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или КВ, применяется препарат тикагрелор [2,9]. Использование тикагрелора во многом решает проблемы вариабельности ответа на АСК и клопидогрель. Одним из важных оснований для широкого применения тикагрелора следует считать данные о снижении смертности больных с ОКС на фоне приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелем, поскольку такой показатель считается истинным отражением соотношения риска и пользы применяемого вмешательства [4].

Пациенты, перенесшие сосудистое событие (ОКС, ИМ, КВ), должны в течение последующих 12 месяцев получать комбинированную антитромбоцитарную терапию, а в течение всей последующей жизни – АСК или альтернативный антиагрегант [6]. В связи с этим встает вопрос об использовании методов оценки эффективности проводимой антитромбоцитарной терапии не только в ранние сроки после сосудистого события, но и на протяжении последующих месяцев и лет.

Цель исследования: оценить состояние спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с коронарным атеросклерозом при использовании АСК, клопидогреля, тикагрелора.

### Материалы и методы

В исследование включено 212 пациентов с ИБС в возрасте от 31 года до 73 лет из них 178 (83,9%) мужчин и 34 (16,1%) женщины, перенесших ИМ и/или КВ. Распределение пациентов по возрасту отличалось от нормального, поэтому обработка данных осуществлялась с применением непараметрических методов статистического анализа. Медиана возраста составила 53,0 года с квартильным размахом 50,0-57,0 лет.

Пациенты получали медикаментозную терапию согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии [5]: β-адреноблокаторы, иАПФ, антагонисты Ca<sup>2+</sup>, мочегонные, пролонгированные нитраты, нитраты «по требованию», дезагреганты, антикоагулянты, статины. **Критерий включения:** пациенты со стабильным течением ИБС на протяжении трех месяцев, предшествующих точке включения в исследование, перенесшие в прошлом ИМ и/или КВ со

стабильным синусовым ритмом. **Критерии исключения:** гемодинамически значимые клапанные пороки и нарушения сердечного ритма, злокачественные новообразования, сахарный диабет тяжелой степени, тяжелые сопутствующие заболевания в фазе обострения, выраженная органная недостаточность, лейкозы, алкогольная и наркотическая зависимость, психические заболевания, острые заболевания на момент включения в исследование. Этическая экспертиза: у каждого пациента, включенного в исследование, получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Агрегационная активность тромбоцитов изучалась с помощью лазерного анализатора 230-LA НПФ «Биола» [3]. Забор крови проводили из кубитальной вены утром натощак с помощью вакуумной системы забора крови (Vacutainer), содержащей стандартное количество 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин. со скоростью 1000 об/мин., для получения бедной тромбоцитами плазмы – 3000 об/мин. в течение 15 минут при комнатной температуре. Спонтанную агрегацию тромбоцитов оценивали по радиусу тромбоцитарных агрегатов (РТА) в усл. ед. (после калибровки прибора размер одиночных тромбоцитов принимается за 1) и скорости образования тромбоцитарных агрегатов (СОТА).

В зависимости от используемых антиагрегантов, пациенты распределены в группы:

- группа «АСК»
- группа «Клопидогрель»
- группа «АСК+Клопидогрель»
- группа «АСК+Тикагрелор».

В группу 5 вошли здоровые пациенты, не принимающие лекарственных препаратов, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами, имеющими ИБС.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и редактора электронных таблиц Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Непрерывные переменные представлены в зависимости от распределения в виде среднего арифметического (M) ± стандартное отклонение при нормальном распределении или медианы (Me, 25 и 75% квартили) – при распределении, отличном от нормального. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования. Статистическую значимость различий непрерывных данных оценивали с помощью Mediana Test. Для оцен-

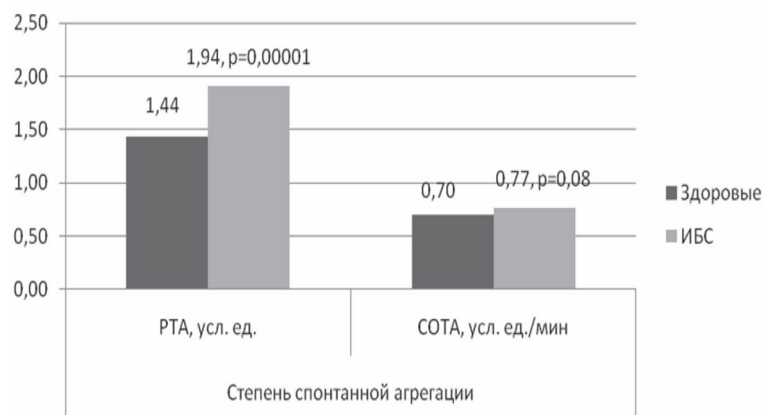


Рис. 1. Спонтанная агрегация тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов с коронарным атеросклерозом. Примечание: РТА – радиус тромбоцитарных агрегатов, СОТА – скорость образования тромбоцитарных агрегатов, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ки различий номинальных данных использовали Fisher test. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [8].

**Результаты и обсуждение**

Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов проводится в богатой тромбоцитами плазме без добавления индукторов агрегации. У здоровых людей спонтанная агрегация отсутствует или выражена незначительно. Поэтому и в нашем исследовании при изучении

или подавления активации тромбоцитов [1]. В соответствии с указанными данными для оценки эффективности антиагрегационной терапии по степени подавления спонтанной агрегации тромбоцитов пациенты с коронарным атеросклерозом были распределены на две категории:

- пациенты с **нормальной агрегационной активностью** тромбоцитов (радиус тромбоцитарных агрегатов при спонтанной агрегации тромбоцитов не более 1,8 усл. ед.);
- пациенты с **гиперагрегацией** тромбоцитов (радиус тромбоцитарных агрегатов при спонтанной агрегации тромбоцитов более 1,8 усл. ед.).

Таблица 1

Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС

Группа пациентов	Степень спонтанной агрегации		Уровень значимости различий между группами (Median Test)
	РТА, усл. ед.*	СОТА, усл. ед./мин**	
АСК, n=126	<b>2,13</b> <b>(1,81-2,45)</b>	0,79 (0,57-1,18)	<b>p&lt;0,001*</b> p=0,18**
Клопидогрель, n=50	<b>1,5</b> <b>(1,23-1,73)</b>	0,73 (0,53-1,13)	
АСК+Клопидогрель, n=7	<b>1,36</b> <b>(0,84-1,94)</b>	0,40 (0,23-0,62)	
АСК+Тикагрелор, n=7	<b>1,33</b> <b>(1,04-2,87)</b>	0,7 (0,27-1,92)	

Примечание: РТА – радиус тромбоцитарных агрегатов, СОТА – скорость образования тромбоцитарных агрегатов, \* – статистическая значимость различий по РТА, \*\* – статистическая значимость различий по СОТА.

данных спонтанной агрегации тромбоцитов между здоровыми лицами и пациентами с коронарным атеросклерозом установлены статистически значимые различия (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, в группе здоровых пациентов радиус тромбоцитарных агрегатов спонтанной агрегации тромбоцитов был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИБС. Статистически значимых различий по скорости образования тромбоцитарных агрегатов при спонтанной агрегации тромбоцитов между здоровыми лицами и пациентами с ИБС не выявлено.

Результаты изучения спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от используемого антитромбоцитарного препарата, представлены в таблице 1.

Так, статистически значимые различия между группами пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих разные антитромбоцитарные препараты, выявлены только по радиусу тромбоцитарных агрегатов. Наибольший радиус тромбоцитарных агрегатов зарегистрирован у пациентов, получающих АСК, наименьший радиус образующихся тромбоцитарных агрегатов имели пациенты, получающие комбинированную антитромбоцитарную терапию – АСК+Тикагрелор.

По данным нашего исследования характер распределения радиуса тромбоцитарных агрегатов в группе здоровых лиц не отличался от нормального (критерий Shapiro-Wilk W=0,97314, p=0,81933), это позволило нам принять за норму диапазон значений радиуса тромбоцитарных агрегатов  $M \pm 2\sigma$ , то есть от 1,09 до 1,77 усл. ед. (рис. 2).

Верхнее значение указанного диапазона нормальных значений радиуса тромбоцитарных агрегатов соответствовало верхней границе референтных значений, установленных в лаборатории гемостаза БУЗ ОО «Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова» – 1,8 усл. ед.

Известно, что антиагрегационная терапия считается эффективной в случае снижения

распределения пациентов по степени подавления спонтанной агрегации тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии представлено на рис. 3.

В целом в группе пациентов с коронарным атеросклерозом 58,4% пациентов были отнесены в группу «пациенты с гиперагрегацией». Наименьшее количество пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов при их спонтанной агрегации было в группе пациентов, получающих клопидогрель. При использовании комбинированной терапии АСК и блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов количество пациентов, имеющих гиперагрегацию, было статистически значимо меньше, чем при применении только АСК. При применении АСК доля пациентов с гиперагрегацией при

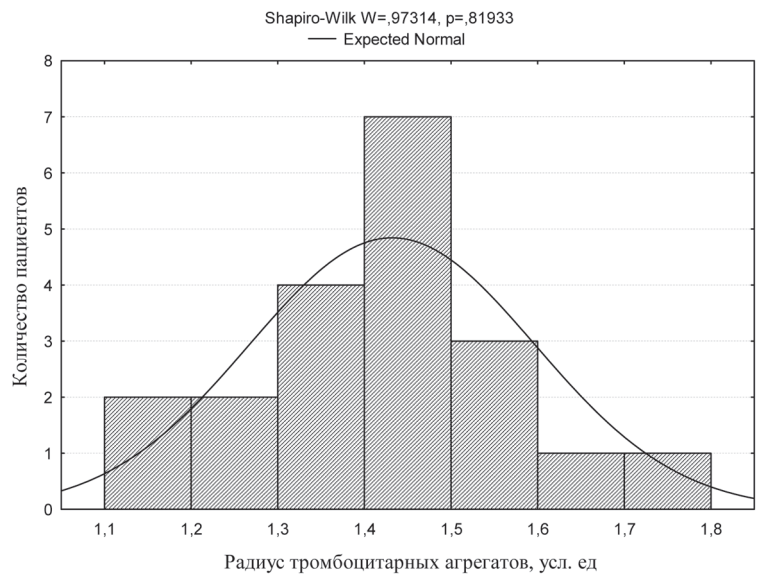


Рис. 2. Характер распределения радиуса тромбоцитарных агрегатов в группе здоровых лиц.



Рис. 3. Распределение пациентов с ИБС в зависимости от степени подавления спонтанной агрегации тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии.



спонтанной агрегации составила 76,2%. Данный факт требует дальнейшего изучения, поскольку это может быть обусловлено как минимум двумя составляющими: 1) отражать недостаточный антиагрегационный эффект антитромбоцитарной терапии АСК, что, во-первых, маловероятно, во-вторых, требует сопоставления с характером клинического течения ИБС и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов; 2) АСК не влияет на спонтанную агрегацию тромбоцитов, и поэтому использование показателей спонтанной агрегации тромбоцитов как критерия оценки эффективности антиагрегационной терапии АСК нецелесообразно.

Таким образом, показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у 58,4% пациентов с ИБС, не смотря на

проводимую антитромбоцитарную терапию, выше референтных значений. Поскольку среди пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих АСК, 76,2% пациентов имеют признаки гиперагрегации при спонтанной агрегации тромбоцитов, использование показателей спонтанной агрегации тромбоцитов как критерия эффективности лечения АСК нецелесообразно. Гиперагрегация тромбоцитов при спонтанной агрегации у пациентов с коронарным атеросклерозом, получающих АСК, может лежать в основе развития повторных сосудистых событий, что требует дальнейшего изучения данного вопроса с сопоставлением полученных результатов с клиническими данными и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаенко В.В. Современные принципы антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца // Украинский кардиологический журнал. – 2009. – №4. – Режим доступа: [http://www.rql.com.ua/cardio\\_j/2009/4/bugayenko.htm](http://www.rql.com.ua/cardio_j/2009/4/bugayenko.htm) – Дата обращения: 14.03.2013.
2. Бурякина Т.А., Затеишиков Д.А. Место обратимых ингибиторов рецепторов P2Y12 при остром коронарном синдроме // Кардиология. – 2012. – Т. 52. №4. – С.74-79.
3. Габбасов В.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1989. – №10. – С.437-439.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Ларин А.Г. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8. №4. – С.531-537.

5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК: Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №6. Прил. 4. – 40 с.
6. Кардиоваскулярная профилактика. ВНОК: Национальные рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №6. Прил. 2. – С.64.
7. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) // Кардиология. – 2012. – Т. 52. №1. – С.4-14.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Сумароков А.Б. Новые дезагрегантные препараты. Часть 2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №5. – С.637-643.

## REFERENCES

1. Bugayenko V.V. Contemporary principles of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease. Part 1 // Ukrainiskij kardiologicheskij zurnal. – 2009. – №4. – Internet: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/326/30/lang.ru>. (in Ukrainian)
2. Buryakina T.A., Zateyshchikov D.A. The Role of Direct-Acting P2Y 12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome // Kardiologia. – 2012. – Vol. 52. №4. – P.74-79. (in Russian)
3. Gabbassov V.A., Popov E.G., Gavrilov I.Y. New methodological approach to the study of platelet aggregation in vitro // Bulletin eksperimentalnoj biologii. – 1989. – №10. – P.437-439. (in Russian)
4. Gilyarevskiy S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M., Larin A.G. Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidences, recommendations and real practice // Ratsionalnaya terapiya v kardiologii. – 2012. – Vol. 8. №4. – P.531-537. (in Russian)

5. Diagnosis and treatment of stable angina. Russian Scientific Society of Cardiology: National Guidelines // Kardiovaskularnaia terapiya i profilaktika. – 2008. – №6. Sapl. 4. – 40 p. (in Russian)
6. Cardiovascular prevention. Russian Scientific Society of Cardiology: National Guidelines // Kardiovaskularnaia terapiya i profilaktika. – 2011. – №6. Sapl. 2. – 64 p. (in Russian)
7. Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Ilyushchenko T.A., et al. Factors Determining Prognosis of Patients With Stable Ischemic Heart Disease (Results of a Five Years Prospective Study) // Kardiologia. – 2012. – Vol. 52. №1. – P.4-14. (in Russian)
8. Rebrova O. Statistical analysis of medical data: Application software package STATISTICA. – Moscow: Media-sphera, 2002. – 312 p. (in Russian)
9. Sumarokov A.B. New antiplatelet drugs. Part 2 // Ratsionalnaya terapiya v kardiologii. – 2011. – Vol. 7. №5. – P.637-643. (in Russian)

## Информация об авторах:

Усачева Елена Владимировна – доцент кафедры, к.м.н., 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, кафедра пропедевтики внутренних болезней ОмГМА, e-mail: [ElenaV.Usacheva@yandex.ru](mailto:ElenaV.Usacheva@yandex.ru); Бунова Светлана Сергеевна – заведующий кафедрой, доцент, д.м.н., e-mail: [ssbunova@mail.ru](mailto:ssbunova@mail.ru); Заворотная Наталья Леонидовна – ассистент кафедры, e-mail: [natali-8808@mail.ru](mailto:natali-8808@mail.ru); Бордадымова Светлана Сергеевна – врач клинической лабораторной диагностики, 644099, г. Омск, ул. Перелета, 7, клиническая лаборатория; Сукончик Анна Олеговна – соискатель кафедры, e-mail: [annet-doc@mail.ru](mailto:annet-doc@mail.ru); Замахина Ольга Владимировна – ассистент кафедры, e-mail: [ozamakhina@yandex.ru](mailto:ozamakhina@yandex.ru); Зуева Ирина Михайловна – заочный аспирант, e-mail: [uta.76@mail.ru](mailto:uta.76@mail.ru); Мажбич Сергей Михайлович – доцент кафедры, к.м.н., e-mail: [mazserge2003@mail.ru](mailto:mazserge2003@mail.ru)

## Information About the Authors:

Usachova Elena – Associate Professor, PhD, MD, 644099, Omsk, Lenina st., 12, Department of Propaedeutics Internal Medicine OMSA, e-mail: [ElenaV.Usacheva@yandex.ru](mailto:ElenaV.Usacheva@yandex.ru); Bunova Svetlana – Head of Department, Professor, PhD, MD, e-mail: [ssbunova@mail.ru](mailto:ssbunova@mail.ru); Zavorotnyaya Natalia L. – Assistant Professor, e-mail: [natali-8808@mail.ru](mailto:natali-8808@mail.ru); Bordadymova Svetlana – doctor of clinical laboratory diagnostics, 644099, Omsk, Pereleta st., 7, clinical laboratory; Sukonchik Anna O. – Competitor of the Department, e-mail: [annet-doc@mail.ru](mailto:annet-doc@mail.ru); Zamakhina Olga – Assistant Professor, e-mail: [ozamakhina@yandex.ru](mailto:ozamakhina@yandex.ru); Zuev Irina – post-graduate student, e-mail: [uta.76@mail.ru](mailto:uta.76@mail.ru); Mazhbich Sergei Mikhailovich – Associate Professor, Ph.D., e-mail: [mazserge2003@mail.ru](mailto:mazserge2003@mail.ru)

**ВОЗМОЖНОСТИ НЕИВАЗИВНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С***Дмитрий Юрьевич Константинов<sup>1</sup>, Елена Александровна Константинова<sup>1</sup>,  
Герман Владимирович Недугов<sup>2</sup>, Сергей Юрьевич Васильев<sup>1</sup>**(<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Г.П. Котельников, кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. А.А. Суздальцев; <sup>2</sup>Самарское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник – д.м.н., проф. А.П. Ардашкин)*

**Резюме.** Цель – разработать способ неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на основе ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Обследовано 124 пациента с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Диагноз верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических и молекулярно-биологических данных. Непосредственно измеряемые ультразвуковые параметры строения и гемодинамики печени и селезенки дополнены расчетными показателями: площадью предполагаемого сечения долей печени и селезенки, а также их соотношением. На основе дискриминантного анализа данных обследования 82 пациентов разработана аналитическая модель интервального оценивания степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с прогностической ценностью 95,2%. Сделан вывод о том, что УЗИ, выполненное на современной аппаратуре, включая доплерографию, позволяет определить степень фиброза печени, не прибегая к гистологической верификации.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, ультразвуковое исследование, фиброз, аналитическая модель степени фиброза, доплерография, селезенка, дискриминантный анализ.

**FEATURES OF NEIVAZIVNOGO LIVER FIBROSIS STAGING IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C***D.Yu. Konstantinov<sup>1</sup>, E.A. Konstantinova<sup>1</sup>, H.V. Nedugov<sup>2</sup>, S.Yu. Vasiljev<sup>1</sup>**(<sup>1</sup>Samara State Medical University; <sup>2</sup>Samara Regional Bureau of forensic medical examination, Russia)*

**Summary.** Goal is to develop a method of non-invasive determination of fibrosis of the liver in patients with chronic viral hepatitis C on the basis of ultrasound of the abdomen. Surveyed 124 patients with chronic viral hepatitis C. Diagnosis is verified on the basis of clinical, epidemiological, biochemical, serological and molecular biological data. Directly measured ultrasonic parameters of structure and hemodynamics of liver and spleen are supplemented with calculated indicators: area of cross section of liver and spleen, as well as their value. Based on discriminant analysis of survey data 82 patients developed an analytical model of interval estimation of the degree of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C predictive value of 95.2%. Concluded that an ultrasound performed on the modern equipment, including dopplerography, allows you to determine the degree of fibrosis of the liver without histological verification.

**Key words:** chronic hepatitis C, fibrosis, ultrasound.

Фиброз печени – основной патогенетический механизм повреждения печени при HCV-инфекции, прогрессирование которого нарушает функцию органа, приводит к развитию осложнений и смерти больного [2]. Оценка выраженности фиброза имеет большее значение для принятия решения о начале лечения, определения прогноза заболевания и наблюдения за развитием осложнений цирроза [1,5]. В настоящее время ни один из известных способов определения стадии фиброза не может считаться оптимальным. Несмотря на исключительно высокую ценность гистологического определения степени фиброза печени с помощью пункционной биопсии, этот метод обладает рядом существенных недостатков: инвазивный характер процедуры с потенциальным риском развития осложнений и сложность мониторинга [1,3,7]. Получившие в последние годы достаточно широкое распространение неинвазивные методы исследования: эластография печени, сыровоточные фибротесты – дороги, не входят в национальный стандарт обследования, их специфичность недостаточна [8]. Вместе с тем, совершенствование ультразвуковой диагностики: развитие компьютерных технологий улучшающих разрешающую способность сканеров, появление новых режимов сканирования и программ для обработки эхосигнала, повышают диагностические возможности ультразвукового исследования (УЗИ) [4,5,6].

Цель исследования: разработать способ неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на основе УЗИ органов брюшной полости.

**Материалы и методы**

Среди пациентов Самарского областного гепато-

логического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ за период 2005-2012 гг. была обследована группа амбулаторных и стационарных больных хроническим гепатитом С (ХГС) на разных стадиях процесса. Диагноз ХГС верифицирован по клинико-эпидемиологическим, биохимическим (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза), серологическим и молекулярно-биологическим (РНК HCV) данным. Всем пациентам проводилось УЗИ органов брюшной полости и, при отсутствии противопоказаний и согласия больного, пункционная биопсия печени. В отдельных случаях, для уточнения степени портальной гипертензии и характера сопутствующей патологии производилась фиброгастро-дуоденоскопия. Для УЗИ использовался сканер Toshiba 370A Power vision 6000 и два мультисигментных датчика (конвексный 3,0-6,0 МГц и линейный 6,0-11,0 МГц). Исследование параметров печеночной гемодинамики было выполнено в режиме триплексного сканирования. Коррекция угла инсонации была оптимальной во всех случаях. Линейный датчик применялся для дополнительной оценки состояния контура печени. Часть исследований проводилась на ультразвуковом сканере SONOACE X-8 с применением технологии Dynamic MR™, позволяющей представлять базовое двумерное изображение в реальном времени с оптимальной контрастностью, четкостью изображения, максимально улучшающей визуализацию контуров объектов и границы тканей с разной акустической плотностью с частотой от 2,5 до 5,0 МГц (в настоящее время обычно 3,5-4,2 МГц).

При УЗИ по ранговой шкале оценивали звукопроводимость печени (0 – не изменена, 1 – усилена, 2 – снижена); эхогенность печени (0 – не изменена, 1 – повышена, 2 – снижена) и перипортальный рисунок (не изменен –

Характеристики переменных дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с ХГС

Дискриминирующая переменная	Wilks' $\lambda$	Partial $\lambda$	F	p	Толерантность
Пол	0,104	0,852	4,068	0,010	0,665
Длина селезенки	0,111	0,800	5,818	0,001	0,017
Ширина селезенки	0,114	0,781	6,556	0,001	0,012
Сечение селезенки	0,113	0,784	6,420	0,001	0,005
Звукопроводимость печени	0,107	0,827	4,894	0,004	0,601
Эхогенность печени	0,100	0,887	2,961	0,038	0,687
Диаметр портальной вены	0,127	0,698	10,083	0,000	0,467
Перипортальный рисунок	0,149	0,595	15,909	0,000	0,261
Средняя скорость кровотока по портальной вене	0,178	0,499	23,412	0,000	0,517

0, деформирован – 1; подчеркнут: в воротах печени – 2, по периферии – 3, по всем полям – 4). Также регистрировали 16 количественных показателей (13 абсолютных и 3 относительных): косовертикальный размер правой доли печени, см; толщина правой доли печени, см; площадь сечения пр. доли, см<sup>2</sup>; краниокаудальный размер левой доли, см; толщина левой доли печени, см; площадь сечения левой доли, см<sup>2</sup>; длина селезенки, мм; толщина селезенки, мм; площадь сечения селезенки, мм<sup>2</sup>; диаметр воротной вены, мм; диаметр селезеночной вены, мм (на уровне ворот); диаметр брыжеечной вены, мм; скорость кровотока в воротной вене (см/с); соотношение площади сечения печени и селезенки; сечение правой доли печени к селезенке; сечение левой доли печени к селезенке.

Гистологическое исследование биоптатов, полученных при пункционной биопсии печени, проводилось после фиксации в 10% забуференном формалине и окрашивании гематоксилином и эозином. Информативным считался биоптат не менее 15 мм и содержащий не менее 3-4 портальных трактов. Степени выраженности фиброза на основании результатов гистологического исследования ткани печени, определялись по классификация METAVIR.

Полученные данные подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый его алгоритм с исключением дискриминирующих переменных, в качестве которых использовали все регистрировавшиеся ультразвуковые показатели, а также пол и возраст пациентов. Целью дискриминантного анализа являлось построение функций классификации, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих ту или иную степень фиброза печени. В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все переменные были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу диагностики степени фиброза. В качестве определяющего фактора для включения или исключения переменных из модели использовали значения соответствующих F-статистик. Помимо F-статистик каждой из переменных на каждом шаге алгоритма оценивали такие показатели, как  $\lambda$  дискриминантной модели в целом;  $\lambda$  каждой из переменных дискриминантной модели; частные статистики  $\lambda$  каждой из переменных модели; F-статистики дискриминантной модели в целом и толерантность каждой переменной дискриминантной модели. Математико-статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы STATISTICA 6.0.

Всего по указанной программе обследовали 124 пациента с ХГС. Результаты обследования 82 пациентов использовали для построения дискриминантной модели, а остальные данные, включавшие результаты обследования оставшихся 42 пациентов, – для тестирования точности дискриминации.

### Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что наиболее адекватной в аспекте определения степени фиброза печени является дискриминантная модель, включающая следующие дискриминирующие переменные: пол; длину, ширину и площадь сечения селезенки, звукопроводимость и эхогенность печени, диаметр воротной вены, характер перипортального рисунка и среднюю скорость портального кровотока. Указанная модель в целом являлась статистически значимой ( $\lambda = 0,887$ ;  $F = 9,819$ ,  $p < 0,00001$ ). Остальные оценки качества дискриминантной модели приведены в таблице 1.

Разработанная дискриминантная модель содержала 4 функции классификации стадий фиброза:

$$KF_0 = -5272,10 + 51,77x_1 + 103,79x_2 + 255,72x_3 - 2,33x_4 - 73,36x_5 - 37,83x_6 - 35,79x_7 - 59,89x_8 - 8,37x_9;$$

$$KF_1 = -5430,39 + 56,27x_1 + 105,43x_2 + 259,97x_3 - 2,37x_4 - 74,73x_5 - 37,71x_6 - 36,13x_7 - 64,64x_8 - 9,65x_9;$$

$$KF_2 = -5381,91 + 55,44x_1 + 104,72x_2 + 258,66x_3 - 2,35x_4 - 71,78x_5 - 34,36x_6 - 33,63x_7 - 69,12x_8 - 10,34x_9;$$

$$KF_3 = -5365,65 + 56,55x_1 + 104,50x_2 + 257,58x_3 - 2,34x_4 - 73,28x_5 - 33,20x_6 - 33,42x_7 - 70,44x_8 - 10,68x_9;$$

где  $KF_0$  – значение функции классификации нулевой стадии фиброза;  $KF_1$  – значение функции классификации первой стадии фиброза;  $KF_2$  – значение функции классификации второй стадии фиброза;  $KF_3$  – значение функции классификации третьей стадии фиброза;  $x_1$  – пол, баллы;  $x_2$  – длина селезенки, мм;  $x_3$  – ширина селезенки, мм;  $x_4$  – сечение селезенки, мм;  $x_5$  – звукопроводимость печени, баллы;  $x_6$  – эхогенность печени, баллы;  $x_7$  – диаметр воротной вены, мм;  $x_8$  – перипортальный рисунок, баллы;  $x_9$  – средняя скорость кровотока по портальной вене, см/с.

При этом искомая стадия фиброза печени соответствовала индексу функции классификации с наибольшим значением.

Практическое использование разработанного способа неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом целесообразно показать на следующих клинических примерах.

#### Пример 1.

У пациента мужского пола с ХГС при УЗИ органов брюшной полости определены следующие значения диагностических показателей: длина селезенки – 98 мм, ширина селезенки – 44 мм, сечение селезенки – 4312 мм, звукопроводимость печени – 0 баллов, эхогенность печени – 2 балла, диаметр воротной вены – 13,7 мм, перипортальный рисунок – 2 балла, средняя скорость кровотока по портальной вене – 14,4 см/с.

Отсюда значения функций классификации стадий фиброза равняются:

$$KF_0 = -5272,10 + 51,77 \cdot 1 + 103,79 \cdot 98 + 255,72 \cdot 44 - 2,33 \cdot 4312 - 73,36 \cdot 0 - 37,83 \cdot 2 - 35,79 \cdot 13,7 - 59,89 \cdot 2 - 8,37 \cdot 14,4 = 5345,04;$$

$$KF_1 = -5430,39 + 56,27 \cdot 1 + 105,43 \cdot 98 + 259,97 \cdot 44 - 2,37 \cdot 4312 - 74,73 \cdot 0 - 37,71 \cdot 2 - 36,13 \cdot 13,7 - 64,64 \cdot 2 - 9,65 \cdot 14,4 = 5347,33;$$

$$KF_2 = -5381,91 + 55,44 \cdot 1 + 104,72 \cdot 98 + 258,66 \cdot 44 - 2,35 \cdot 4312 - 71,78 \cdot 0 - 34,36 \cdot 2 - 33,63 \cdot 13,7 - 69,12 \cdot 2 - 10,34 \cdot 14,4 = 5350,17;$$

$$KF_3 = -5365,65 + 56,55 \cdot 1 + 104,50 \cdot 98 + 257,58 \cdot 44 - 2,34 \cdot 4312 - 73,28 \cdot 0 - 33,20 \cdot 2 - 33,42 \cdot 13,7 - 70,44 \cdot 2 - 10,68 \cdot 14,4 = 5348,32.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции  $KF_2 = 5350,17$  является наибольшим, то стадия фиброза печени у данного пациента равняется 2 баллам.

Стадия фиброза печени у этого пациента по данным морфологического исследования биоптата печени также равна 2 баллам.

#### Пример 2.

У пациента женского пола с ХГС при УЗИ органов брюшной полости определены следующие значения диагностических показателей: длина селезенки – 99 мм,



ширина селезенки – 35 мм, сечение селезенки – 3465 мм, звукопроводимость печени – 0 баллов, экзогенность печени – 1 балл, диаметр воротной вены – 12,1 мм, перипортальный рисунок – 0 баллов, средняя скорость кровотока по портальной вене – 24,7 см/с.

Отсюда значения функций классификации стадий фиброза равняются:

$$KF_0 = -5272,10 + 51,77 \cdot 0 + 103,79 \cdot 99 + 255,72 \cdot 35 - 2,33 \cdot 3465 - 73,36 \cdot 0 - 37,83 \cdot 1 - 35,79 \cdot 12,1 - 59,89 \cdot 0 - 8,37 \cdot 24,7 = 5198,66;$$

$$KF_1 = -5430,39 + 56,27 \cdot 0 + 105,43 \cdot 99 + 259,97 \cdot 35 - 2,37 \cdot 3465 - 74,73 \cdot 0 - 37,71 \cdot 1 - 36,13 \cdot 12,1 - 64,64 \cdot 0 - 9,65 \cdot 24,7 = 5187,80;$$

$$KF_2 = -5381,91 + 55,44 \cdot 0 + 104,72 \cdot 99 + 258,66 \cdot 35 - 2,35 \cdot 3465 - 71,78 \cdot 0 - 34,36 \cdot 1 - 33,63 \cdot 12,1 - 69,12 \cdot 0 - 10,34 \cdot 24,7 = 5185,27;$$

$$KF_3 = -5365,65 + 56,55 \cdot 0 + 104,50 \cdot 99 + 257,58 \cdot 35 - 2,34 \cdot 3465 - 73,28 \cdot 0 - 33,20 \cdot 1 - 33,42 \cdot 12,1 - 70,44 \cdot 0 - 10,68 \cdot 24,7 = 5179,29.$$

Поскольку среди вычисленных функций классификации значение функции  $KF_0 = 5198,66$  является наибольшим, то стадия фиброза печени у данного пациента составляет 0 баллов.

Стадия фиброза печени у этого пациента по данным морфологического исследования биоптата печени также равна 0 баллам.

В целях определения диагностической значимости разработанных классифицирующих функций было осуществлено тестирование точности неинвазивного определения стадии фиброза печени. Для этого у 42 пациентов с ХГС степень фиброза печени была определена двумя способами: тестируемым и с помощью гистологического исследования биоптата печени, послужившего «золотым стандартом». Результаты тестирования и итоговые точечные и интервальные оценки базовых показателей диагностической значимости приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2  
Результаты тестирования точности дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с ХГС

Неинвазивная оценка	Гистологическая стадия фиброза				Всего
	0	1	2	3	
0	6 (100%)	10 (62,5%)	1 (6,7%)	0 (0%)	17
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
2	0 (0%)	5 (31,3%)	13 (86,7%)	0 (0%)	18
3	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (6,7%)	5 (100%)	7
Итого	6 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	42

Таблица 3

Точечные и 95% двусторонние интервальные оценки показателей диагностической значимости дискриминантной модели неинвазивного определения степени фиброза печени у пациентов с ХГС

Показатель диагностической значимости	Гистологическая стадия фиброза			
	0	1	2	3
Чувствительность	0,607	-	0,595	0,549
	1,000	0	0,867	1,000
	-	0,171	0,983	-
Специфичность	0,519	0,891	0,642	0,818
	0,694	1,000	0,815	0,946
	0,837	-	0,942	0,993
Прогностическая ценность диагностики	0,142	-	0,465	0,290
	0,353	-	0,722	0,714
	0,617	-	0,903	0,963

Из таблицы 3 видно, что точечные оценки прогностической ценности диагностики различных стадий фиброза печени неодинаковы и относительно невелики (35,3-72,2%). Однако анализ остатков дискриминантной модели показал, что в 24 (57,1%) наблюдениях степень фиброза была определена безошибочно, в 16 (38,1%) случаях имело место отклонение прогнозных оценок от истинных величин фиброза печени не более, чем на одну стадию, направленное в сторону завышения (23,8%) или занижения (14,3%) степени фиброза. И только в двух (4,8%) случаях ошибки диагностики равнялись двум стадиям, при этом в одном случае имело место завышение, а в другом – занижение степени фиброза. Небольшая величина и симметричность возможных отклонений прогнозных оценок относительно нуля делает целесообразным практическое применение раз-

работанного способа неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с ХГС при условии формулирования итогового результата с указанием возможной ошибки диагностики, равной 1, а именно: прогнозная стадия фиброза  $\pm 1$ . При интервальном оценивании степени фиброза прогностическая ценность диагностики с 95% статистической надежностью находится в пределах 83,8-99,4% (точечная оценка – 95,2%).

Таким образом, УЗИ, выполненное на современной аппаратуре, позволяет определять степень фиброза печени у пациентов с ХГС, не прибегая к гистологической верификации с прогностической ценностью диагностики более 95%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А., Малов И.В., Плотникова Ю.К. Методы диагностики и лечения вирусных гепатитов: Пособие для врачей общей практики. – Изд. 2-е, испр. и доп. – Иркутск: РИО ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России, 2008.
2. Dienstag J.L. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P.152-5160.
3. Gebo K.A., Herlong H.F., Torbenson M.S., et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P.161-172.
4. Klibansky D.A., Mehta S.H., Curry M., et al. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease // J Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19. – P.184-193.
5. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., et al. Performance of the

aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P.726-736.

6. Saadeh S., Cammell G., Carey W.D., et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P.196-200.

7. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 8. – P.877-883.

8. Smith J.O., Sterling R.K. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30. – P.557-576.

## REFERENCES

1. Aitov K.A., Malov I.V., Plotnikova Y.K. Methods of diagnosis and treatment of viral hepatitis: A guide for general practitioners. – Irkutsk, 2008. (in Russian)
2. Dienstag J.L. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P.152-5160.
3. Gebo K.A., Herlong H.F., Torbenson M.S., et al. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P.161-172.
4. Klibansky D.A., Mehta S.H., Curry M., et al. Transient

elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease // J Viral Hepat. – 2012. – Vol. 19. – P.184-193.

5. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P.726-736.

6. Saadeh S., Cammell G., Carey W.D., et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. –

P.196-200.

7. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial // Clin Gastroenterol

Hepatology. – 2010. – Vol. 8. – P.877-883.

8. Smith J.O., Sterling R.K. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30. – P.557-576.

#### Информация об авторах:

Константинов Дмитрий Юрьевич – доцент кафедры, к.м.н., 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 2600639, e-mail: foges@rambler.ru; Константинова Елена Александровна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: a.konstanta@mail.ru; Недугов Герман Владимирович – заведующий судебно-гистологическим отделением, к.м.н., 443082 г. Самара, ул. Тухачевского 51, тел. (846) 2416637, e-mail: nedugovh@mail.ru; Васильев Сергей Юрьевич – ассистент кафедры, e-mail infect.samgmu@mail.ru

#### Information About the Authors:

Konstantinov Dmitry Y. – Associate Professor, PhD, MD, 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89, tel. (846) 2600639, e-mail: foges@rambler.ru; Konstantinova Elena – Assistant Professor, PhD, e-mail: a.konstanta@mail.ru; Nedugov German V. – Head of the department of forensic histological, PhD, MD, 443082 Samara, ul. Tukhachevsky 51, tel. (846) 2416637, e-mail: nedugovh@mail.ru; Sergey Vasiliev – Assistant Professor, e-mail infect.samgmu@mail.ru

© ГИРИВЕНКО А.И., НИЗОВ А.А. – 2013

УДК 616.1, 616.1/4

### ВАРИАбельность ритма сердца у больных острым коронарным синдромом в зависимости от проводимой терапии

Алексей Ильич Гиривенко, Алексей Александрович Низов

(Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ректор – д.м.н., проф. Р.Е. Калинин, кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии, зав. – д.м.н. А.А. Низов)

**Резюме.** Изучены показатели variability ритма сердца (BPC) у 67 больных острым коронарным синдромом (OKC) с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ и их изменения на фоне лечения. Показано наличие симпатикотонии по данным BPC вне зависимости от вида OKC, сохраняющаяся на фоне лечения не менее 14 дней. Выявлено исчезновение на фоне лечения корреляционной связи частоты сердечных сокращений, как признака симпатикотонии, и показателей BPC. Коэффициент корреляции Пирсона для Si у больных OKC с подъемом ST до тромболитической терапии составил 0,614, в 1 сутки 0,490 ( $p < 0,05$ ) и на 14 сутки 0,177 ( $p > 0,05$ ); у больных OKC без подъема ST в 1 сутки 0,848 ( $p < 0,05$ ) и на 14 сутки 0,342 ( $p > 0,05$ ).

**Ключевые слова:** variability ритма сердца, острый коронарный синдром, тромболитическая терапия.

### HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES ACCORDING TO TREATMENT

A.I. Girivenko, A.A. Nizov

(Ryazan State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, Russia)

**Summary.** Several indices of heart rate variability (HRV) and their changes according to treatment were studied in 67 patients with acute coronary syndrome (ACS) with and without ST elevation. The presence of sympathicotonia that lasts at least 14 days along with treatment is shown according to HRV data, regardless of the type of ACS. Correlation vanishing is revealed between the heart rate as a feature of sympathicotonia and the HRV indices. The value of Pearson correlation coefficient for Si in the patients with ACS with ST elevation was 0,614 before thrombolysis, 0,490 on the 1st day ( $p < 0,05$ ) and 0,177 ( $p > 0,05$ ) on the 14th day; in the patients with ACS without ST elevation it was 0,848 ( $p < 0,05$ ) on the first day and 0,342 ( $p > 0,05$ ) on the 14th day.

**Key words:** heart rate variability, acute coronary syndrome, thrombolytic therapy.

Понятие острого коронарного синдрома (OKC) включает в себя три заболевания: инфаркт миокарда с зубцом Q или без зубца Q и прогрессирующую стенокардию, в основе которых лежит нестабильная коронарная бляшка. OKC подразделяется в зависимости от положения сегмента ST на два вида: с подъемом сегмента ST ЭКГ и без подъема сегмента ST ЭКГ. Variability ритма сердца (BPC) – показатель, позволяющий оценить состояние автономной нервной системы, в частности, выявить гиперсимпатикотонию, с которой связывают прогноз при остром инфаркте миокарда [1,4,7,8,9]. По данным литературы, гиперсимпатикотония служит триггерным фактором повреждения атеросклеротической бляшки и коронарного тромбоза [5,6]. Между тем, сравнения показателей BPC у больных разными формами OKC представлены в литературе мало, а относительно влияния тромболитической терапии (ТЛТ) на BPC в первые дни инфаркта миокарда имеются противоречивые данные [3,4,5,6], что и определяет актуальность исследования.

Цель: изучить в динамике BPC у больных OKC и сопоставить с клинико-лабораторными данными, характеризующими течение болезни.

### Материалы и методы

Работа проводилась в терапевтическом отделении и отделении неотложной кардиологии Рязанской городской клинической больницы №11 (ГБУ РО ГКБ №11) с февраля по октябрь 2012 года. Под нашим наблюдением находились 67 больных различными формами OKC (46 мужчин и 21 женщина, средний возраст,  $57,7 \pm 5,7$  лет). Диагноз устанавливали согласно принятым в стране рекомендациям [5,6]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Поправок к исходному протоколу исследования не было. Все больные перед включением в исследование подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включали больных, имевших нарушения ритма (кроме единичных экстрасистол); с отеком легких или кардиогенным шоком при поступлении, а также лиц с тяжелой сопутствующей патологией (ХОБЛ 3-4 стадии, наличие хронической дыхательной или почечной недостаточности, злокачественных опухолей и т.д.), влияющей на показатели BPC.

Все больные получали стандартную комплексную терапию, включавшую  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, статины, ингибиторы АПФ, клопидогрель, аспирин и гепарин по общепринятым схемам.

ВРС оценивали методом кардиоинтервалометрии. Изучались следующие показатели: среднеквадратическое отклонение кардиоинтервалов (SDNN), вариационный размах (dX), амплитуда моды (АМо), стресс-индекс (Si), мощность спектра в диапазоне дыхательных движений ( $S_d$ ) и в «нулевой» точке ( $S_0$ ), отражающая суммарную мощность спектра. Кардиоинтервалометрия проводилась перед ТЛТ (у больных 1 группы), в первые сутки и через 14 дней. В качестве контроля ВРС обследованы 27 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами сравнения.

В зависимости от вида ОКС больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 26 больных ОКС с подъемом ST ЭКГ (19 мужчин и 7 женщин; средний возраст  $59,2 \pm 2,0$  лет), удовлетворявших следующим критериям включения: развитие болей не раньше 12 часов (от 2,5 до 10,5 часов, в среднем  $4,6 \pm 0,5$  часов) от начала болевого синдрома; подъем сегмента ST ЭКГ  $\geq 0,1$  mV как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей. Всем пациентам 1 группы проводилась ТЛТ препаратом алтеплаза согласно инструкции в дозе 100 мг по схеме «болюс+инфузия». Во 2 группу вошли 41 пациент (27 мужчин и 14 женщин, средний возраст  $56,2 \pm 9,5$  лет) с ОКС без подъема ST ЭКГ. Критериями включения в эту группу было учащение или усиление загрудинных болей не ранее 4 недель до поступления, отсутствие подъема ST на ЭКГ.

Исходом ОКС у 22 больных 1 группы стал Q-позитивный инфаркт миокарда, у 4 сформировался инфаркт миокарда без образования зубца Q. Передняя локализация инфаркта миокарда наблюдалась у 14 больных, нижняя – 12. У 11 больных инфаркт миокарда был повторный. У наблюдавшихся больных (всего у 12 человек) имелись различные нарушения ритма и проводимости: блокада правой ножки пучка Гиса – 3, переходящая полная атриовентрикулярная блокада – 2, единичная экстрасистолия – 7, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия – 1, фибрилляция желудочков с успешной реанимацией – 3 пациента. Острая аневризма левого желудочка сформировалась у 6 человек. Хроническая сердечная недостаточность I стадии выявлена у 9 больных, IIa стадии – у 17. Среди сопутствующих заболеваний выявлены: сахарный диабет – 5 больных, гипертоническая болезнь – 26 больных (из них 8 человек до поступления принимали антигипертензивные препараты и контролировали АД). Курение табака отмечено у 18 больных. Наследственная отягощенность по ИБС была выявлена у 24 больных. Индекс массы тела колебался от 19,5 до 39,1 (в среднем  $27,6 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>), причем у 7 больных – больше 30 кг/м<sup>2</sup>. Общий холестерин был  $5,4 \pm 0,3$  ммоль/л,  $\beta$ -липопротеиды  $61,9 \pm 4,8$  у.е., триглицериды  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л. Тропониновый тест положителен у 24 и отрицателен – у 2 больных.

Наибольший подъем сегмента ST ЭКГ при поступлении в изучаемой группе колебался от 2 до 11 мм, в среднем  $4,5 \pm 0,5$  мм. У 10 больных имелся подъем сегмента ST ЭКГ от 4,5 до 11 мм, у 16 – от 2 до 4 мм. При сонографии сердца у 22 больных зарегистрированы зоны гипо- и акинезий, соответствовавшие локализации изменений ЭКГ и только у 4-х не отмечено локальных нарушений сократимости миокарда. У всех обследованных больных увеличены размеры левого предсердия, не изменены – левого желудочка, фракция выброса составила в среднем  $48,8 \pm 1,5\%$ .

Клиническая симптоматика у больных 2 группы характеризовалась болевым приступом продолжительностью от 2-3 до 5-7 минут, купировавшемся при прекращении физической нагрузки либо после приема нитроглицерина. Боли возникали только при физической нагрузке у 32 больных, у 9 наблюдались приступы сте-

нокардии, не связанные с физической нагрузкой, а обусловленные эмоциональными переживаниями, подъемом артериального давления и другими обстоятельствами. Потребность в нитроглицерине колебалась от 2 до 20 таблеток в сутки (в среднем  $9 \pm 1,6$ ). Продолжительность ухудшения составила от 5 до 20 дней (в среднем  $11 \pm 3,1$  дней). У всех больных исходом ОКС стала стабильная стенокардия третьего функционального класса. Все больные 2 группы до обострения страдали стенокардией. Постоянно лекарственные препараты принимали 19 больных. Перенесли инфаркт миокарда 17 больных. У 1 больного в анамнезе имелся пароксизм фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь зарегистрирована у 25 больных, из них контролировали АД и регулярно принимали антигипертензивные препараты 10 больных. У 24 больных диагностирована I стадия и у 17 – IIa стадия хронической сердечной недостаточности. В анамнезе табакокурение выявлено у 25 больных, отягощенная наследственность – у 38. Индекс массы тела был от 18,7 до 36,2 (в среднем  $26,4 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>), больше 30 кг/м<sup>2</sup> – у 8 больных. Общий холестерин составил  $5,1 \pm 0,42$  ммоль/л,  $\beta$ -липопротеиды  $58,5 \pm 3,7$  у.е., триглицериды  $1,2 \pm 0,3$  ммоль/л. Отрицательный тропониновый тест отмечался у всех больных 2 группы.

На ЭКГ, снятой в покое, ни у одного больного не было значимых общепризнанных признаков ишемии [5]. При ультразвуковом исследовании сердца у 12 больных отмечались зоны гипо- и акинезий, соответствовавшие локализации перенесенного инфаркта миокарда. У всех обследованных больных выявлены увеличенные размеры левого предсердия, нормальные размеры левого желудочка, фракция выброса составила  $51,3 \pm 1,6\%$ .

Посредством специальной программы («ИСКИМ», производства ООО «Рамена», Россия) производили математический анализ кардиоритмограммы с вычислением искомых показателей. Статистическую обработку полученных результатов проводили посредством пакета Statistica 6,0 for Windows (StatSoft) методами непараметрической статистики с вычислением U-критерия Манна-Уитни и парного критерия Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи показателей вычисляли стандартные корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибочного суждения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Принята физиологическая интерпретация данных ВРС, согласно которой SDNN рассматривается как мера или показатель изменчивости кардиоритмограммы, отражающий, в первую очередь, выраженность синусовой аритмии [2]. Известно, что SDNN является независимым прогностическим показателем при инфаркте миокарда [1,4,7,8,9]. dX, АМо и Si рассматривались как показатели активности парасимпатической и симпатической частей автономной нервной системы [1,2,3,8,9].  $S_d$  и  $S_0$  рассматривались как характеристика активности подкорковых нервных центров, используя подход, интерпретирующий ВРС как результат воздействия сложно-организованной многоступенчатой системы регуляции сердечного ритма [2].

При сравнении с контролем в 1 и 2 группах во всех точках наблюдения имелись схожие изменения – снижение SDNN и dX, повышение АМо и Si. Эти показатели свидетельствуют о повышении влияний на ритм сердца симпатического отдела автономной нервной системы и централизации регуляции. В 1 группе у 23 больных наблюдалась гиперсимпатикотония, у 2 – вегетативное равновесие и еще у 2 – умеренное преобладание активности парасимпатического отдела автономной нервной системы. Во 2 группе преобладание симпатической части автономной нервной системы наблюдалось у 36 больных, парасимпатического – у 3 и вегетативное равновесие – у 2 больных. В динамике в 1 группе после ТЛТ на 1 и 14 сутки значимо снижалось SDNN, на 1 сутки повы-



Показатели ВРС (M±m)

Условия наблюдений	SDNN	dX	Amo	Si	S0	Sd
Контроль (n=27)	0,051±0,006	0,267±0,026	44,9±6,6	139,4±41,8	0,166±0,018	0,071±0,019
1 группа, до ТЛТ (n=26)	0,027±0,005*	0,127±0,061*	78,2±17,3*	350,1±130,8*	0,079±0,018	0,141±0,025
1 группа, 1 сутки (n=26)	0,023±0,006***	0,139±0,04*	73,0±6,9*	1052,5±544,9***	0,213±0,018**	0,058±0,005
1 группа, 14 сутки (n=26)	0,024±0,002***	0,092±0,007	67,5±3,1*	390,9±63,8*	0,138±0,009**	0,087±0,011
2 группа, 1 сутки (n=41)	0,021±0,007*	0,125±0,034*	64,7±9,7*	381,9±147,3*	0,178±0,015**	0,053±0,007
2 группа, 14 сутки (n=41)	0,025±0,007*	0,142±0,054*	65,7±7,8*	396,4±131,5*	0,159±0,017**	0,067±0,013

Примечания: \* p<0,05 в сравнении с контролем; \*\* p<0,05 в зависимости от дня исследования.

шался Si; с 1 до 14 суток наблюдения снизился S<sub>0</sub>. Таким образом, у больных ОКС с подъемом ST ЭКГ после ТЛТ сохраняется гиперсимпатикотония и централизация процессов регуляции сердечного ритма. Во 2 группе с

73,4±3,8 в минуту на 1 сутки до 63,0±1,6 в минуту на 14 сутки (p<0,05). У больных 2 группы ЧСС не снижалась: 65,9±2,8 в минуту на 1 сутки против 69,5±2,9 в минуту на 14 сутки (p>0,05). Корреляция между ЧСС и показателями ВРС представлена в таблице 2.

Таблица 2

Коэффициент корреляции между ЧСС и показателями ВРС

Условия наблюдений	SDNN	dX	Amo	Si	S <sub>0</sub>	Sd
1 группа, до ТЛТ	-0,499*	-0,483*	0,582*	0,614*	0,426*	-0,279
1 группа, 1 сутки	-0,034	-0,038	0,166	0,490*	0,474*	0,061
1 группа, 14 сутки	-0,019	-0,113	0,098	0,177	0,439	-0,403
2 группа, 1 сутки	-0,587*	-0,684*	0,161	0,848*	0,835*	-0,326
2 группа, 14 сутки	-0,066	0,329	0,132	0,342	0,166	-0,171

Примечание: \* p<0,05.

1 до 14 суток уменьшился S<sub>0</sub>, что говорит снижении активности подкорковых нервных центров. При сравнении 1 и 2 группы значимой разницы по изучаемым показателям не было. Подробно данные представлены в таблице 1.

Как видно из представленных выше данных, взаимосвязь ЧСС и показателей ВРС в динамике уменьшается или исчезает. По-видимому, у больных ОКС оценка ВРС дает возможность установить симпатикотонию, а ЧСС не характеризует состояние автономной нервной системы.

Таким образом, у больных острым коронарным синдромом по данным ВРС в 88,1% случаев (59 из 67) выявляется симпатикотония, сохраняющаяся в течение 14 дней независимо от вида терапии. В отличие от показателей ВРС, частота сердечных сокращений не отражает выраженность симпатикотонии у больных острым коронарным синдромом на фоне лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамкин Д.В., Явелов И.С., Грацианский Н.А. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлексорных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2004. – №9. – С.34-41.
2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – Т. 1. – С.54-64.
3. Барбараш О.Л., Сорокина М.В., Гуляева Е.Н. и др. Динамика вариабельности ритма сердца в процессе тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда // Вестник аритмологии. – 2001. – № 22. – С.41-43.
4. Лусов В.А., Евсиков Е.М., Машикова Ю.Н. и др. Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 3. – С.31-35.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сег-

- мента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №6. Прил. 1. – С.415-500.
6. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2006. – №8. Прил. 1. – С.411-440.
7. Солнышков С.К., Новожилков А.Е. Вариабельность ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда при наличии жизнеспособных сегментов в зоне поражения // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15. №2. – С.22-23.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – Vol. 93. №5. – P.1043-1065.
9. Kieger R.E., Stein P.K., Bigger J.T. Heart rate variability; measurement and clinical utility // Ann. Noninvasive. Electrocardiol. – 2005. – Vol. 10. №1. – P.88-101.

## REFERENCES

1. Abramkin D.V., Yavelov I.S., Graysinsky N.A. Comparison of various methods of assessment of heart rate variability including simple cardiovascular reflex tests as predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction // Kardiologiya. – 2004. – №9 – P.34-41. (in Russian)
2. Baevsky R.M. The analysis of heart rate variability: history and philosophy, theory and practice // Klinicheskaya informatika i telemedicina. – 2004. – №1 – P.54-64. (in Russian)
3. Barbash O.L., Sorokina M.V., Gulyaeva E.N., et al. The heart rate variability dynamics during thrombolysis in patients with acute myocardial infarction // Vestnik aritmologii. – 2001. – №22. – P.41-43. (in Russian)
4. Lusov V.A., Evsikov N.A., Gordeev I.G., et al. Heart rate variability dynamics in acute phase of myocardial infarction //

- Rossiiskii kardiologicheskii jurnal. – 2007. – №3. – P.31-35. (in Russian)
5. National guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG // Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. – 2007. – №6. Supl. 1. – P.415-500. (in Russian)
6. National guidelines for the treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation on the ECG // Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. – 2006. – №8. Supl. 1. – P.411-440. (in Russian)
7. Solnyshkov S.K., Novogilov A.E. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction with viable segments in the affected area // Vestnik Ivanovskoi medicinskoi akademii. – 2010. – Vol. 15. №2. – P.22-23. (in Russian)

8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93.

№5. – P.1043-1065.

9. Kieger R.E., Stein P.K., Bigger J.T. Heart rate variability; measurement and clinical utility // *Ann. Noninvasive. Electrocardiol.* – 2005. – Vol. 10. №1. – P.88-101.

#### Информация об авторах:

Гиривенко Алексей Ильич – ассистент кафедры, 390037, РФ, г. Рязань, ул. Новоселов 26/17; +7 (4912) 41-46-05; e-mail: giraly@yandex.ru; Низов Алексей Александрович – заведующий кафедрой, д.м.н., доцент

#### Information About the Authors:

Nizov Alexey – MD, PhD., Professor, Head of Department; Girivenko Alexey - Assistant of Professor, Ryazan State Medical University, 26/17, Novoselov Str., Ryazan, 390037, Russian Federation; +7 (4912) 41-46-05; e-mail: giraly@yandex.ru

© МАНЬКОВ А.В., ГОРБАЧЕВ В.И., ПЕТРОВА И.Л., БАТЕХА Н.Н., ЛЯХ Т.В., НЕУСТРОЕВА О.А., АЛЕКСЕЕВА Т.П., ПЕТРОВ С.И. – 2013  
УДК [616.833.53-002-031.63]-089.5-032:611.829

### КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДИСКОГЕННОГО ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО РАДИКУЛИТА, В УСЛОВИЯХ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

Александр Викторович Маньков<sup>1</sup>, Владимир Ильич Горбачев<sup>1</sup>, Ирина Леонидовна Петрова<sup>2</sup>, Нурия Нажиповна Батеха<sup>2</sup>, Татьяна Владимировна Лях<sup>2</sup>, Ольга Александровна Неустроева<sup>2</sup>, Татьяна Петровна Алексеева<sup>2</sup>, Сергей Иннокентьевич Петров<sup>2</sup>

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

В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачев; <sup>2</sup>Иркутская областная «Ордена Знак Почета» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, отделение анестезиологии-реанимации №5, зав. – И.Л. Петрова, отделение нейрохирургии, зав. – к.м.н. С.И. Петров)

**Резюме.** Исследование проведено у 220 пациентов, в возрасте от 17 до 68 лет (41,1±9,7), оперированных по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита: группа 1 (n=113) с использованием оригинального способа спинномозговой анестезии, группа 2 (n=107) – с использованием традиционной методики. В качестве местного анестетика использовались изобарический и гипербарический 0,5% раствор бупивакаина в дозе от 10 до 20 мг. Проведён клинко-экономический анализ данных способов анестезии по методике «затраты – эффективность». Полученные данные демонстрируют более высокий уровень клинической эффективности и безопасности оригинального способа: в группе 1 количество осложнений – 0%, неудач при проведении спинномозговой анестезии, связанных с недостаточной миорелаксацией – 1%, с неадекватным обезболиванием – 0%, в группе 2 – 1% (p<sub>F</sub>=0,23), 4% (p<sub>F</sub>=0,16) и 5% (p<sub>F</sub>=0,026) соответственно. При применении оптимизированного метода СМА уровень болевого синдрома во всех случаях не превышал 3-х баллов по визуально-аналоговой шкале, в отличие от группы больных, у которых СМА проводилась по традиционной методике, где выраженный болевой синдром с превышением 3-х баллов по визуально-аналоговой шкале был отмечен у 12% больных, (p<sub>F</sub>=0,0001). У шести больных этой группы в раннем послеоперационном периоде отмечалось образование подкожных гематом, что требовало разведения швов и их дренирования (p<sub>F</sub>=0,01). На фоне использования предложенного способа спинномозговой анестезии сократилось количество дней стационарного лечения на 2, что позволило снизить стоимость лечения больного.

**Ключевые слова:** спинномозговая анестезия, дискогенный пояснично-крестцовый радикулит, клинко-экономический анализ.

### CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS THE ANALYSIS OF TREATMENT OF PATIENTS OPERATED CONCERNING DISKOGENNY LUMBAR AND SACRAL RADICULITIS IN THE CONDITIONS OF SPINAL ANESTHESIA

A.V. Mankov<sup>1</sup>, V.I. Gorbachev<sup>1</sup>, I.L. Petrova<sup>2</sup>, N.N. Batecha<sup>2</sup>, T.V. Lyach<sup>2</sup>, O.A. Neustroeva<sup>2</sup>, T.P. Alekseeva<sup>2</sup>, S.I. Petrov<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Regional Hospital, Russia)

**Summary.** Research is conducted at 220 patients, aged from 17 till 68 years (41,1±9,7) operated concerning diskogeny lumbar and sacral radiculitis: group 1 (n=113) with use of an original way of spinal anesthesia, group 2 (n=107) – with use of a traditional technique. As local anesthetic isobaric and hyperbaric 0.5% solution bupivakains in a dose from 10 to 20 mg were used. The clinikoeconomical analysis of these ways of anesthesia by a technique “expenses – efficiency” is carried out. The obtained data show higher level of clinical efficiency and safety of an original way: in group 1 number of complications – 0%, failures when carrying out the spinal anesthesia, connected with an insufficient miorelaxation – 1%, with inadequate anesthesia – 0%, in group 2 – 1% (p<sub>F</sub>=0,23), 4% (p<sub>F</sub>=0,16) and 5% (p<sub>F</sub>=0,026) respectively. At application of the optimized SMA method level of a pain syndrome in all cases didn't exceed 3 points on a visual and analog scale, unlike group of patients at whom SMA was carried out by a traditional technique where the expressed pain syndrome with excess of 3 points on a visual and analog scale was noted at 12% of patients, (p<sub>F</sub>=0,0001). At six patients of this group in the early postoperative period formation of hypodermic hematomas that demanded cultivation of seams and their drainage (p<sub>F</sub>=0,01) was noted. Against use of the offered way of spinal anesthesia the number of days of hospitalization on 2 was reduced that allowed to reduce the cost of treatment of the patient.

**Key words:** spinal anesthesia, diskogeny lumbar and sacral radiculitis, clinikoeconomical analysis.

Ведущее место среди поражений периферической нервной системы занимает дискогенный пояснично-крестцовый радикулит (ДПКР) – один из синдромов остеохондроза позвоночника, оперативные вмешательства по поводу которого выполняются наиболее часто в плановой нейрохирургии. Традиционно используемые

различные методики общей анестезии при операциях по поводу ДПКР не всегда полноценно подавляют нейроэндокринный ответ организма на травму. Поэтому в настоящее время предпочтение отдается нейроаксиальной анестезии, и в частности спинномозговой анестезии (СМА).

Однако непредсказуемость, а порой и неуправляемость действия введенного местного анестетика (МА) в субарахноидальном пространстве приводит к различным осложнениям, и у многих анестезиологов вызывает негативизм к применению данного вида обезболивания. Недостаточное распространение МА по субарахноидальному пространству может вызвать развитие сенсорного блока ниже уровня  $L_1-L_{II}$ , что снижает эффективность СМА или во все делает невозможным проведение оперативного вмешательства под данным видом обезболивания и требует перехода к общей анестезии. Активное продвижение МА в краниальном направлении может вызвать развитие моторного блока выше  $Th_{VI}$ , что приводит к выраженным гемодинамическим сдвигам и нарушению функции дыхания вплоть до возникновения тотального спинального блока. Данные осложнения требуют немедленной медикаментозной коррекции и проведения адекватной инфузионной терапии, а в исключительных случаях даже проведение полного комплекса реанимационных мероприятий [5]. Это связано с тем, что на распространение МА в субарахноидальном пространстве влияет комплекс более чем из двадцати самых разнообразных факторов [4]. И в клинической практике, выбор оптимальной дозы МА для конкретного пациента может быть неоднозначным.

Возможно, осложнения анестезии могут сказываться и на качестве хирургического лечения, а также приводить к увеличению сроков пребывания пациентов в стационаре?

Нами разработан и внедрен в «клинику» новый способ проведения СМА при операциях по поводу ДПКР, позволяющий, в отличие от традиционной методики, сделать ее более управляемой и предсказуемой [2].

Цель работы: провести анализ сравнительной оценки клинической эффективности и безопасности, а также стоимости лечения пациентов, оперированных по поводу ДПКР при проведении СМА по традиционной методике и предложенному способу.

### Материалы и методы

Исследование проведено у 220 пациентов, в возрасте от 17 до 68 лет ( $41,1 \pm 9,7$ ), оперированных по поводу ДПКР (поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией, МКБ-10) в условиях СМА. Все пункции и операции выполнялись в горизонтальном положении пациента на боку. Интратекальное введение МА проводилось на уровне  $L_{II}-L_{III}$ . Уровень сенсорного блока оценивали по тесту «pin-prick» (при покалывании иглоочкой определяют уровень снижения чувствительности), а глубину моторного блока – по шкале Bromage (оценивая возможность

движений в суставах нижних конечностей). В качестве МА использовались 0,5% изобарический и гипербарический растворы бупивакаина в дозе 10 и 20 мг. Длительность операций варьировала от 20 до 260 мин. ( $67,4 \pm 4,07$ ). Сенсорная блокада в большинстве случаев соответствовала уровню  $Th_x-Th_{xI}$ . В процессе анестезии всем пациентам проводили ингаляцию кислорода ( $FiO_2 - 0,4$ ). Объем внутривенной инфузии до пункции составлял 800 мл физиологического раствора.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного института усовершенствования врачей (2005г.) и проведено в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Все пациенты оформляли информированное согласие. Группы больных были сформированы «слепым методом», рандомизированы. Возрастной и половой состав в группах пациентов существенных отличий не имел. Основной контингент составили больные трудоспособного возраста.

У 107 больных анестезия проводилась по традиционной методике (выполнялась пункция субарахноидального пространства и после получения ликвора вводилась рекомендуемая доза местного анестетика, после чего спинномозговая игла удалялась), а у 113 больных применялся новый способ СМА. В отличие от традиционного способа, после верификации субарахноидального пространства, получения ликвора и введения рекомендуемой дозы местного анестетика, спинномозговую иглу из субарахноидального пространства не удаляли, и к восьмой минуте оценивали верхний уровень развития сенсорного блока по тесту «pin-prick». Если граница анестезии достигла уровня  $L_1-Th_{XII}$ , то иглу удаляли. Если на восьмой минуте сенсорный блок оказывался выше  $Th_{VI}$  (симпатическая блокада еще выше), то его дальнейшее распространение в краниальном направлении блокировали выведением ликвора с частью МА через спинномозговую иглу в объеме 2-3 мл, что уменьшало его концентрацию в цереброспинальной жидкости и снижало дальнейшее распространение в краниальном направ-



\*При использовании гипербарического раствора бупивакаина положение пациента на боку во время пункции и введения МА должно быть противоположным стороне нахождения пациента во время проведения оперативного вмешательства.

Рис. 1. Способ проведения СМА.



лении. Если верхняя граница анестезии оказывалась ниже  $L_1$ , то дополнительно вводили половину уже введенной дозы и через 8 минут повторно оценивали уровень анестезии. Если сенсорная блокада достигла уровня  $L_1 - Th_{\text{ХД}}$  – иглу удаляли. Если граница анестезии по прежнему оказывалась ниже  $L_1$ , то дополнительно вводили половину минимально рекомендуемой дозы МА и иглу удаляли (рис. 1). Возможна поочередность введения изобарических и гипербарических форм МА, что позволяло добиться адекватной анестезии даже при низкой скорости распространения МА.

На сегодняшний день в мировой практике, в основном, используется 4 метода клинко-экономического анализа: «минимизации затрат»; «затраты – эффективность»; «затраты – полезность» и «затраты – выгода» [7].

Каждый из перечисленных методов базируется на различных критериях оценки и единицы измерения результатов различны. Мы использовали анализ «затраты – эффективность», который предполагает расчет затрат, приходящихся на единицу клинической эффективности [6].

В качестве эффективности лечения приняты пациенты, у которых не было хирургических и анестезиологических осложнений. Более приемлемой с экономической точки зрения является та схема, которая характеризуется меньшими затратами на единицу эффективности [1].

Стоимость лечения определяли по формуле:

$$C_{\text{леч}} = C_{\text{кд}} \times K_{\text{кд}}$$

где:  $C_{\text{леч}}$  – стоимость лечения,  $C_{\text{кд}}$  – стоимость одного койко-дня (в том числе медикаменты, питание, заработная плата, нахождение в стационаре, коммунальные услуги и т.д.) [1];  $K_{\text{кд}}$  – количество койко-дней проведенных одним больным в стационаре.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова. Определение значимости различий при нормальном распределении выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, данные приводились как среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами по частоте изучаемого признака использовали критерий Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  [3].

## Результаты и обсуждение

Из 107 больных, оперированных по поводу ДПКР в условиях СМА, проводимой по традиционной методике, у девяти отмечался недостаточный уровень анестезии, что потребовало применения другого вида обезболивания: у 4-х при явлениях недостаточной миорелаксации – эндотрахеальный наркоз (ЭТН) ( $p_F = 0,16$ ) и у пяти при недостаточном обезболивании – тотальной внутривенной анестезии ( $p_F = 0,026$ ), а у двух больных было отмечено развитие анестезии выше уровня  $Th_{\text{вр}}$ , что сопровождалось выраженной гипотонией и брадикардией и потребовало проведения экстренных мероприятий по их коррекции ( $p_F = 0,23$ ) (рис. 2).

При проведении спинномозговой анестезии по предлагаемому способу у 113 больных осложнений, связанных с развитием высокого или низкого уровня анестезии, не отмечено. В связи с недостаточной миорелаксацией лишь однократно выполнялся перевод на ЭТН. У 26 больных спинномозговая анестезия уже была адекватной при использовании минимальной дозы местного анестетика – 10 мг 0,5% гипербарического раствора гупивакаина.

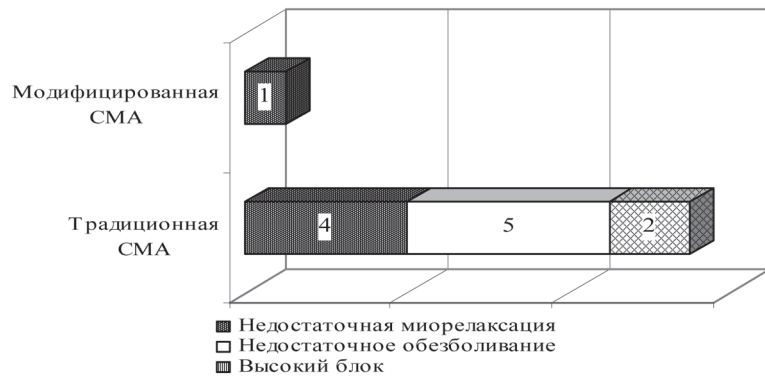


Рис. 2. Количество неудач и осложнений при проведении СМА.

На наш взгляд, дробное введение раствора МА приводит к постепенному нарастанию его концентрации и распространению в субарахноидальном пространстве, что сопровождается плавным развитием анестезии, позволяет достичь запланированного уровня блока и избежать осложнений, связанных с развитием низкого или высокого уровня анестезии.

При применении оптимизированного метода СМА уровень болевого синдрома во всех случаях ( $n=113$ ) не превышал 3-х баллов по визуально-аналоговой шкале, при этом было достаточно периодического использования препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (кетопрофена) в суточной дозировке 100–200 мг не более трех дней, хирургических осложнений отмечено не было. В группе больных, у которых СМА проводилась по традиционной методике, выраженный болевой синдром с превышением 3-х баллов по визуально-аналоговой шкале был отмечен в 13 (12,1%) случаях из 107, и это потребовало применения сочетания 10–20 мг промедола и 200 мг кетопрофена в сутки до пяти дней ( $p_F = 0,0001$ ). У шести больных этой группы в раннем послеоперационном периоде отмечалось образование подкожных гематом, что требовало разведения швов и их дренирования ( $p_F = 0,01$ ).

При использовании предложенного способа СМА у больных отмечалась более низкая интенсивность послеоперационного болевого синдрома, повысилось качество хирургического лечения, что привело к уменьшению проведения больным числа койко-дней в стационаре с 16 до 14, а соответственно и снижению стоимости лечения больного с ДПКР.

По данным ГБУЗ ИОКБ стоимость одного койко-дня больного с ДПКР в отделении нейрохирургии в 2012 году составила 1808 рублей. Соответственно стоимость лечения больного в стационаре при проведении СМА по традиционной методике составит 28928 рублей, а использование предложенного способа СМА позволяет снизить её до 25312 рублей. Экономия составляет 3616 рублей.

Таким образом, модернизированный способ спинномозговой анестезии позволяет добиться необходимого уровня сенсорной блокады, полной моторной блокады, стабильности гемодинамики и эффективного обезболивания при оперативных вмешательствах у больных с ДПКР. Развитие адекватной моторной блокады (III степени по шкале «Bromage») приводит к хорошей миорелаксации в области оперативного вмешательства, что не вызывает надрывов мышц разгибателей спины и образования гематом. Неэффективность проведения СМА, по всей видимости, может сказываться на качестве хирургического лечения, а также и на количестве койко-дней, проведенных больным в стационаре. Проведение СМА по предложенному способу позволяет эффективно и безопасно провести анестезиологическое пособие и снизить стоимость лечения больного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов В.А., Гиляревский С.Р. Экономическая оценка эффективности лечения (обзор литературы) // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 1997. – №2. – С.13-16.
2. Патент 2307675 Российская Федерация, МПК А 61 М 19/00(2006.01). Способ спинномозговой анестезии при дискогенных радикулитах / Маньков А.В., Горбачев В.И., Павлюк А.Л.; заявитель и патентообладатель А.В. Маньков – № 2006106005/14; заявл. 26.02.06; опубл. 10.10.07, Бюл. №28. – 2 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
4. Greene N.M. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space // *Anesth. and Analg.* – 1985. – Vol. 64. – P.715-730.
5. Pollard J.B. Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanisms and strategies for prevention // *Anesth. and Analg.* – 2001. – Vol. 1. – P.252-256.
6. Gabriel S.E. Economic evaluation using mathematical models: The case of misoprostol prophylaxis // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. №7. – P.1412-1414.
7. Mark D.B., Simons T.A. Fundamentals of economic analysis // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 137. №5. – P.38-40.

## REFERENCES

1. Orlov V.A., Gilyarevskii S.R. Economic evaluation of the effectiveness of treatment (literature review) // *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. – 1997. – №2. – P.13-16. (in Russian).
2. Pat. 2307675 Rossiiskaya Federatsiya, MPK A 61 M 19/00(2006.01). Method of spinal anesthesia with discogenic radiculitis / Man'kov A.V., Gorbachev V.I., Pavlyuk A.L.; zayavitel' i patentoobladatel' A.V. Man'kov – № 2006106005/14; zayavl. 26.02.06; opubl. 10.10.07, Byul. №28. – 2 p. (in Russian).
3. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. – Moscow: Media Sfera, 2002. – 312 p. (in Russian).
4. Greene N.M. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space // *Anesth. and Analg.* – 1985. – Vol. 64. – P.715-730.
5. Pollard J.B. Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanisms and strategies for prevention // *Anesth. and Analg.* – 2001. – Vol. 1. – P.252-256.
6. Gabriel S.E. Economic evaluation using mathematical models: The case of misoprostol prophylaxis // *J. Rheumatol.* – 1995. – Vol. 22. №7. – P.1412-1414.
7. Mark D.B., Simons T.A. Fundamentals of economic analysis // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 137. №5. – P.38-40.

### Информация об авторах:

Маньков Александр Викторович – доцент кафедры, к.м.н., 664079, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра анестезиологии и реаниматологии, e-mail: man-aleksandr@yandex.ru; Горбачев Владимир Ильич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Петрова Ирина Леонидовна – заведующая отделением, врач анестезиолог-реаниматолог; Батеха Нурия Нажиповна – врач анестезиолог-реаниматолог; Лях Татьяна Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог; Неустроева Ольга Александровна – врач анестезиолог-реаниматолог; Алексеева Татьяна Петровна – врач анестезиолог-реаниматолог; Петров Сергей Иннокентьевич – заведующий отделением, врач-нейрохирург, к.м.н.

### Information About the Authors:

Mankov Alexander – Associate Professor, PhD, MD, 664079, Irkutsk, 100, Jubilejnj community, Department of Anesthesiology and Intensive Care, e-mail: man-aleksandr@yandex.ru; Gorbachev Vladimir Ilyich – Head of Department, PhD, MD, professor; Petrova Irina L. – head of the department, anesthesiologist-resuscitator; Bateha Nuria Nazhipovna – anesthesiologist-resuscitator; Lyakh Tatyana – anesthesiologist-resuscitator; Neustroeva Olga – anesthesiologist-resuscitator; Tatiana Alexeeva P. – anesthesiologist-resuscitator; Petrov Sergey Innokentevich – chief of Department, neurosurgeon, PhD, MD

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© РОСТОВА Н.Б., ПОРСЕВА Н.Ю. – 2013  
УДК: 615.11:614.272

## ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ, ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СУЩЕСТВУЮЩАЯ ПРАКТИКА: МНЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ

*Наталья Борисовна Ростова, Наталья Юрьевна Порсева*  
(Пермская государственная фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н., проф. Т.Ф. Одегова,  
кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. А.В. Солонина)

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения мнения населения по организации отпуска лекарственных препаратов из аптечных организаций, которые показывают, что фармацевтические специалисты осуществляют отпуск лекарственных препаратов не в соответствии с действующими требованиями и мнение населения зачастую не соответствует требованиям регламентирующих документов по порядку отпуска лекарственных препаратов из аптечных организаций.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, аптечные организации, порядок отпуска лекарств.

## THE ORDER OF APPOINTMENT, PRESCRIBING AND DISPENSING THE DRUG. CURRENT PRACTICE: THE VIEW OF PEOPLE

*N.B. Rostova, N.Yu. Porseva*

(Perm State Pharmaceutical Academy, Russia)

**Summary.** The article presents the results of studying the opinions of the population on the organization of the holiday of medical products of pharmaceutical organizations, which show that pharmaceutical specialists carry out the dispensation of medicinal products not in compliance with current requirements and opinion the population often do not meet the requirements of regulating documents in order vacation medicines from pharmacies.

**Key words:** order dispensing of medicines.

Отпуск лекарственных препаратов (ЛП) из аптечных организаций многогранный процесс, подразумевающий участие трех сторон: врач-фармацевт-пациент. Процесс отпуска ЛП строго определен регламентирующими документами, однако анализ ведомственных нормативных правовых актов в сфере здравоохранения, регламентирующих порядок назначения, выписывания и отпуска ЛП для использования в медицинских целях позволил нам выявить несоответствия, противоречия и неточности, которые создают возможность разночтений при выполнении данных правил [1,2,3]. Изучение мнения фармацевтических работников позволило установить, что их информированность по вопросам регламентации порядка отпуска ЛП из аптечных организаций в ряде случаев противоречит требованиям действующих нормативных документов, а также то, что фармацевтические специалисты осуществляют отпуск ЛП в нарушении действующего законодательства [4].

Изучение реальной практики отпуска ЛП из аптечных организаций, подтверждает то, что пациенты могут получить ЛП, отпускаемые по рецепту врача в аптечной организации без рецепта. Для изучения информированности населения по вопросам, связанным с порядком отпуска ЛП из аптечных организаций, была разработана анкета, включающая в себя 25 вопросов, которая состоит из 3-х частей. Первая – вводная – представляет собой непосредственное обращение к респонденту. В ней указывается, кто проводит исследование, кратко говорится о целях и задачах исследования, подчеркивается важность мнения респондента, обязательно гарантируется анонимность ответов. Вводная часть – это настрой респондента, от которого во многом зависит качество заполнения анкеты. Во второй выясняются социально-демографические характеристики опрашиваемых: пол, возраст, социальный статус, состояние здоровья. Третья часть анкеты – основная, содержит вопросы, направленные на изучение информированности населения по вопросам отпуска ЛП из аптечных организаций. При проведении изучения было проанкетировано 100 респондентов.

По данным анкетирования большая часть населения составляют женщины 76%, и лишь 24% – мужчины. Наибольшее число опрошенных, а это 34%, составляют респонденты в возрасте от 30 до 40 лет, 20% – от 50 до 60 лет, по 14% опрошенного населения в возрасте от 20 до 30 лет и от 40 до 50. Участниками анкетирования оказались разные слои населения (рабочий (46%), пенсионер (28%), служащий (10%), домохозяйка (8%), студент/учащийся (8%). Изучение состояния здоровья показало, что 44% опрошенных респондентов считают себя не совсем здоровыми, 30% – больными, и лишь 26% – здоровыми. При этом большая часть опрошенных респондентов (56%) занимаются самолечением, и лишь 44% при возникновении проблемы здоровья обращаются к врачу.

Данные анкетирования по вопросам приобретения ЛП, показали, что 58% опрошенных респондентов приобретают ЛП по назначению врача, 28% – по совету провизора, 14% – по собственной инициативе. Анализ ответов на вопрос «Возникают ли ситуации, при которых Вы самостоятельно принимаете решение о приобретении ЛП в аптеке?» показал, что 66% опрошенных респондентов ответило положительно, и лишь 34% опрошенных ответили, что самостоятельно не принимают такого решения.

На вопрос «Всегда ли при назначении ЛП врач выписывает Вам рецепт?» 62% опрошенных респондентов ответили, что не всегда при назначении ЛП врач выписывает рецепт, и лишь 38% ответили положительно. На вопрос «Что чаще всего выписывает врач для получения рецептурного ЛП?» 56% опрошенных респондентов утверждают, что это список ЛП, назначенных врачом, без оформления рецепта, и лишь по ответам 44% опрошенных врач всегда выписывается ЛП на рецептурном бланке.

Данные анкетирования показали, что самостоятельно ориентироваться в современном ассортименте аптеки могут 26% опрошенных респондентов, а 74% – не имеют ни какого представления об ассортименте ЛП, из них 38% нуждаются в консультации провизора, 32% – в консультации врача и 4% – в консультации знакомых.

На вопрос «Возникают ли у Вас ситуации, при которых Вам приходилось приобрести рецептурный ЛП без рецепта?» 52% опрошенных респондентов ответили отрицательно, а 48% – положительно. По данным анкетирования с инструкцией по медицинскому применению ЛП перед его применением знакомятся: 74% опрошенных респондентов всегда, 24% – иногда, для интереса, и лишь 2% – обычно не знакомятся. По мнению 74% опрошенных респондентов работники аптеки не всегда, отпуская ЛП, сопровождают отпуск необходимой для пациента информацией, 26% – ответили положительно на данный вопрос.

На вопрос «Необходима ли Вам дополнительная информация для применения ЛП кроме той, что указана в аннотации?» 52% опрошенных респондентов ответили положительно, а 48% опрошенных считают информацию в инструкции для медицинского применения достаточной. Изучение мнения опрошенных респондентов о важности дополнительной информации в инструкции по медицинскому применению показало, что в целях правильного использования для пациентов важны следующие аспекты: правила приема (92%), совместимость с пищей (86%), время приема (84%), совместимость с другими ЛС (48%), правила хранения (44%) и пр.

По результатам анкетирования большая часть опрошенных респондентов соблюдают инструкцию по применению и рекомендации врача (94%), но 6% опрошенных не придерживаются правил, регламентированных в инструкции по медицинскому применению. 100% опрошенных респондентов утверждают, что им не отпускают ЛП по неправильно выписанному рецепту, и при возникновении таких ситуаций специалисты в аптеке требуют дооформления рецепта по действующим правилам.

По данным анкетирования, у 78% опрошенных возникают ситуации, при которых, для получения требуемого (необходимого) количества ЛП из аптеки необходимо нарушение вторичной заводской упаковки, а 22% не сталкивались с такими ситуациями. Анализ ответов населения на нарушение вторичной заводской упаковки ЛП, показал следующие результаты: 58% опрошенных респондентов утверждают, что ЛП должен отпускаться в аптечной упаковке; 12% с указанием наименования, заводской серии, срока годности препарата, серии и даты по лабораторно-фасовочному журналу; 30% с предоставлением пациенту другой необходимой информации (инструкция, листок-вкладыш и т.д.). Изучение знаний об особенностях правил отпуска отдельных ЛП из аптеки, показал, что: 40% опрошенных респондентов, считают, что некоторые ЛП отпускаются только при наличии рецепта, 26% респондентов считают, что на отдельные ЛП регламентируется норма отпуска, лишь 16% – опрошенных знают, что рецепты на некоторые ЛП остаются в аптеке на хранение.

Данное анкетирование показало, что в случае, если в рецепте врач выписал ЛП с дозировкой, отличной от дозировки ЛП, имеющегося в аптеке, то фармацевтические работники отпускают им ЛП следующим образом: мнение 52% опрошенных – ЛП не отпускают из аптеки; 28% – полагают, что фармацевтические работники отпускают ЛП с меньшей дозировкой, 10% – думают, что отпускают ЛП с большей дозировкой; 10% думают, что фармацевтические работники могут отпустить ЛП как с меньшей и с большей дозировкой ЛП. Только 38% респондентов считают, что отпуская ЛП с дозировкой, отличной от дозировки препарата, имеющегося в аптеке, фармацевтические работники должны предупредить пациента об изменении разовой дозы приема.



Проведенный анализ показал, что:

– больше половины опрошенных (56%) занимаются самолечением; при этом лишь 26% населения самостоятельно ориентируется в современном ассортименте ЛП, получая информацию о ЛП через справочники, журналы, интернет и др. источники;

– у большей части населения возникают ситуации, при которых необходимо самостоятельно принимать решение о приобретении ЛП (66%), при этом 38% респондентов отметили, что нуждаются в консультации фармацевтического работника;

– при необходимости выбора ЛП больше половины опрошенных доверяют мнению фармацевтического работника, и лишь 34% мнению врача, 10% на собственное мнение и 4% на советы друзей;

– три четверти опрошенных (74%) отмечают, что фармацевтический работник не всегда сопровождает отпуск ЛП

необходимой профессиональной информацией о ЛП, а с инструкцией по медицинскому применению перед применением ЛП знакомятся лишь 24% опрошенных респондентов;

– большая часть опрошенных респондентов отмечает, что соблюдают инструкцию по медицинскому применению и рекомендации врача, однако отмечают важность наличия дополнительной информации по следующим аспектам: правила приема (92%); совместимость с пищей (86%); время приема (84%); совместимость с другими ЛС (48%) и др.;

– население не имеет четкого представления о правилах отпуска ЛП, как в случае нарушения вторичной заводской упаковки, так и в случае отпуска ЛП в дозировке отличной от прописанной в рецепте.

Полученные результаты показывают, что мнение населения по организации отпуска ЛП не соответствует зачастую требованиям регламентирующих документов по изучаемому вопросу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 №110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

2. Приказ Минздравсоцразвития России от 14.12.2005 №785 «О порядке отпуска лекарственных средств».

3. Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов.

Существующая регламентация: много вопросов без ответов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №2. – С.75-78.

4. Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение фармацевтических работников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №4. – С.93-95.

## REFERENCES

1. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 12.02.2007 №110 «O poriyadke naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh sredstv, izdeliy meditsinskogo naznacheniya i spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya». (in Russian).

2. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 14.12.2005 №785 «O poriyadke otpuska lekarstvennykh sredstv». (in Russian).

3. Rostova N., Porseva N. The order of prescription, and release

of the drugs. The present regulation: many questions without answers // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №2. – P.75-78. (in Russian).

4. Rostova N., Porseva N. The order of appointment, prescribing and dispensing the drug. Current practice: the view of pharmaceutical workers // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – №4. – P.93-95. (in Russian).

### Информация об авторах:

Ростова Наталья Борисовна – профессор кафедры, д.ф.н., 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России, тел. (342) 2333139, e-mail: N-Rostova@mail.ru; Порсева Наталья Юрьевна – доцент кафедры, к.ф.н., e-mail: p9124909966@yandex.ru

### Information About the Authors:

Rostova Natalia – Professor, Ph.D., 614990, Perm, Polevaia st., 2, Tel. (342) 2333139, e-mail: N-Rostova@mail.ru; Porseva Natalia – Associate Professor, Ph.D., e-mail: p9124909966@yandex.ru

© ЗУКОВ Р.А., ДЫХНО Ю.А., КОЗЛОВ В.В. – 2013  
УДК 616.61-006(571.51-21КРАСНОЯРСК)+(571.51)

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПОЧКИ В Г. КРАСНОЯРСКЕ И КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Руслан Александрович Зуков, Юрий Александрович Дыхно, Василий Владимирович Козлов  
(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Дыхно, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы, зав. – д.м.н., доц. А.В. Шульмин)

**Резюме.** В статье дана сравнительная характеристика заболеваемости раком почки населения г. Красноярск и Красноярского края в 2003-2011 гг. Выявлены основные тенденции динамики заболеваемости раком почки: более выраженный рост заболеваемости в районах края, существенный прирост заболеваемости среди женского населения; увеличение количества случаев выявления рака почки в 2007-2011 гг. в трудоспособном возрасте.

**Ключевые слова:** рак почки, заболеваемость, г. Красноярск, Красноярский край.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF KIDNEY CANCER INCIDENCE IN KRASNOYARSK AND IN KRASNOYARSK TERRITORY

R.A. Zukov, Yu.A. Dykhno, V.V. Kozlov  
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** The comparative analysis of kidney cancer incidence in population of Krasnoyarsk and Krasnoyarsk territory in 2003-2011 is provided in the article. The basic trends of kidney cancer incidence are found out: a more significant increase

of incidence in districts of the region, an appreciable increase of cases among the female population, an increase in the number of cases of diagnosed kidney cancer in 2007-2011 in working population.

**Key words:** kidney cancer, incidence, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk territory.

Ежегодно в мире диагностируется более 270 тыс. новых случаев рака почки и около 116 тыс. случаев смерти от данного заболевания [5]. Прирост заболеваемости раком почки составляет 2-3% в десятилетие и отмечается в ряде стран Европы, Азии и США [6,7,8]. Наибольшее число случаев рака почки в мире регистрируется в возрасте 50-70 лет. Мужчины в 2-3 раза чаще страдают данным заболеванием, чем женщины и чернокожее население [4,9].

В России в 2010 году выявлено 18 743 больных раком почки, что составило 3,6% всех онкозаболеваний. По динамике прироста заболеваемости за 10 лет рак почки у обоих полов занимает второе место после злокачественных новообразований головного мозга и других отделов нервной системы (прирост по «грубому» показателю – 40,85%, прирост стандартизированных показателей – 31,44%). Неблагополучная эпидемиологическая обстановка по данному заболеванию сложилась в ряде субъектов Российской Федерации, в том числе и в Красноярском крае. Так, среди 12 территорий Сибирского Федерального округа, Красноярский край по показателям заболеваемости раком почки находится на восьмом месте, а по смертности – на первом [2].

Учитывая вышесказанное, понятна актуальность регионального эпидемиологического исследования для совершенствования организации онкологической помощи населению.

Цель исследования: изучение особенностей распространения рака почки в Красноярском крае за период 2003-2011 гг.

#### Материалы и методы

Информационной основой для настоящей работы послужил онкологический регистр КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» (КККОД), который включает данные по впервые выявленным онкологическими больным за последние десять лет, с учетом возраста, пола, стадии заболевания и непосредственной локализации процесса и служит источником для формирования отчетных форм №7 и №35. Регистр сформирован в КККОД на основе первичной медицинской документации («Медицинская карта амбулаторного больного» (форма № 025/У), «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования» (ф. № 090/У), «Талон дополнений к контрольной карте диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием» (ф. № 030-6/ТД), «Медицинская карта стационарного больного» (ф. № 003/У), «Выписка из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием» (ф. № 027-1/У)).

В качестве источника информации о численности и половозрастной структуре населения использовались данные Территориального органа государственной статистики по Красноярскому краю.

Для выравнивания динамических рядов, построенных при изучении заболеваемости раком почки, использовался расчет групповых средних за 2 периода (2003-2006 гг. и 2007-2011 гг.) и метод скользящих средних.

Для анализа динамики показателей заболеваемости про-

изводили оценку линейных и полиномиальных уравнений тренда, с расчетом коэффициентов аппроксимации  $R^2$ .

Описательная статистика представлена в виде относительных коэффициентов. Использовались интенсивные общие и повозрастные показатели заболеваемости раком почки, рассчитанные на 100 000 населения соответствующего возраста и пола. Изучались данные по краевому центру и остальной территории Красноярского края. В качестве коэффициентов точности исследуемых показателей использовались их стандартные ошибки [1,3]. Для сравнения уровней заболеваемости населения города и края производился расчет «грубого» и стандартизованного показателей, что было обусловлено различиями возрастной структуры населения г. Красноярска и Красноярского края. Для г. Красноярска характерно более молодое население по сравнению с районами края. За исследуемый период произошло изменение структуры населения края в сторону дальнейшего постарения населения. Так, если в 2003 г. наибольшие различия в структуре населения между городом и краем приходились на возрастные группы 40-44 и 45-49 лет, то в 2011 г. – на 55-54 и 55-59 лет. В расчетах использовался прямой метод стандартизации на основе европейского стандарта численности населения.

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа Microsoft Office Excel 2010.

#### Результаты и обсуждение

За период 2003-2011 гг. отмечается рост заболеваемости раком почки в Красноярском крае. В 2003 году заболеваемость раком почки среди населения Красноярского края вместе с краевым центром составляла  $10,6 \pm 0,7$  случаев на 100 000 населения. За анализируемый период данный показатель вырос на 32,0%, составив в 2011 году  $14,0 \pm 0,8$  на 100 000 жителей края.

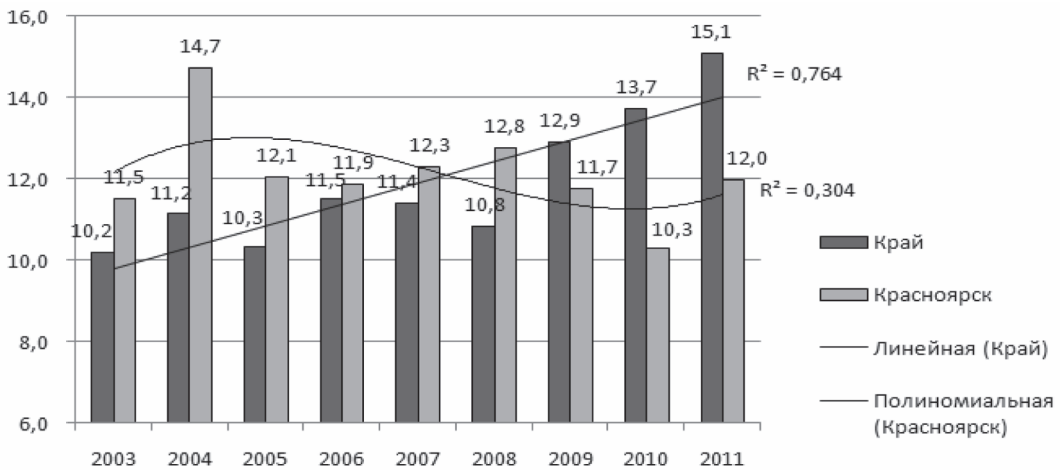


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком почки среди населения г. Красноярска и остальной территории Красноярского края 2003-2011 гг. (на 100 000 населения).

Прослеживаются различия в динамике заболеваемости раком почки среди жителей города Красноярска и остального населения края (рис 1).

Среди жителей районов края отмечается устойчивая линейная тенденция к росту заболеваемости раком почки за исследуемый период – с  $10,2 \pm 0,9$  до  $15,1 \pm 0,9$  на 100 000 жителей ( $R_2=0,764$ ). Прирост «грубого» показателя составил 48,0%.

Заболеваемость раком почки населения г. Красноярска характеризуется отсутствием четко выраженной тенденции в динамике показателя, что подтверждает полиномиальное третьей степени уравнение тренда, объясняющее вариацию исходных данных только на 30,4%. При этом прирост заболеваемости относительно исходного уровня составил 4,3%.

В г. Красноярске отмечаются выраженные колебания показателей заболеваемости в их динамике как у мужчин, так и у женщин. При этом линейный тренд с 2006 г. указывает

на снижение заболеваемости среди мужчин ( $R_2=0,700$ ). Заболеваемость среди женщин характеризуется отсутствием каких-либо устойчивых тенденций.

Изменения стандартизованного показателя заболеваемости раком почки в г. Красноярске и Красноярском крае за исследуемый период менее выражены. Прирост стандартизованного показателя в районах края составил 27,5% (с 10,9 до 13,9 на 100 000 населения) ( $R_2=0,682$ ), в г. Красноярске в 2011 г. отмечен тот же уровень стандартизованного показателя, что и в 2003 г (12,3 на 100 000 населения).

В районах края наблюдается рост показателей заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин. Среди мужского населения Красноярского края заболеваемость раком почки за исследуемый период по «грубому» показателю увеличилась на 45,6% – с 11,4 до 16,6 случаев на 100 000 мужчин. По стандартизованному показателю прирост составил 20,1% – с 13,9 до 16,7 на 100 000 мужского населения. При этом в 2011 году отмечен второй пик заболеваемости после 2006 г, когда ее уровень составлял 16,1 случая на 100 000 мужчин по «грубому» показателю и 18,2 на 100 000 населения мужского пола по стандартизованному показателю.

Среди женщин Красноярского края с 2003 г. заболеваемость раком почки выросла на 53,3% по «грубому» и на 36,8% по стандартизованному показателю, а 5-летний прирост заболеваемости с 2006 г. составил соответственно 89% и 83%. При этом уровень показателя в течение 5 последних лет в каждом году превышал уровень предыдущего года, что указывает на устойчивую тенденцию (для тренда с 2006 г. коэффициент аппроксимации  $R^2$  составил 0,971). Уровень показателя в 2011 г. был наибольшим за весь анализируемый период и достиг по «грубой» оценке 13,8 случаев на 100 000 женского населения, а по стандартизованной 11,9 на 100 000 женщин. При этом отмечается тенденция сокращения разрыва в уровне заболеваемости между мужчинами и женщинами, в 2011 г. он был наименьшим за весь период наблюдения (в 1,2 раза при сравнении «грубых» и в 1,4 при сравнении стандартизованных показателей).

Следует отметить, что отличия динамики и уровня стандартизованных показателей заболеваемости раком почки отражают более молодую структуру мужского населения Красноярского края по сравнению с женским.

Используя расчет средних уровней заболеваемости за периоды 2003-2006 гг. и 2007-2011 гг., нами проведен анализ по возрастных данных о распространенности рака почки среди мужчин и женщин Красноярского края.

Повозрастные данные о распространенности рака почки среди мужчин и женщин г. Красноярска представлены в таблице 1.

Среди мужского населения г. Красноярска обращает на себя внимание снижение заболеваемости раком почки в 2007-2011 гг. почти во всех возрастных группах, кроме возрастов 45-49 лет и 60-64 года. Причем в возрастной группе 45-49 лет прирост был довольно ощутимым и составил 36,5%. В целом среди всех возрастов отмечается в 2007-2011 гг. снижение заболеваемости на 8,9%. Наибольший по возрастной уровень заболеваемости в 2003-2006 гг. был характерен для возрастной группы 70-74 года. В 2007-2011 гг. в этой возрастной группе произошло ощутимое снижение заболеваемости на 43,7%, и пик по возрастной заболеваемости сместился в старческий возраст 75 лет и старше.

Таблица 1

Средняя по возрастной заболеваемость раком почки населения г. Красноярска в периоды 2003-2006 гг. и 2007-2011 гг. (на 100 000 населения)

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины	
	2003-2006	2007-2011	2003-2006	2007-2011
30-34	2,2±1,2	1,5±0,9	3,3±1,5	2,7±1,1
35-39	6,8±2,4	5,3±1,8	1,6±1,1	5,4±1,7
40-44	11,8±3,0	9,1±2,5	4,7±1,8	2,5±1,3
45-49	16,5±3,7	22,5±3,8	9,9±2,5	9,5±2,2
50-54	38,2±6,0	31,1±4,7	20,4±3,8	17,9±3,1
55-59	57,0±8,6	49,2±6,5	19,0±4,1	24,7±3,8
60-64	59,0±11,2	63,9±9,2	26,8±5,9	31,9±5,0
65-69	70,8±10,5	66,0±11,0	32,1±5,4	29,4±5,4
70-74	100,2±18,0	56,4±10,1	43,7±8,3	34,3±5,6
75 лет и старше	81,0±15,9	70,3±12,2	29,7±5,4	19,7±3,7
Все возраста	16,0±1,0	14,6±0,8	9,7±0,7	9,5±0,6

Среди женщин г. Красноярска наиболее высокая по возрастной заболеваемость в обоих исследуемых периодах пришла на возрастную группу 70-74 года. Следует отметить выраженный рост заболеваемости женского населения в возрастной группе 35-39 (в 3,4 раза) лет и, менее существенный, в группах 55-59 лет (на 29,7%) и 60-64 года (на 18,8%) на фоне снижения уровня показателя в остальных группах и уменьшения заболеваемости среди всех возрастов на 1,7%.

Устойчивый рост заболеваемости среди женщин г. Красноярска в возрасте 35-39 лет был настолько серьезным, что обеспечил прирост данного показателя по итогам периода наблюдения для обоих полов, даже учитывая снижение заболеваемости в данной возрастной группе среди мужчин (рис. 2).

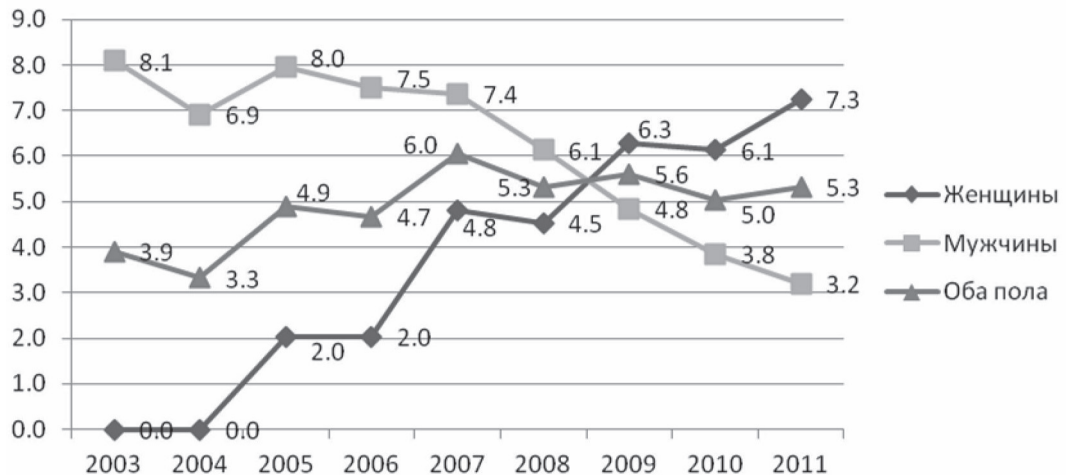


Рис. 2. Динамика заболеваемости раком почки среди населения г. Красноярска в возрастной группе 35-39 лет за период 2003-2011 гг. (на 100 000 населения; метод скользящих средних).

Рост заболеваемости в возрастной группе 35-39 лет среди женщин г. Красноярска привел к тому, что в 2007-2011 гг. превышение по возрастных уровней заболеваемости среди мужчин по сравнению с аналогичными среди женщин начинается только с возрастной группы 40-44 года (табл. 2).

В 2003-2006 гг. уровень показателя по возрастной заболеваемости среди мужчин максимально превышал аналогичный среди женщин в возрастной группе 35-39 лет – в 4,3 раз и в группе старше 55-59 лет – в 3 раза. В период 2007-2011 гг. заболеваемость среди мужчин была выше, чем среди женщин наиболее существенно в возрастных группах 75-79 лет – в 3,6 раз и в 45-49 лет – в 2,4 раза.

Также нами был проведен анализ по возрастных показателей заболеваемости раком почки среди мужчин и женщин городов и районов Красноярского края (табл. 2).

Среди мужчин, проживающих в городах и районах Красноярского края в 2007-2011 гг., отмечался рост заболеваемости в целом на 12,5%. При этом в ряде возрастных групп происходило снижение показателя, но в отдельных возрастных группах увеличение заболеваемости было весьма существенным. Так, в возрасте 40-44 года – на 50,6%, в 45-49 лет – на 41,7%, в возрасте 60-64 года – в 2,2 раза. В группе 30-34 года в 2003-2007 гг. не было отмечено ни одного случая за-



Таблица 2  
Средняя повозрастная заболеваемость раком почки населения Красноярского края (без г. Красноярска) в периоды 2003-2006 гг. и 2007-2011 гг. (на 100 000 населения)

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины	
	2003-2006	2007-2011	2003-2006	2007-2011
30-34	-	2,1±0,8	0,4±0,4	1,9±0,7
35-39	3,4±1,1	3,3±1,0	3,0±1,1	2,4±0,8
40-44	6,5±1,4	9,8±1,8	3,0±1,0	6,3±1,4
45-49	14,9±2,1	21,1±2,4	8,0±1,5	8,7±1,4
50-54	35,4±3,4	31,0±2,9	16,7±2,2	20,1±2,1
55-59	53,9±5,4	43,6±3,7	20,3±3,0	21,8±2,4
60-64	31,5±7,0	68,4±6,4	24,3±3,9	41,8±4,2
65-69	57,9±6,6	51,9±6,8	30,6±3,9	28,8±4,0
70-74	59,2±8,4	73,9±8,2	28,5±4,3	31,2±3,9
75 лет и старше	65,2±8,9	38,2±5,8	19,4±2,9	23,1±2,7
Все возраста	13,4±0,6	15,1±0,6	8,4±0,4	10,6±0,5

болеваемости раком почки, а в 2007-2011 гг. заболеваемость в среднем составила  $2,1 \pm 0,84^{0/0000}$ .

Среди женщин был отмечен рост заболеваемости во всех возрастных группах, за исключением 35-39 и 65-69 лет. Наиболее существенным прирост показателя был в возрастах 30-34 года – в 5,4 раз, 40-44 года – в 2,1 раз и 60-64 года – на 71,3%. Во всех возрастных группах в целом заболеваемость среди женщин в городах и районах края в 2007-2011 гг. выросла на 27,3%.

Таким образом, в Красноярском крае за период 2003-2011 гг. наблюдается рост заболеваемости раком почки на 32,0%. Наиболее выражен прирост заболеваемости среди населения районов края, где он составил 48,0%.

Отмечаются различия в динамике показателей заболе-

ваемости раком почки среди населения краевого центра и остальных городов и районов Красноярского края.

В г. Красноярске за изучаемый период наблюдения отмечаются выраженные колебания показателей заболеваемости в их динамике как у мужчин, так и у женщин. В городах и районах края наблюдается рост показателей заболеваемости, среди обоих полов. Наиболее выражена тенденция роста заболеваемости с 2006 г., что является отражением улучшения выявляемости рака почки в связи с оснащением районных учреждений здравоохранения ультразвуковой диагностической аппаратурой в процессе реализации национального проекта «Здоровье».

Обращают на себя внимание следующие тенденции:

1) более выраженный прирост заболеваемости среди женского населения и сокращение разрыва в уровне заболеваемости между мужчинами и женщинами в городах и районах края;

2) увеличение количества случаев выявления рака почки в 2007-2011 гг. в молодых возрастных группах: в 30-34 и 40-44 года – у обоих полов и в группе 35-39 лет – у женщин.

Таким образом, полученные данные, с одной стороны, отражают влияние улучшения материальной базы лечебно-профилактических учреждений в рамках национального проекта «Здоровье», направленного, в частности, на улучшение выявления онкологических заболеваний. В то же время, сформировавшиеся тенденции к росту рака почки, в том числе среди населения трудоспособного возраста, а также женщин фертильных возрастов, определяют необходимость разработки дополнительных структурно-функциональных изменений в системе организации работы онкологической службы Красноярского края.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горный Б.Э., Артюхов И.П., Мажаров В.Ф., Аверченко Е.А. К вопросу о целеполагании в системе охраны здоровья населения региона // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – №6. – С.44-48.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. – 260 с.
3. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Росздрава, 2005. – 39 с.
4. Aron M., Nguyen M.M., Stein R.J., Gill I.S. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 54. №1. – P.133-140.
5. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide

burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 15. – P.2893-2917.

6. Jemal A., Thun M.J., Ries L.A.G., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100. – P.1672-1694.

7. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992 // Eur. J. Cancer Prev. – 2002. – Vol. 11. – P.171-178.

8. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. №4. – P.212.

9. Stafford H.S., Saltzstein S.L., Shimasaki S., et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival // J. Urol. – 2008. – Vol. 179. – P.1704-1708.

## REFERENCES

1. Gorny B.E., Artyukhov I.P., Mazharov V.F., Averbchenko E.A. To the question of goal-setting in the health care system of the region population // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2012. – №6. – P.44-48. (in Russian).
2. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starynskiy, G.V. Petrova. – Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, 2012. – 260 p. (in Russian).
3. Petrova G.V., Gretsova O.P., Starinskiy V.V., et al. Characteristics and methods of calculation of statistical indicators used in oncology. – Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, 2005. – 39 p. (in Russian).
4. Aron M., Nguyen M.M., Stein R.J., Gill I.S. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 54. №1. – P.133-140.
5. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide

burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 15. – P.2893-2917.

6. Jemal A., Thun M.J., Ries L.A.G., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100. – P.1672-1694.

7. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr., Chow W.H. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992 // Eur. J. Cancer Prev. – 2002. – Vol. 11. – P.171-178.

8. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61. №4. – P.212.

9. Stafford H.S., Saltzstein S.L., Shimasaki S., et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival // J. Urol. – 2008. – Vol. 179. – P.1704-1708.

## Информация об авторах:

Зуков Руслан Александрович – доцент кафедры, к.м.н., доцент, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, тел. (391) 2280861, e-mail: zukov\_rus@mail.ru; Дыхно Юрий Александрович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Козлов Василий Владимирович – доцент кафедры, к.м.н., доцент.

## Information About the Authors:

Zukov Ruslan Alexandrovich – PhD, Associate Prof. of Department of oncology and X-ray therapy with course of postgraduate study,

## ПРОБЛЕМА АЛКОГОЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Татьяна Иннокентьевна Алексеевская, Александр Анатольевич Селедцов  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

**Резюме.** В статье представлен краткий обзор ситуации, связанной с алкогольной смертностью среди населения Российской Федерации на современном этапе. Проведен анализ литературных данных о смертности, прямо связанной с алкоголизацией населения, и от заболеваний, риск развития которых возрастает в связи с употреблением алкоголя. Рассмотрено влияние употребления различных алкогольных напитков на формирование показателей смертности населения. Проанализированы данные проведенных ранее исследований по вопросам смертности от внешних причин, в том числе дорожно-транспортного травматизма, связанной с употреблением алкоголя.

**Ключевые слова:** алкоголизм, алкогольная смертность, потребление алкоголя.

## THE PROBLEM OF ALCOHOLIC MORTALITY TODAY

T.I. Alekseevskaya, A.A. Seledtsov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The paper provides a brief overview of the situation related to alcohol mortality among the Russian population at present. The analysis of literary data on mortality is directly associated with alcoholization of population and diseases, in which risk of development increases in connection with alcohol usage. The impact of the use of various alcoholic beverages on the formation of indexes of mortality of the population has been considered. The data from the earlier studies on mortality from external causes, including road traffic injuries related to alcohol use has been analyzed.

**Key words:** alcohol, alcoholic mortality, alcohol consumption.

По официальным данным, Россия входит в число стран, лидирующих по количеству потребляемого алкоголя на душу населения в год. За период с 1990 по 2008 гг. потребление этанолового алкоголя на душу населения в стране выросло с 5,4 до 10,0 литров абсолютного алкоголя или почти в 1,9 раза [12].

Согласно мнению экспертов ВОЗ, опасным уровнем потребления алкоголя на душу населения является среднее потребление, превышающее 8 литров алкоголя на душу населения в год [20]. Однако, реальное душевое потребление алкоголя в России составляет около 18,0 литров на душу населения в год [10].

В результате проведенных ранее исследований было доказано, что алкогольная смертность в Российской Федерации связана с самым высоким в мире уровнем потребления легальных и нелегальных алкогольных напитков [16]. По мнению некоторых авторов, она покрывает собой большую часть разрыва между показателями рождаемости и смертности, обуславливающего депопуляцию России [17]. Кроме того, алкоголь приводит к преждевременной смерти около полумиллиона человек ежегодно. При этом каждая четвертая смерть в России прямо или косвенно связана с алкоголем – около 30% смертности среди мужчин и 15% среди женщин [10].

Снижение продолжительности жизни и рост смертности среди населения России объясняется в первую очередь увеличением числа смертей, прямо связанных с употреблением алкоголя (травмы, отравления) или с заболеваниями, вызываемыми злоупотреблением алкоголем (сердечно-сосудистыми, инфекционными и т.д.) [17]. Доказано, что злоупотребление алкоголем увеличивает вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, несчастных случаев, травм и внезапной остановки сердца [1].

По данным А.В. Немцова, основной вклад алкоголя в российскую сверхсмертность мужчин трудоспособного возраста характеризуется следующими данными: в России с алкоголем связаны 19% смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, 61% – от внешних причин, включая 67% убийств, 50% самоубийств, 68% смертей от цирроза печени и 60% от панкреатита [9]. С алкоголем также связана значительная часть смертей от пневмонии и туберкулеза [13], так как злоупотребляющие алкоголем лица чаще заболевают инфекци-

онными заболеваниями и реже подвержены лечению. Также, алкоголь, будучи канцерогеном, является причиной определенной доли смертей от рака органов дыхательной и пищеварительной систем [19].

В России максимальный уровень смертности от случайных отравлений алкоголем регистрируется у мужчин в возрастной группе 50-54 года, у женщин – 55-59 лет. Это возраст, когда мужчины еще не сократили потребление алкоголя под влиянием сокращения своих доходов, но, в то же время, организм уже плохо переносит алкогольные перегрузки. Несколькими ниже, но все же значительна смертность от данной причины среди 35-39-летних, но также и среди 65-69-летних, которые употребляют алкоголя меньше (возможно, под влиянием падения доходов в результате выхода на пенсию), имея более слабое здоровье [18]. Это еще раз доказывает тот факт, что алкогольная смертность в России не ограничивается трудоспособными возрастными группами.

По данным 2010 года, смертность среди мужчин от причин, связанных с употреблением алкоголя, превышает смертность среди женщин, умерших по этой же причине, в 3,2 раза. Среди мужчин число умерших от случайных отравлений алкоголем в 3,8 раза выше, чем среди женщин, а среди сельского населения – в 5,5 раза выше, чем среди городского. Обращает на себя внимание, что по всем группам причин смерти, связанных с употреблением алкоголя, число умерших мужчин от данных причин превышает соответствующий показатель среди женщин в 2-5 раз, что еще раз доказывает остроту проблемы и причинную связь алкоголизма и российской мужской сверхсмертности и огромного разрыва средней продолжительности жизни мужчин и женщин [2].

Летальные алкогольные отравления как в России, так и за рубежом составляют лишь небольшую часть всей смертности, связанной с алкоголем. В то же время смертность от алкогольных отравлений в России является показателем, который теснейшим образом коррелирует с уровнем общей смертности. Практически без исключений рост смертности от алкогольных отравлений сопровождался ростом общей смертности и наоборот. Это говорит о том, что на изменение уровня смертности в России в последние десятилетия в значительной степени оказывает влияние алкоголь, самым точным индикатором потребления которого является смерт-

ность от алкогольных отравлений [3]. По данным ряда авторов, смертность от алкогольных отравлений в России самая высокая в мире [21].

Многочисленные исследования подтверждают связь алкоголизма с травматизмом и свидетельствуют о том, что образ жизни людей, злоупотребляющих алкоголем, особенности их поведения, особенности организации досуга и отдыха способствуют росту числа несчастных случаев, отравлений и травм. С этим связаны и особенности структуры их заболеваемости. Если у женского населения в целом несчастные случаи занимают четвертое место, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям, болезням органов дыхания, нервной системы и органов чувств, и на их долю приходится около 10% всей заболеваемости, то с мужчинами, злоупотребляющими алкоголем, несчастные случаи происходят гораздо чаще. Они занимают второе место (22 %) после болезней органов дыхания. Третье место в структуре заболеваемости мужчин, злоупотребляющих алкоголем, занимают психические расстройства [11].

Достаточно сложной остается ситуация с дорожно-транспортным травматизмом. По официальным данным МВД не менее 10% дорожно-транспортных происшествий происходят по причине нахождения водителя в состоянии алкогольного опьянения [15]. Однако, дополнительные исследования дают более точные данные. Так, сопоставление официальной статистики и данных исследований, проведенных в ряде наркологических кабинетов, показывает, что официальная статистика по водителям, управляющим транспортными средствами в состоянии алкогольного опьянения, дополненная данными кабинетов наркологической экспертизы, в 13 раз выше, чем по данным, публикуемым Росстатом [14]. Проведенное ранее исследование показало, что с 1983 по 2005 годы 63,8% смертельно травмированных участников дорожно-транспортных происшествий пострадали, будучи в состоянии алкогольного опьянения [5].

По расчетам экспертов, с алкоголем связано около 70% убийств в России [7]. Данные судебно-медицинских экспертиз показывают, что еще в 1987 году в России нетрезвы в момент убийства были 61,4% убитых, при том, что среди убийц этот показатель обычно выше [6]. По результатам проведенных исследований, смертность от убийств в России в 2009 году составила 15,1 случаев на 100 тысяч населения, что практически в 2 раза выше аналогичного показателя в 2000 году (28,2 случаев на 100 тысяч населения). К примеру, в 2004 году данный показатель в России был в 50 раз выше,

чем в Великобритании (0,52 на 100 тысяч населения), в 9 раз выше, чем в Румынии (2,91 на 100 тысяч населения) и в 2,6 раз выше, чем на Украине (9,03 на 100 тысяч населения) [3].

Проведенный региональный анализ алкогольной смертности в Российской Федерации показал, что она возрастает с юга на север и с запада на восток. По данным А.В. Немцова, эта закономерность справедлива для всего европейского пространства – более северные страны и территории имеют наиболее тяжелые алкогольные проблемы в условиях отсутствия корректирующей, ограничительной политики государства [8]. Различия в социально-экономических показателях, в частности, по валовому региональному продукту не объясняют рост алкогольной смертности с юга на север. Вместе с тем, тенденции распространения алкоголизма в Российской Федерации имеют четко выраженные особенности, зависящие от занятости населения, уровня заработной платы, социально-экономического развития того или иного региона. Установлено, что чаще употребляют алкоголь лица трудоспособного возраста, рабочие, жители больших городов, лица с низким уровнем образования [4].

Вклад алкогольных напитков в алкогольную смертность в России достаточно велик. Потребление крепких напитков особенно сильно коррелирует со снижением ожидаемой продолжительности жизни. По мнению ряда авторов, существует прямая зависимость между долей потребления крепких алкогольных напитков в общем объеме потребления алкоголя и средней продолжительностью жизни мужчин и женщин в той или иной стране. Особенно велик разрыв между продолжительностью жизни мужчин и женщин в странах с высоким потреблением крепких алкогольных напитков. К примеру, в странах с преимущественным потреблением вина или пива мужчины живут в среднем на 6-8 лет меньше, чем женщины, в странах с высокой долей потребления крепких алкогольных напитков этот разрыв составляет 10 и более лет, а в России этот показатель достигает 14 лет. В странах с населением с относительно низким потреблением алкоголя на душу населения и развитой системой здравоохранения мужчины живут в среднем на 4-6 лет меньше женщин [19].

В связи с этим на современном этапе особую важность приобретает необходимость постоянного мониторинга алкогольной ситуации и организация межведомственных мероприятий, направленных в первую очередь на профилактику алкоголизма в конкретном регионе и в стране в целом, как одного из механизмов преодоления медицинских, социальных, экономических и духовных потерь для общества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вирганская И.М. Внезапная смерть и алкоголь // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 1991. – №6. – С.16-18.
2. Демографический ежегодник России 2010. – М.: Росстат, 2008. – С.264-290.
3. Злоупотребление алкоголем в Российской Федерации: социально-экономические последствия и меры противодействия // *Доклад общественной палаты Российской Федерации*. – М.: Асконлайн, 2009. – С.18.
4. Кошкина Е.А. Эпидемиология наркологических заболеваний // *Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца*. – М.: Медпрактика-М, 2002. – Т. 1. – С.8-32.
5. Кулеша Н.В. Медико-социальная и экспертная оценка дорожно-транспортного травматизма в современных условиях (на примере Амурской области): Дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2006. – С.15-24.
6. Немцов А.В. Алкогольная история России: Новейший период. – М.: ЛИБРОКОМ, 2009. – 320 с.
7. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России 1980–90-е годы. – М.: NALEX, 2001. – 136 с.
8. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России: масштаб и география проблемы // *Алкогольная катастрофа и возможности государственной политики в преодолении алкогольной сверхсмертности в России / Под ред. Д.А. Халтурина, А.В. Коротаев*. – М.: ЛЕНАНД, 2008. – С.78-84.
9. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. – М.: NALEX, 2003. – 113 с.
10. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России // *Наркология*. – 2007. – №12. – С.29-36.
11. Огуцов П.П. Алкогольная ситуация в России и алкогользависимая патология // *Врач*. – 2003. – №11. – С.6-9.
12. Потребление алкогольных напитков всех видов на душу населения (литров абсолютного алкоголя). – *Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации* – Режим доступа: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b09\\_58/IssWWW.exe/Stg/d2/07-05.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b09_58/IssWWW.exe/Stg/d2/07-05.htm) (дата обращения 15.04.2013).
13. Сон И.М., Тен М.Б., Пронина Т.В. Особенности выявления и распространения туберкулеза среди различных социальных групп населения // *Медико-социальные проблемы социально обусловленных заболеваний*. – М.: ЦНИИОИЗ, 2004. – С.41-44.
14. Соиников С.С. Роль алкогольного фактора в формировании потерь здоровья населения в результате дорожно-транспортных происшествий (на примере Москвы): Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – С.6.
15. Статистика ДТП на российских дорогах за 2008 год: почти 30 тысяч погибших – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2009/01/13/gibdd-statistika-anons.html> (дата обращения 12.04.2013).
16. Халтурина Д.А., Коротаев А.В. Алкогольная катастрофа: как остановить вымирание России // *Алкогольная катастрофа и возможности государственной политики в преодолении алкогольной сверхсмертности в России / Под ред. Д. А. Халтурина, А. В. Коротаев*. – М.: ЛЕНАНД, 2008. – С.5-59.
17. Халтурина Д.А., Коротаев А.В. Русский крест: факторы, механизмы и пути преодоления демографического кризиса в России. – М.: КомКнига, 2006. – 128 с.



18. Харченко В.И., Найденова Н.Г., Буромский И.В. и др. Острая интоксикация этиловым спиртом, а не его суррогатами – основная причина смертельных отравлений алкоголем в России // Наркология. – 2005. – №10. – С.50-59.  
19. Global Status Report on Alcohol. – Geneva: World Health Organization, 2004. – P.37.

20. Makela K., Room R. Single E., et al. A comparative study of alcohol control // Alcohol, Society, and the State. Toronto: Addiction Research Foundation. – 1981. – Vol. 1. – P.2-4.  
21. Stickley A., Leinsalu M., Andreev E., et al. Alcohol poisoning in Russia and the countries in the European part of the former Soviet Union, 1970–2002 // The European Journal of Public Health. – 2006. – № 17/5. – P.444-449.

## REFERENCES

1. Virganskaya I.M. Sudden death and alcohol // Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. – 1991. – №6. – P.16-18. (in Russian)
2. Demograficheskij ezhegodnik Rossii 2010. – Moscow: Rosstat, 2008. – P.264-290. (in Russian)
3. Alcohol abuse in the Russian Federation: socio-economic impacts and countermeasures // Doklad obshhestvennoj palaty Rossijskoj Federacii. – Moscow: Askonlajn, 2009. – P. 18. (in Russian)
4. Koshkina E.A. Epidemiology of substance abuse // Rukovodstvo po narkologii / N.N. Ivanca, ed. – Moscow: Medpraktika-M, 2002. – Vol. 1. – P.8-32. (in Russian)
5. Kulesha N.V. Medico-social and expert assessment of road traffic injuries in modern conditions (on the example of the Amur region): Diss. ... cand. med. scien. – Habarovsk, 2006. – P.15-24. (in Russian)
6. Nemtsov A.V. Century Alcohol Russian history: the modern period. – Moscow: LIBROKOM, 2009. – 320 p. (in Russian)
7. Nemtsov A.V. Century Alcohol mortality in Russia in the 1980s and 90s. – Moscow: NALEX, 2001. – 136 p. (in Russian)
8. Nemtsov A.V. Century Alcohol mortality in Russia: scale and geography of problems // Alkogol'naja katastrofa i vozmozhnosti gosudarstvennoj politiki v preodolenii alkogol'noj sverhsmertnosti v Rossii / D.A. Haltura, A. V. Korotaev, ed. – Moscow: LENAND, 2008. – P.78-84. (in Russian)
9. Nemtsov A.V. Alcohol damage regions of Russia. – Moscow: NALEX, 2003. – 113 p. (in Russian)
10. Nemtsov A.V., Terekhin A.T. Dimensions and diagnostic composition alcohol and mortality in Russia // Narkologija. – 2007. – №12. – P.29-36. (in Russian)
11. Ogurtsov P.P. Alcohol situation in Russia and alcohol dependent pathology // Vrach. – 2003. – №11. – P.6-9. (in Russian)
12. Consumption of alcoholic beverages of all types per capita (litres of absolute alcohol). – Oficial'nyj sajt Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki Rossijskoj Federacii – Rezhim dostupa: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b09\\_58/IssWWW.exe/Stg/d2/07-05.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b09_58/IssWWW.exe/Stg/d2/07-05.htm) (data obrashhenija 15.04.2013). (in Russian)
13. Son I.M., Ten M.B., Pronina T.V. Features of exposure and the prevalence of tuberculosis among various social groups of population // Mediko-social'nye problemy social'no obuslovlennyh zabolovanij. – Moscow: CNIOIZ, 2004. – P.41-44. (in Russian)
14. Soshnikov S.S. The role of the alcohol factor in the formation of losses of population health as a result of road traffic accidents (on the example of Moscow): Diss. ... cand. med. scien. – M., 2008. – P.6. (in Russian)
15. Statistics of accidents on Russian roads 2008: almost 30 thousand dead – Rezhim dostupa: <http://www.rg.ru/2009/01/13/gibdd-statistika-anons.html> (data obrashhenija 12.04.2013). (in Russian)
16. Khalturina D.A., Korotaev A.V. Alcohol disaster: how to stop the extinction of Russia // Alkogol'naja katastrofa i vozmozhnosti gosudarstvennoj politiki v preodolenii alkogol'noj sverhsmertnosti v Rossii / D. A. Haltura, A. V. Korotaev, ed. – Moscow: LENAND, 2008. – P.5-59. (in Russian)
17. Khalturina D.A., Korotaev A.V. Russian cross: factors, mechanisms and ways to overcome the demographic crisis in Russia. – Moscow: KomKniga, 2006. – 128 p. (in Russian)
18. Kharchenko V.I., Naydenova N., Buromskii I.V., et al. Acute intoxication ethanol, not surrogates - the main cause of fatal alcohol poisoning in Russia // Narkologija. – 2005. – №10. – P.50-59. (in Russian)
19. Global Status Report on Alcohol. – Geneva: World Health Organization, 2004. – P.37.
20. Makela K., Room R. Single E., et al. A comparative study of alcohol control // Alcohol, Society, and the State. Toronto: Addiction Research Foundation. – 1981. – Vol. 1. – P.2-4.
21. Stickley A., Leinsalu M., Andreev E., et al. Alcohol poisoning in Russia and the countries in the European part of the former Soviet Union, 1970–2002 // The European Journal of Public Health. – 2006. – № 17/5. – P.444-449.

### Информация об авторах:

664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 2, ИГМУ, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, тел./факс (3952) 201082, e-mail: irkafoz@mail.ru, Алексеевская Татьяна Иннокентьевна – д.м.н., профессор кафедры; Селеццов Александр Анатольевич – аспирант кафедры, e-mail: seledsow@mail.ru.

### Information About the Authors:

664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya street, 2, ISMU, department of public health and health care, phone/fax (3952) 201082, e-mail: irkafoz@mail.ru Alekseevskaya Tatiana Innokentievna – doctor of medical science, professor; Seletsov Alexander Anatolievich – graduate student of the department, e-mail: seledsow@mail.ru.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., МИРОМАНОВА Е.В., ОХРЕМЧУК Л.В., ДЯДЬКИНА Е.Е. – 2013  
УДК:[616-053.2:615.28]:658.83(571.53)

## АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ Г.ИРКУТСКА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Лев Николаевич Геллер<sup>1</sup>, Елена Викторовна Мироманова<sup>1</sup>,  
Людмила Васильевна Охремчук<sup>1</sup>, Елена Евгеньевна Дядькина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева; <sup>2</sup>Детская поликлиника №3 г. Иркутска, гл. врач – Е.Е. Дядькина)

**Резюме.** Проведен анализ организации антимикробной фармакотерапии на амбулаторном этапе лечения у детей с 0 до 18 лет (на примере МУЗ «Поликлиника №3» г. Иркутска). Проведена оценка полноты использования ассортиментной группы ЛП при лечении инфекционных заболеваний дыхательных и мочевыводящих путей. На основании маркетинговых методов исследования изучена структура регионального фармацевтического рынка (ФР), его товарная номенклатура и глубина. Проведен маркетинговый анализ востребованности и использования антимикробных ЛП в педиатрической практике. Разработан рациональный ассортиментный портфель антимикробных ЛП для лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей и мочеполовой системы у детей с учетом ценовой составляющей.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, фармакоэкономическая оценка, рациональные схемы лечения, фармацевтический рынок, инфекционные заболевания дыхательных путей и мочеполовой системы, маркетинговый анализ, ассортиментный портфель.

## THE ANALYSIS OF THE ORGANIZATION OF ANTIMICROBIC THERAPY IN CHILDREN OF IRKUTSK AT AN OUT-PATIENT STAGE

L.N. Geller<sup>1</sup>, E.V. Miromanova<sup>1</sup>, L.V. Okhremchuk<sup>1</sup>, E.E. Dyadkina<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Children Polyclinic №3, Russia)

**Summary.** The analysis of the organization of antimicrobial pharmacotherapy at an out-patient stage of treatment in children from 0 to 18 years (on the example of Polyclinic №3<sup>1</sup> of Irkutsk) is carried out. The assessment of completeness of use of the drugs assortment group is carried out in the treatment of infectious diseases of respiratory and urinary ways. On the basis of marketing methods of research the structure of the regional pharmaceutical market (PM), its product range and depth is studied. The marketing analysis of a demand and use of antimicrobial drugs in pediatric practice is carried out. The rational assortment portfolio of antimicrobial drugs is developed for treatment of infectious diseases of respiratory ways and urogenital system in children taking into account a price component.

**Key words:** pharmaco-economy, pharmaco-economic assessment, rational schemes of treatment, pharmaceutical market, infectious diseases of respiratory ways and urogenital system, marketing analysis, assortment portfolio.

В России ежегодно регистрируется более 64% детей, больных респираторными инфекциями и инфекциями мочевыводящих путей, более 8% больных вирусными гепатитами, от 11 до 15% больных так называемыми капельными инфекциями (корь, эпидемический паротит, коклюш, менингококковая инфекция и другие) [3].

Доля абсолютно здоровых детей в субъектах Российской Федерации колеблется от 4 до 10%. Успех лечения во многом зависит от своевременной рациональной организации антимикробной терапии и эффективности используемых антимикробных лекарственных препаратов (ЛП) [5]. Значение проблемы возрастает в соответствии с расширением использования в амбулаторной практике пероральных антимикробных ЛП и возрастания резистентности наиболее распространенных возбудителей инфекций.

Из-за огромного социального значения резистентность к современным антимикробным ЛП рассматривается как угроза национальной безопасности государства. Подобные инфекции отличает длительность течения, потребность в госпитализации, увеличения продолжительности пребывания в стационаре, что ведет к увеличению объема затрат [7]. Следует отметить, что в педиатрии ЛП часто назначаются в дозах, гораздо ниже терапевтических, данное обстоятельство приводит к селекции антибиотикоустойчивых штаммов патогенов внутри популяции. Более того, распространенное в последнее время практика самолечения приводит к тому, что до 95% случаев наблюдается самостоятельное использование антимикробных ЛП, в основном, перорального применения [4].

В целом сложившаяся проблема организации рациональной антимикробной терапии в педиатрии характеризуется с одной стороны как неоправданный отказ от назначения этих ЛП при ангинах и отитах, а с другой – как необоснованная фармакотерапия ЛП резервного ряда при неотягощенных инфекциях [6].

Сложившаяся ситуация послужила целью проведения маркетингового анализа организации антимикробной фармакотерапии у детей на амбулаторном этапе и разработки рационального ассортиментного портфеля антимикробных ЛП для детей.

### Материалы и методы

Было проведено изучение 200 амбулаторных карт детей в возрасте от 0 до 18 лет на базе Детской поликлиники №3 г. Иркутска, при инфекционных заболеваниях которым назначались антимикробные ЛП.

В ходе исследования использовались методы: контент-анализ, системный и региональный подходы, АВС-, VEN-анализ, фармакоэкономический метод «затраты-эффективность» (СЕА), приемы статистической обработки (выборочный метод, методы расчета средних и относительных величин).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами установлено, что на амбулаторном этапе наиболее часто антимикробные ЛП назнача-

лись в связи с инфекционными заболеваниями дыхательных путей (74,6%) и инфекциями мочеполовой системы (16,3%). Анализ назначения антимикробных ЛП детям показал, что при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей во всех возрастных группах (до 12 месяцев, от 1-3 лет, 3-6 лет, 7-11 лет, 12-18 лет) наиболее востребованы ЛП из фармакотерапевтической группы (ФТГ): пенициллинов, макролидов и цефалоспоринов, а при инфекционных заболеваниях мочеполовой системы – ЛП из ФТГ: пенициллинов, цефалоспоринов, оксихинолинов и нитрофуранов.

Детям в возрасте до 12 месяцев наиболее часто назначались ЛП ФТГ: пенициллинов (35,5%), макролидов (33,9%); в возрасте от 1 года до 3 лет – ФТГ пенициллинов (57,7%); в возрасте от 3 до 6 лет – ФТГ: пенициллинов (54,3%), макролидов (21,7%); в возрасте от 7 до 11 лет – ФТГ пенициллинов (49,6%); в возрасте от 12 до 18 лет – ФТГ пенициллинов (45,4%), другие ФТГ (полипептидные антибиотики, противомикробные и противопротозойные, сульфаниламиды, оксихинолины) – 21,3%.

В ходе исследования нами также установлено, что детям в возрасте до 12 месяцев из ФТГ пенициллинов наиболее часто назначались ЛП: Амоксиклав (68,2%), Аугментин (31,8%); из ФТГ цефалоспоринов ЛП: Супракс (31,6%), Зиннат (26,3%); из ФТГ макролидов ЛП: Сумамед (71,4%), Макропен (28,6%); детям от 1 года до 3 лет из ФТГ пенициллинов назначались: Флемоксин соллютаб (28,9%), Амоксиклав (26,7%); из ФТГ цефалоспоринов: Цефотаксим (26,7%), Супракс (26,7%); из ФТГ макролидов: Сумамед (72,2%), Макропен (27,8%); детям от 3 до 6 лет из ФТГ пенициллинов назначались: Флемоксин соллютаб (28,0%), Амоксиклав (26,0%); из ФТГ цефалоспоринов: Цефотаксим (29,4%), Зиннат (23,5%); из ФТГ макролидов: Сумамед (75,0%), Макропен (25,0%); из ФТГ другие ЛП: Бисептол (40,0%), 5-нок (40,0%); детям от 7 до 11 лет из ФТГ пенициллинов выписывались: Флемоклав соллютаб (24,6%), Флемоксин соллютаб (27,9%); из ФТГ цефалоспоринов: Цефтриаксон (22,7%), Зиннат (22,7%); из ФТГ макролидов: Сумамед (72,0%), Макропен (28,0%); из ФТГ другие ЛП: Биопарокс (26,7%), 5-нок (26,7%); детям от 12 до 18 лет из ФТГ пенициллинов выписывались: Флемоксин соллютаб (25,0%), Амоксиклав (23,4%); из ФТГ цефалоспоринов: Цефотаксим (33,3%), Цефтриаксон (23,8%); из ФТГ макролидов: Сумамед (70,8%), Макропен (20,8%); из ФТГ другие ЛП: 5-нок (26,7%), Биопарокс (23,3%).

В процессе исследования нами также были выделены виды часто назначаемых лекарственных форм для каждой возрастной группы: детям в возрастном периоде до 12 месяцев (87,1%) и от 1 года до 3 лет чаще назначались суспензии (56,4%), от 3 до 6 лет – суспензии (39,1%) и диспергируемые таблетки (27,2%), от 7 до 11 лет (32,5%) и от 12 до 18 лет – таблетки (59,6%).

Для оценки востребованности антимикробных ЛП значительный интерес представляет проведение маркетингового анализа регионального фармацевтического рынка и позиционирование на нем рассматриваемых ЛП.

Для оценки регионального позиционирования ФТГ антимикробных ЛП при инфекционных заболеваниях у детей нами использовался коэффициент глубины ассортимента

(табл. 1). Выявлено, что глубина номенклатуры ЛП ФТГ, используемых при лечении инфекционных заболеваний у детей, составляет в среднем 51,2%.

Таблица 1  
Глубина ассортимента групп антимикробных ЛП

Группа ЛП	Г <sub>факт</sub>	Г <sub>баз</sub>	К <sub>г</sub> ,%
Амоксициллина+клавулановая кислота	8	14	57,1
Амоксициллина	9	15	60,0
Азитромицина	12	21	57,1
Цефиксима	4	7	57,1
Цефуросима	4	15	26,7
Нитроксолина	3	4	50,0
Фуразидина	3	6	50,0

Примечания: К<sub>г</sub>,% – коэффициент глубины ассортимента; Г<sub>факт</sub> – количество наименований ЛП на региональном рынке; Г<sub>баз</sub> – количество наименований ЛП разрешенных к применению.

лина, 12 ЛП ФТГ азитромицина, по 4 ЛП ФТГ цефиксима и цефуросима, по 3 ЛП ФТГ нитроксолина и фуразидина.

В настоящее время ассортиментная структура поставляемых антимикробных ЛП включает 69,1% ЛП зарубежного производства и 30,9% – отечественного. Среди стран – производителей лидирующие позиции занимают – Словения (14,2%), Нидерланды (10,7%), Великобритания (9,3%), Хорватия (5,5%), Венгрия (4,7%), поставки из других стран составляют 24,7%.

При дальнейшем изучении установлено, что на региональном ФР большинство данных ЛП представлены в виде твердых лекарственных форм (72,0%), из которых на долю таблеток приходится 51,6%, на диспергируемые таблетки – 6,7%, на капсулы – 13,7%. Жидкие лекарственные формы занимают 28,0%, среди которых до 15,4% приходится на инъекции, а 12,6% – на суспензии.

Таким образом, полученные данные позволяют охарактеризовать региональный фармацевтический рынок как рынок с достаточной глубиной ассортимента данных ЛП (К<sub>г</sub>=51,2%) с превалированием продукции зарубежного производства.

Таблица 2  
Полнота использования ассортиментной структуры антимикробных ЛП

Группа ЛП	П <sub>факт</sub>	П <sub>баз</sub>	П, %
Амоксициллина+клавулановая кислота	5	8	62,5
Амоксициллина	5	9	55,6
Азитромицина	4	12	33,3
Цефиксима	2	4	50,0
Цефуросима	2	4	50,0
Нитроксолина	2	3	66,7
Фуразидина	2	3	66,7

Примечания: П<sub>факт</sub> – количество ЛП данной ФТГ, назначаемых врачом; П<sub>баз</sub> – общее количество ЛП данной ФТГ на региональном ФР; П, % – полнота использования ассортиментной структуры антимикробных ЛП.

врачу учесть особенности протекания заболевания у конкретного больного.

В результате, в процессе лечения врачами наиболее часто назначаются не менее 5 ЛП ФТГ амоксициллина+клавулановая кислота, 5 ЛП ФТГ амоксициллина, 4 ЛП ФТГ азитромицина, по 2 ЛП ФТГ цефиксима, цефуросима, нитроксолина и фуразидина.

Наиболее объективно уровень востребованности ЛП врачами позволяет установить АВС-анализ.

Его результаты свидетельствуют о том, что основной объем затрат населения (67,01%) связан с приобретением не менее двенадцати ЛП класса А: Супракс, гранулы для суспензии 100 мг/5 мл, Амоксиклав, порошок для суспензии 250 мг+62,5 мг/5 мл, Сумамед, таблетки 125 мг, Аугментин, порошок для суспензии 400 мг+57 мг/5 мл, Амоксиклав, табл. 500 мг+125 мг и т.д. Характерной особенностью данных ЛП является то обстоятельство, что многие из них являются ЛП ФТГ пенициллинов и относятся к ЛП первой линии лечения

почти всех инфекционных заболеваний.

Группа В представлена 17-ю ЛП, удельный вес затрат на приобретение которых составил 27,64%. Остальные ЛП вошли в группу С, их общее количество составило 14 наименований. На приобретение ЛП данной группы пациентами затрачено до 5,35% объема финансовых средств.

В соответствии с программой исследования нами проведен расчет стоимости фармакотерапии инфекционных заболеваний у детей на амбулаторном этапе.

Стоимость антимикробной фармакотерапии сочетанных поражений разных отделов верхних дыхательных путей (трахеит, фаринготонзиллит, ринофаринготрахеит, ринофарингит) у детей в возрасте до 12 месяцев варьирует от 32,40 руб. (схема №1 – Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 125 мг+31,25 мг/5 мл) до 471,84 руб. (схема №4 – Зиннат, гранулы для приготовления суспензии 125 мг/5 мл), в возрасте от 1 года до 3 лет – от 131,46 руб. (схема №3 – Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 250 мг+62,5 мг/5 мл) до 325,40 руб. (схема №5 – Супракс, гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл), в возрасте от 3 до 6 лет – от 153,36 руб. (схема №2 – Флемоксин солиутаб, таблетки диспергируемые 250 мг) до 633-30 руб. (схема №1 – Сумамед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг), в возрасте от 7 до 11 лет – от 250,02 руб. (схема №3 – Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 250 мг+62,5 мг/5 мл) до 633,30 руб. (схема №5 – Сумамед, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг), в возрасте от 12 до 18 лет – от 237,16 руб. (схема №1 – Флемоксин солиутаб, таблетки диспергируемые 500 мг) до 861,98 руб. (схема №5 – Вильпрафен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг).

Стоимость антимикробной фармакотерапии пиелонефрита у детей в возрасте до 12 месяцев варьирует от 63,28 руб. (схема №2 – Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 г) до 450,50 руб. (схема №5 – Супракс, гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл), в возрасте от 1 года до 3 лет – от 63,28 руб. (схема №1 – Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 г) до 585,70 руб. (схема №6 – Супракс, гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл), в возрасте от 3 до 6 лет – от 126,56 руб. (схема №3 – Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 г) до 732,10 руб. (схема №6 – Супракс, гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл), в возрасте от 7 до 11 лет – от 154,63 руб. (схема №5 – Бисептол, таблетки 480 мг) до 1171,40 руб. (схема №6 – Супракс, гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл), в возрасте от 12 до 18 лет – от 376,04 руб. (схема №5 – Аугментин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг+125 мг, нитроксолин, таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг) до 1292,60 руб. (схема №7 – Супракс, капсулы 400 мг).

В целях определения эффективности используемых схем антимикробной фармакотерапии нами учтена длительность протекания основных симптомов заболеваний с учетом степени их выраженности. С этой целью нами использовано среднее количество дней, необходимых для устранения основных симптомов заболеваний при соответствующей схеме, данный норматив был принят в качестве показателя эффективности фармакотерапии.

На заключительном этапе исследования с помощью фармакоэкономического метода СЕА «затраты – эффективность», нами рассчитаны и сопоставлены коэффициенты «стоимость/эффективность» по каждой из используемой схемы фармакотерапии.

С позиций доказательной медицины при сочетанных поражениях разных отделов верхних дыхательных путей (трахеит, фаринготонзиллит, ринофаринготрахеит, ринофарингит) у детей наиболее рационально использование следующих схем проведения антимикробной фармакотерапии:

– в возрасте до 12 месяцев схема №1 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 125 мг+31,25 мг/5 мл – 1,2 мл 3 раза в день – 6 дней – 11,57 и схема №3 Аугментин, порошок для приготовления суспензии 125 мг+31,25 мг/5 мл – 2,5 мл 3 раза в день – 6 дней;

– в возрасте от 1 года до 3 лет схема №1 Флемоклав солиутаб, таблетки диспергируемые 125 мг+31,25 мг – 1 таблетка 2 раза в день – 5 дней – 48,29 и схема №3 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 250 мг+62,5 мг/5 мл – 1,7 мл 3 раза в день – 7 дней;

– в возрасте от 3 до 6 лет схема №4 Аугментин, порошок для приготовления суспензии 400 мг+57 мг/5 мл – 5 мл 2 раза



в день – 6 дней – 58,02 и схема №2 Флемоксин солютаб, таблетки диспергируемые 250 мг – 1 таблетка 2 раза в день – 6 дней;

– в возрасте от 7 до 11 лет схема №3 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 250 мг+62,5 мг/ 5мл – 3,7 мл 3 раза в день – 6 дней – 96,16 и схема №2 Флемоксин солютаб, таблетки диспергируемые 250 мг – 1 таблетка 3 раза в день – 7 дней;

– в возрасте от 12 до 18 лет схема №1 Флемоксин солютаб, таблетки диспергируемые 500 мг – 1 таблетка 2 раза в день – 7 дней – 84,70 и схема №6 Аугментин, таблетки покрытые пленочной оболочкой 250 мг+125 мг – 1 таблетка 3 раза в день – 7 дней.

С позиций доказательной медицины при пиелонефрите у детей наиболее рационально использование следующих схем проведения антимикробной фармакотерапии:

– в возрасте до 12 месяцев схема №3 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 125 мг+31,25 мг/5 мл – 1,5 мл 3 раза в день – 12 дней – 21,50 и схема №2 Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 гр – 400 мг в/м 1 раз в сутки – 7 дней;

– в возрасте от 1 года до 3 лет схема №2 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 125 мг+31,25 мг/5 мл – 1,8 мл 3 раза в день – 12 дней – 28,48 и схема №1 Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 гр – 500 мг в/м 1 раз в сутки – 7 дней;

– в возрасте от 3 до 6 лет схема №3 Цефотаксим, порошок для в/в и в/м введения 1 гр – 600 мг в/м 1 раз в сутки – 7 дней – 42,19 и схема №2 Бисептол, суспензия для перорального применения 240 мг/5 мл – 5 мл 2 раза в день – 10 дней;

– в возрасте от 7 до 11 лет схема №3 Амоксиклав, порошок для приготовления суспензии 250 мг+62,5 мг/ 5 мл – 3,8 мл 3 раза в день – 6 дней, Нитроксилин, таблетки, покрытые оболочкой, 50мг – 1 таблетка 4 раза в сутки – 14 дней – 79,45 и схема №4 Аугментин, порошок для приготовления суспензии 400 мг+57 мг/ 5 мл – 6 мл 2 раза в день – 6 дней, Фурадонин, таблетки 50 мг – 1 таблетка 4 раза в сутки – 10 дней;

– в возрасте от 12 до 18 лет схема №5 Аугментин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг+125 мг – 1 таблетка 3 раза в день – 7 дней, Нитроксилин, таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг – 1 таблетка 4 раза в сутки – 14 дней – 94,01 и схема №1 Амоксиклав, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг+125 мг – 1 таблетка 2 раза в день – 7 дней, Нитроксилин, таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг – 1 таблетка 4 раза в сутки – 14 дней.

Полученные данные позволили обосновать и разработать рациональный ассортиментный портфель для некоторых инфекционных заболеваний у детей на амбулаторном этапе.

Таким образом, на основании маркетингового анализа регионального фармацевтического рынка, с позиций доказательной медицины, проведенных АВС- и контент-анализов, данных метода фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность» нами обоснован и разработан рациональный ассортиментный портфель антимикробных ЛП для детей с учетом ценовой составляющей по следующим нозологиям: сочетанные поражения разных отделов верхних дыхательных путей (трахеит, фарингит, тонзиллит, ринофарингит, трахеит, ринофарингит) и пиелонефрит.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И. Современные взгляды на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6(9). – С.62-71.
2. Геллер Л.Н., Петров В.П. Фармакоэкономическое обоснование стоимости базисной медикаментозной терапии бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе лечения: Учебно-методическое пособие. – Иркутск, ИГМУ, 2007. – С.44-65.
3. Дрёмова Н.Б. Концепция маркетинговых исследований ассортимента лекарственных средств в фармацевтических организациях // Экономический вестник фармации. – 1998. – №12. – С.67-74.
4. Иванова И.Е., Куракин Д.Н. Рациональная антибакте-

риальная терапия у детей в амбулаторных условиях. Метод. рекомендации. – Чебоксары, 2000. – 75 с.

5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача педиатра. – М., 1998. – 63 с.

6. Лоскутова Е.Е. Теоретические основы фармацевтической экономики // Формирование приоритетов лекарственной политики: Тезисы докладов. – М., 1995. – С.356.

7. Михайлов И.Б., Косенко И.М. Рациональная антибактериальная терапия детей и взрослых в амбулаторной практике и стационаре: Методическое пособие для врачей. – СПб., 2008. – 76 с.

8. Юданов А.Ю., Вольская Е.А., Ишмухаметов А.А., Денисова М.Н. Фармацевтический маркетинг. – М.: Изд-во Ремедиум, 2008. – 601 с.

## REFERENCES

1. Volosovets A.P., Krivopustov S.P., Yulish E.I. Modern views on a problem of an antibiotic resistance and its overcoming in clinical pediatrics // Zdorovie rebenka. – 2007. – № 6(9). – P.62-71. (in Russian)
2. Geller L.N., Petrov V.P. Farmakoeconomicheskoye justification of cost of basic medicamentous therapy of bronchial asthma at children at an out-patient stage of treatment: Teaching aid. – Irkutsk: ISMU, 2007. – P.44-65. (in Russian)
3. Dryomova N.B. The concept of market researches of the range of medicines in the pharmaceutical organizations // Ekonomicheskij vestnik farmatsii. – 1998. – №12. – P.67-74. (in Russian)
4. Ivanova I.E., Kurakin D.N. Rational antibacterial therapy at children in out-patient conditions: guidelines. – Cheboksary,

2000. – 75 p. (in Russian)

5. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Zakharov I.N. Antibakterialnaya therapy of respiratory diseases in out-patient practice of the doctor of the pediatrician. – Moscow, 1998. – 63 p. (in Russian)

6. Loskutova E.E. Theoretical fundamentals of pharmaceutical economy / On Saturday // Formation of priorities of medicinal policy: Abstracts. – Moscow, 1995. – P.356. (in Russian)

7. Mikhaylov I.B., Kosenko I.M. Rational antibacterial therapy of children and adults in out-patient practice and a hospital: guidelines. – St. Petersburg, 2008. – 76 p. (in Russian)

8. Yudanov A.Yu., Volskaya E.A., Ishmukhametov A.A., Denisova M.N. Farmatsevtichesky marketing. – Moscow: JSC Publishing House Remedium, 2008. – 601 p. (in Russian)

### Информация об авторах:

Геллер Лев Николаевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: levng@mail.ru; Миromanова Елена Викторовна – интерн, e-mail: evm91@mail.ru; Охремчук Людмила Васильевна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: ohremchuk-ljudmila@rambler.ru; Дядькина Елена Евгеньевна – главный врач, e-mail: irgdp3@mccirk.ru

### Information About the Authors:

Geller Lev Nikolaevich – the head of the department, д.ф.н. professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1, e-mails: levng@mail.ru; Miromanova Elena Viktorovna – intern, e-mail: evm91@mail.ru; Okhremchuk Lyudmila Vasilyevna – the assistant to chair, к.м.н. e-mail: ohremchuk-ljudmila@rambler.ru; Dyadkina Elena Evgenyevna – the chief physician, e-mail: irgdp3@mccirk.ru

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ABC/VEN –АНАЛИЗА

Л. Уламбаяр<sup>1</sup>, Л. Хурэлбаатар<sup>2</sup>, Б. Амаржаргал<sup>2</sup>, С. Мунхбат<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Монгольский государственный медицинский университет, ректор – к.м.н., проф. Г. Батбаатар;  
<sup>2</sup>Фармацевтический институт “Монос”, Монголия)

**Резюме.** В статье представлены результаты ABC/VEN анализов лекарственной терапии больным с диагнозом язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Случайным методом были отобраны 393 истории болезней больных, выписанных из стационара с вышеуказанным диагнозом. Показаны объективность и рациональность распределения расходов лекарственных препаратов и дана оценка практической реализации Монгольского национального стандарта лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, применение лекарственных препаратов, фармакоэкономика, ABC/VEN-анализ.

## AS RESULT OF STUDY ON PEPTIC ULCER DISEASE MEDICINE TREATMENT BY PHARMACOECONOMIC ABC/VEN ANALYSIS

L. Ulambayar<sup>1</sup>, L. Khurelbaatar<sup>2</sup>, B. Amarjargal<sup>2</sup>, S. Munkhbat<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Health Science University of Mongolia; <sup>2</sup>“Monos” pharmaceutical Institute, Mongolia)

**Summary.** The paper presents a results of ABC/VEN analysis by medical treatment for patient by peptic ulcer disease (PUD). In the survey secondary and tertiary hospital 393 patients were involved. In this study PUD treatment Mongolian standard implementation and it estimates how the medicine budget is being spent efficiently.

**Key words:** peptic ulcer disease, usage medicine, ABC/VEN analysis, pharmacoeconomic.

По статистическим данным за 2012 год в Монголии были зарегистрированы 38233 случая болезней пищеварительного тракта, из которых 23,6% составляли стационарные, а 76,4% – амбулаторные случаи [1]. За последние 10 лет число амбулаторных больных с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) увеличилось на 16,7%, а стационарных – на 4,5%. Кроме того, у 80% больных отмечается диагноз язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [2].

Одной из перспективных проблем Монголии, как и большинства стран мира, независимо от политического и экономического путей их развития, является необходимость постоянного увеличения социальных расходов, в том числе на здравоохранение – на обеспечение качественного медицинского обслуживания населения, внедрение новых высокоэффективных лекарственных препаратов.

ABC/VEN анализ лекарственной терапии ЯБЖ и ДПК является методом оценки рациональности использования лекарственных препаратов, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения [3,4].

В Монголии пока не имеется научного исследования с использованием ABC/VEN анализа лекарственной терапии ЯБЖ и ДПК, который является высокоэффективным фармакоэкономическим методом изучения обеспеченности лечебно-профилактических учреждений. Вышеуказанное позволяет считать тему исследования чрезвычайно актуальной.

### Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное одномоментное (cross-section) исследование. Были отобраны 393 истории болезней больных, выписанных из стационара с диагнозом ЯБЖ и ДПК. Среди них было 258 (65,6%) мужчин и 135 (34,4%) женщин, их средний возраст составил 49,2±14,1 лет.

Проводился ABC/VEN анализ лекарственной терапии, назначенной при ведении больных с ЯБЖ и ДПК в районных больницах. Установлено, что 85% больным с диагнозом язвенной болезни ассоциированной определили ферментосвязующей реакцией, 15% – эндоскопией гастродуоденальной зоны.

Согласно рекомендаций Маастрихта-III, и стандартам лечения ЯБЖ и ДПК (MNS 5942:2008) советуют проводить антихеликобактерную тройную схему лечения (ингибиторов протонной помпы и два антибиотика) и лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по квадротерапии

(препараты висмута и ингибиторы протонной помпы) в течение 10-14 дней, после того – применять лекарственные препараты, угнетающие желудочную секрецию, а при необходимости – лекарственные препараты, улучшающие процесс заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Проведен ABC/VEN-анализ лекарственной терапии ЯБЖ и ДПК с помощью программы “Management Sciences for Health” (Управление наукой для здоровья) [5]. Анализ включал построение ряда лекарственных препаратов, расходы на которые в рамках программы составляют в сумме более 75% объема финансирования (категория А), В – менее затратные, на которые уходит 15%, С – наименее затратные – 10%. Таким образом, ABC-анализ позволяет получить точную и объективную оценку бюджетных расходов на лекарственные препараты.

Далее, был проведен VEN-анализ, который позволяет оценить рациональность расходования финансовых средств. Для этого все выписанные пациентам лекарственные препараты делят на три категории: V – жизненно-важные, E – необходимые и N – неважные, второстепенные. Прежде чем приступить к проведению данного анализа нами было предварительно составлен опросный лист для врачей-экспертов.

Данные представляли в виде абсолютных и относительных величин, а также в виде средних и стандартной ошибки средних. Обработку статистических данных осуществляли с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007, SPSS 16.0.

### Результаты и обсуждение

Нами были определены результаты ABC-анализа с учетом процентного соотношения наименований лекарственных препаратов и их расход (рис. 1).

В категорию А вошли 5 (17,9%) наименований (солкосерил 42,5 мг/мл, Кларитромицин 250 мг, Фамотидин 5 мг, Амоксиклав 625 мг, Омепразол 20 мг), которые занимали 71,8% общего расхода; в категорию В – 4 (14,3%) наименования (аминокапроновая кислота 5% – 100 мл, актовегин 40 мг/мл, сукральфат 1000 мг, амоксициллин 500 мг), которые занимали 16,4%; а в категорию С – 19 (67,9%) наименований, расходы составляли 11,7%.

Таким образом, установлены расходы на 28 наименований лекарственных препаратов в размере 14.404.360 тугриков.

На следующем этапе, была проведен опрос врачей-экспертов (рис. 2).



Рис. 1. Результаты ABC-анализа лекарственных средств, предназначенных для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

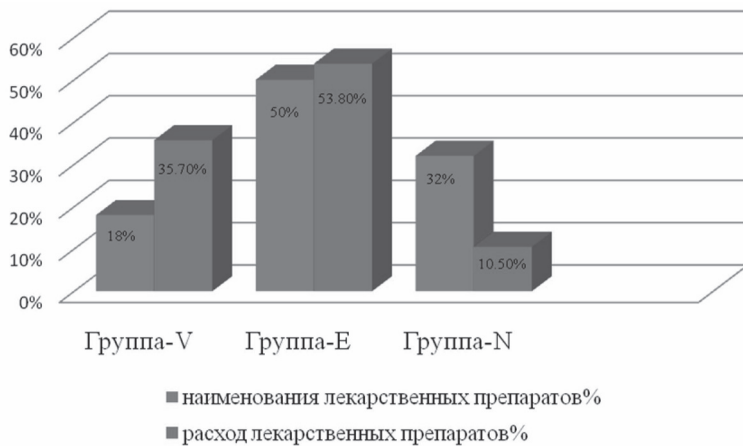


Рис. 2. Результаты VEN-анализа.

В группу "V" включили 5 (18%) лекарственных препаратов, таких как кларитромицин 250 мг, амоксицилин по 625 мг, пантопразол 20 мг, дебол 120 мг и омепразол 20 мг, которые занимают 35,7% всех затраты на лекарственные препараты.

В группу "E" вошли препараты 14 (50%) наименований, такие как солкосерил 42,5 мг/мл, фамотидин таблетки по 20 мг и раствор по 5 мл, актовегин 40 мг/мл, сукральфат 1,0 г, амоксициллин 500 мг, алоэ 1 мл, аскорбиновая кислота 5% – 2 мл, фамотидин 20 мг, алмагель 170 мл, метоклопрамид 10 мг, метронидазол 250 мг, промаг 400 мг, ранитидин 150 мг и азитромицин 250 мг, составляющие 53,8% средств, направленных на закупку лекарственных препаратов.

В группу "N" вошли 9 (32%) наименований, что включает 10,4% всех расходов на них.

Далее, нами был проведен сравнительный анализ количественных и ценовых показателей и разделение их по подгруппам, которые показаны в таблице 1.

В подгруппу "AV" входил 1 лекарственный препарат, на который потрачено 46,2% всех средств на приобретение лекарственных препаратов. В "AE" подгруппу входили 2 лекарственного препарата (солкосерил 42,5 мг/мл и фамотидин таблетки по 20 мг и раствор по 5 мл для инъекции – блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов), затраты этой группы 70,8% от общих расходов. Таким образом, установлено, что при лекарственной терапии ЯБЖ и ДПК массовую часть лекарственного бюджета занимают лекарственные препараты, направленные на улучшение регенеративного процесса в слизистой желудка, на снижение секреторной функции и на уничтожение *H. pylori* (табл. 1).

Кроме того, в подгруппу "AN" включены 2 лекарственных препарата, благодаря которым смогли сэкономить бюджет на 70,2%, а в "BN" подгруппах – 16,4%, "CN" – 13,4% от общей суммы расходов.

Таблица 1

Результаты ABC/VEN -анализов лекарственного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Подгруппы	Жизненно-важные (Vital)		Необходимые (Essential)		Второстепенные неважные (Non essential)	
	Количество	Процентное соотношение затрата (в тугриках)	Количество	Процентное соотношение затрата (в тугриках)	Количество	Процентное соотношение затрата (в тугриках)
Группа-А	1 ЛП (20%)	46,2%	2 ЛП (14,3%)	70,8%	2 ЛП (22,2%)	70,2%
Группа-В	1 ЛП (20%)	28,9%	3 ЛП (21,4%)	19,1%	2 ЛП (22,2%)	16,4%
Группа -С	3 ЛП (60%)	24,9%	9 ЛП (64,3%)	10,1%	5 ЛП (55,6%)	13,4%
Итого	5 ЛП (100%)	100%	14 ЛП (100%)	100%	9 ЛП (100%)	100%

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика медицинских показателей Монголии. – Улан-Батор, 2013. – 61 с.
2. Казакова Р.В., Калягин А.Н., Рожанский А.А., Пошкайте И.А. Оценка эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни с использованием схемы «кларитромицин – омепразол – амоксициллин» // Журнал инфекционной патологии. – 2008. – Т. 15. №1-4. – С.47-49.
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Лечение инфекции *Helicobacter pylori* // Фарматека. – 2012. – №2. – С.11-17.
4. Методические рекомендации по проведению ABC, VEN и частотного анализа потребления отдельными категориями

граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. – М., 2007. – С.22-28.

5. Прикладная фармакоэпидемиология / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.

6. Nofriana E. ABC and VEN analysis toward the drug expenditure in RSOD dr Soedarso Pontianak year of 2010 / Graduate program Faculty of medicine Gadjan Mada University Yogyakarta. -2012.-URL: [http://www.phgmu.org/test/wisuda/publikasi/online/foto\\_berita/erlin.pdf](http://www.phgmu.org/test/wisuda/publikasi/online/foto_berita/erlin.pdf). (дата обращения 02.08.2013).

## REFERENCES

1. Statistics medical records Mongolia. – Ulaanbaatar, 2013. – 61 p. (in Mongolian)
2. Kazakova R.V., Kalyagin A.N., Rozhansky A.A., Poshkayte I.A. Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer using the scheme «clarithromycin – omeprazole – amoxicillin» //

Zurnal Infekcionnoj Patologii. – 2008. – Vol. 15. №1-4. – P.47-49. (in Russian)

3. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N. Treating infections *Helicobacter pylori* // Farmateka. – 2012. – №2. – P.11-17. (in Russian)



4. Guidelines for the ABC, VEN and consumption frequency analysis certain categories of citizens of medicines through computer systems. – Moscow, 2007. – P.22-28. (in Russian)

5. Applied Pharmacoepidemiology / Ed. V.I. Petrov. – Moscow: GEOTAR Media, 2008. – 384 p. (in Russian)

6. Nofriana E. ABC and VEN analysis toward the drug expenditure in RSOD dr Soedarso Pontianak year of 2010 / Graduate program Faculty of medicine Gadjan Mada University Yogyakarta.-2012.-URL: [http://www.phgmu.org/test/wisuda/publikasi/online/foto\\_berita/erlin.pdf](http://www.phgmu.org/test/wisuda/publikasi/online/foto_berita/erlin.pdf). (дата обращения 02.08.2013).

#### Информация об авторах:

Уламбаяр Лхамсурэн – аспирант 3-ого курса Монгольского государственного медицинского университета, e-mail: L.Ulambayar@yahoo.com; Л. Хурэлбаатар – к.ф.н., профессор, С. Мунхбат – к.ф.н.

#### Information About the Authors:

Ulambayar Lkhamsuren – postgraduate 3-th year of the Mongolian State Medical University, e-mail: L.Ulambayar@yahoo.com; L. Hurelbaatar – PhD, Professor, S. Munhbat – PhD

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© БЫХАЛОВ Л.С. – 2013

УДК 616.98.-097-022:616-002.5-091

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УМЕРШИХ ОТ ТУБЕРКУЛЁЗА В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*Леонид Сергеевич Быхалов*

(Волгоградский государственный медицинский университет, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Петров, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Смирнов; Волгоградский медицинский научный центр, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.И. Петров, лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза, зав. – д.м.н., проф. А.В. Смирнов)

**Резюме.** В работе изучена группа ВИЧ-инфицированных умерших пациентов с генерализованным туберкулёзом, который обнаруживался в 55% ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Выявлены медицинские, клинико-морфологические и социальные признаки при сочетании туберкулёза и ВИЧ-инфекции у умерших лиц с генерализацией туберкулёзного процесса. Туберкулёз играл ведущую роль в механизмах танатогенеза у (68%) ВИЧ-инфицированных и развивался при выраженном иммунном дефиците ( $CD4+ = 40$  кл/мкл). Охарактеризовано течение двойной инфекционной патологии по параметру «время», который составил 6 лет от момента выявления ВИЧ-инфекции до проявления туберкулёза различных локализаций. При ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз с генерализацией туберкулёзного процесса отмечалось молниеносное течение двойной инфекции с летальным исходом в течение первого года, что наблюдалось в 80% случаев при одномоментном выявлении ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Резко выраженная кахексия и гепатоспленомегалия выявлена более чем у 90% умерших пациентов с генерализованным туберкулёзом, данные клинико-морфологические изменения наблюдались, преимущественно, у мужчин (81%) среднего возраста ( $35 \pm 6$  лет) относящиеся к городскому населению (76%), среди которых 16% находились в местах лишения свободы, наркотическая зависимость выявлена у 18%, алкогольная – у 9%. Определена основная медико-социальная характеристика умерших лиц от ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз – приверженность больных к терапии двойной инфекции, которая проявляется нарушением режима приема противотуберкулёзных препаратов у 72% и отказом от АРВТ у 6% умерших больных.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулёз, ко-инфекция, медико-социальные параметры.

### MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PERSONS DIED OF TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH HIV INFECTION

*L.S. Bykhalov*

(Volgograd State Medical University; Volgograd Medical Research Center, Russia)

**Summary.** The paper studied a group of died patients with generalized tuberculosis, revealed in 55% of patients with co-infection of HIV / tuberculosis. There have been revealed medical, clinical, morphological and social features in combination of tuberculosis and HIV infection in died persons with generalization of tuberculosis. Tuberculosis has played a leading role in the mechanisms of tanatogenesis in 68% of HIV -infected patients and developed in expressed immune deficiency ( $CD4 + = 40$  cells / uL) HIV / TB co-infection. There have been characterized double infectious diseases in the parameter “time”, which amounted to 6 years from the time of diagnosis of HIV infection before the onset of tuberculosis in different locations. In co-infection HIV / TB with generalization of tuberculosis there was noted fulminant course of dual infection with a fatal outcome in the first year, which was observed in 80 % of cases in single-step detection of co-infection HIV / tuberculosis. Pronounced cachexia and hepatosplenomegaly were detected in over 90% of died patients with generalized tuberculosis, which was observed predominantly in men (81%) of middle age ( $35 \pm 6$  years) related to urban population (76%) among them 16% were in prison, drug dependence was revealed in 18%, alcohol dependence – in 9%. There has been determined the basic medical and social characteristics of deceased persons dually infected with HIV / tuberculosis – adherence of patients to the therapy of double infection, which is manifested in violation of a regime of intake of anti- TB drugs in 72% of patients, and by rejection of ART in 6% of died patients.

**Key words:** HIV, TB, co-infection, medico-social parameters.

Актуальность изучения ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз обусловлена неуклонным ростом ВИЧ-инфекции, которая приводит к иммунному дефициту, резко увеличивая риск развития туберкулёза различных локализаций, что приводит к распространению последнего повсеместно, не зависимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции в общей популяции [14].

По данным отечественной и зарубежной литературы более 50% ВИЧ-инфицированных в России умирают от туберкулёза, а доля больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз составляет до 75% [2,6,14].

Под влиянием различных факторов течение ВИЧ-инфекции может значительно отличаться не только у разных пациентов, но и в разных географических регионах, а также имеются сведения о том, что ко-инфекция ВИЧ/туберкулёз приводит к взаимной прогрессии [9,12].

Сочетание двух взаимосвязанных инфекций – ВИЧ-инфекции и туберкулёза – является крупной медико-социальной проблемой, которая до настоящего времени остается не решенной, что обуславливает необходимость проведения комплексных научных исследований с целью выявления закономерностей медицинских и социальных проявлений и течения ко-инфекции, которые могут быть использованы в разработке программ по профилактике и лечению данной патологии.

Сведения о медико-социальных параметрах лиц, страдавших и умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, малочисленны и противоречивы.

Цель исследования: охарактеризовать медико-социальные параметры умерших больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выявить медицинские, социальные и клиничко-морфологические признаки сочетания туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

### Материалы и методы

Использовались протоколы и протокол-карты аутопсийных исследований патологоанатомических отделений Волгоградского областного патологоанатомического бюро (главный врач Б.В. Голуб) за период с 2004 по 2012 г. Исследуемый материал был получен от умерших больных, проживавших на территории Волгограда и Волгоградской области (ВО), с подтвержденными лабораторно диагнозами ВИЧ-инфекции (n=363), из них в сочетании с туберкулёзом различных локализаций (n=262).

Были изучены социальные параметры больных: пол, возраст, социально-средовые (место проживания, пребывание в местах лишения свободы), отношение к лечению (отказ от антиретровирусной терапии (АРВТ), лечился с отрывом в противотуберкулёзных медицинских организациях), медицинские параметры (сроки госпитализации и профиль лечебных учреждений) с учетом клиничко-морфологических форм и признаков сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулёза, таких как: сроки выявления ВИЧ инфекции и туберкулёза, время наступления смерти от туберкулёза, иммунологические показатели CD4+, CD8+ клеток и их соотношение, наличие микобактериовыделения (МБТ+), множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к противотуберкулёзным препаратам (ПТП) и наличие деструкции легочной ткани (CV).

Для уточнения социальных, клинических и медицинских признаков сочетания ко-инфекции были изучены медико-социальные параметры умерших при туберкулёзе в сочетании с ВИЧ-инфекцией с учетом наиболее значимой клиничко-морфологической формы – генерализованный туберкулёз.

Индекс массы тела (ИМТ) высчитывали по формуле  $I = m/h^2$ , где  $m$  – масса тела в килограммах,  $h$  – рост в метрах. Интерпретация показателей оценивалась согласно рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Все данные об умерших пациентах были обезличены с целью соблюдения этических норм, дизайн исследования прошел экспертизу в региональном этическом комитете.

Данные представлялись в виде абсолютных и относительных величин. Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999).

### Результаты и обсуждение

Диагноз туберкулёза различных локализаций обнаружен у 72% умерших ВИЧ-инфицированных лиц. В 68% случаев (n=177) туберкулёз играл ведущую роль в механизмах танатогенеза у ВИЧ-инфицированных. Генерализованные формы туберкулёза составили больше половины случаев – 145 (55%). Полученные данные о роли туберкулёза в причинах смерти ВИЧ-инфицированных и перераспределении клиничко-морфологических форм с превалированием процессов с множественной локализацией подтверждают эпидемиологические тенденции патоморфоза остро прогрессирующих форм туберкулёза, при которых ВИЧ-инфекция выступает как биологический фактор [1,11].

По данным, полученным при исследовании, в местах лишения свободы находилось 16% умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Употребление наркотиков, было отмечено у 18% умерших, из них 16% принимали парентеральный наркотик за несколько дней до смерти. Алкогольная зависимость выявлена у 9% умерших от ко-инфекции с генерализацией туберкулёзного процесса. Результаты нашего исследования согласуются с мнением Е.В. Любаевой, что к ВИЧ-инфицированным пациентам и больным туберкулёзом часто относятся социально-дезадаптированные слои населения (наркоманы, алкоголики, лица БОМЖ, из мест лишения свободы, безработные и т.д.), что затрудняет наблюдение и лечение данной категории лиц [6].

Выявлено следующее распределение изучаемой категории больных по гендерным различиям: 19% женщин и 81% мужчин. Средний возраст умерших женщин составил  $34 \pm 5$  лет. Средний возраст мужчин умерших от генерализованных форм туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией составил  $35 \pm 6$  лет. При исследовании социально-средовых характеристик выявлено, что 76% умерших от генерализованного туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией относились к городскому населению, 14% проживали в сельской местности, 11% были без определенного места жительства. Интересен тот факт, что 82% женщин – это жители сельской местности.

От момента выявления ВИЧ-инфекции до проявления туберкулёза различных локализаций мода параметра «время» составила 6 лет. В первый год после установления диагноза туберкулёз у ВИЧ-инфицированных от генерализованных форм туберкулёза умерло 65% больных. При одномоментном выявлении ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, наблюдавшемся в 26% случаев, от генерализованных форм туберкулёза в первый год летальный исход был выявлен у 80% больных.

Были обнаружены клиничко-морфологические признаки, характерные для ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз, по результатам аутопсий умерших больных от генерализованных форм туберкулёза. Резко выраженный дефицит массы тела был выявлен у 93% умерших больных. Мода ИМТ составляла  $15,6 \text{ кг/м}^2$ , в некоторых случаях дефицит массы тела от должного достигал до 38-40 кг. Другим клиничко-морфологическим проявлением являлась гепатоспленомегалия, выявленная у 94% умерших от генерализованных форм туберкулёза при ВИЧ-инфекции. По видимому, причиной таких клиничко-морфологических изменений при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулёза являлась резко выраженная туберкулёзная интоксикация, развившаяся на фоне генерализации процесса [2,10,11].

Количество CD4+ лимфоцитов (мода) при последнем прижизненном иммунологическом исследовании составляло 40 кл/мкл, CD8+ лимфоцитов – 369 кл/мкл, соотношение CD4/CD8 – 0,13. Такие показатели иммунологического статуса свидетельствуют о резко выраженном иммунном дефиците при генерализованных формах туберкулёза, что сопоставимо с исследованиями отечественных и зарубежных ученых [2,13].

По данным О.Б. Нечаевой, клиничко-лабораторные показатели по туберкулёзу среди ВИЧ-инфицированных были в 27-31 раз больше, чем у больных туберкулёзом в общей популяции по РФ [8]. В проведенном исследовании в ВО (МБТ+) было обнаружено в 38% случаев. Деструкция легочной ткани (CV) выявлена у 21% умерших от туберкулёза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. МЛУ к ПТП выявлена у 29% умерших. ЛУ штаммы микобактерий туберкулёза (кластер «W»-Beijing, Lam и др. мутированные штаммы) приводят к заболеванию туберкулёзом, который трудно поддается лечению и в соче-

тании с иммунодефицитом остро прогрессирует, приводит к деструктивным изменениям в паренхиме легких [3,5,10].

По мнению некоторых авторов, своевременно назначенная АРВТ предупреждает развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, другие в своих исследованиях говорят о несущественных отличиях связи терапии в развитии СПИД-ассоциированных состояний (в т.ч. туберкулеза), не оказывая существенного влияния на структуру морфологических изменений и причин летальности, но при этом не исключается тот факт, что невозможно проследить за приемом препаратов из-за недисциплинированности данной категории лиц [4,7].

В представленном исследовании при изучении медицинской документации, отказ от АРВТ выявлен у 6% умерших. Нерегулярное лечение в противотуберкулезных медицинских организациях получали 72% умерших от генерализованных форм туберкулеза.

Проанализирована структура медицинских организаций (МО), в которых больные с генерализованными формами туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией получали лечение. Рассчитывалось среднее количество койко-дней, проведенных больными со дня последней госпитализации до момента смерти. Всего в лечебных учреждениях инфекционного профиля лечение получали 97% умерших от генерализованных форм туберкулеза. В инфекционных клиниках больницах (ИКБ) получали лечение 45% и в специализированных лечебных учреждениях противотуберкулезного профиля (ПТП) 52%, в непрофильных лечебных стационарах получали лечение 3% больных. Количество дней, проведенных в стационарах ИКБ, медиана составила 9 дней. В МО ПТП медиана составила 13,5 дней. В непрофильных учреждениях медиана не высчитывалась из-за небольшой статистической выборки. Статус инвалида имели 2% умерших от генерализованного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Итак, основной медико-социальной составляющей в лечении туберкулеза при ВИЧ-инфекции является приверженность больных к терапии. Нерегулярный прием препаратов приводит к развитию резистентности и прогрессированию заболеваний. Полученные данные не отражают полную картину состояния исследуемой проблемы, поскольку учитывают лишь отказ от АРВТ и нерегулярное лечение в противотуберкулезных учреждениях, поэтому имеется необходимость продолжить исследование с использованием анкетирования больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на предмет установления причин медицинских и социальных, влияющих на приверженность к двойной терапии. Кроме того, исходя из выше изложенных результатов, можно сде-

лать вывод о неудовлетворительном эффекте от проведенных лечебных мероприятий, что непосредственно зависит от качества предоставляемых услуг лечебными учреждениями, своевременности диагностики [2]. Результаты исследования могут быть использованы при разработке алгоритмов мероприятий, направленных на преемственность в оказании медицинской помощи с целью предупреждения быстрого прогрессирования ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Таким образом, на основании анализа социальных, клинко-морфологических и медицинских признаков сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза выявлены региональные особенности. Самой распространенной клинко-морфологической формой является генерализованный туберкулез, который выявлен у 55% умерших, играл ведущую роль в механизмах танатогенеза у 68% ВИЧ-инфицированных и развивался при выраженном иммунном дефиците (CD4+=40 кл/мкл). Определена мода параметра «время», которая от момента выявления ВИЧ-инфекции до проявления туберкулеза различных локализаций равнялась 6 лет. Данная форма туберкулеза протекала молниеносно, средняя длительность течения ко-инфекции ВИЧ/туберкулез составила в среднем около 1 года. В категории больных с одномоментным выявлением ко-инфекции ВИЧ/туберкулез от генерализованных форм туберкулеза в первый год умерло большинство пациентов (80%).

Наиболее характерными клинко-морфологическими признаками сочетания ко-инфекции ВИЧ/туберкулез по данным аутопсий являются резко выраженная кахексия и гепатоспленомегалия, наблюдавшаяся в более чем в 90% случаев. Среди умерших доминировали мужчины (81%), среднего возраста (35±6 лет), преимущественно городское население (76%), лица БОМЖ (11%), лица, бывшие в местах лишения свободы (16%), с наркотической (18%), алкогольной зависимостью (9%).

Приверженность больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией к терапии определена как основная медико-социальная составляющая характеристик умерших лиц от ко-инфекции ВИЧ/туберкулез. Нерегулярное лечение в противотуберкулезных учреждениях выявлено у 72%, а отказ от АРВТ обнаружен у 6% умерших от генерализованных форм туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Распределение медико-социальных параметров необходимо учитывать при выявлении изучаемой патологии и проведении патоморфологических исследований, что позволит оптимизировать диагностику и лечение, предупредить развитие и прогрессирование туберкулезного процесса, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни у данной категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Быхалов Л.С., Седова Н.Н., Деларю В.В. и др. Причины смерти и патоморфологическая характеристика органов при туберкулезе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №3. – С.64-68.
2. Зимица В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. №3. – С.5-8.
3. Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е. и др. Тканевые и клеточные реакции легких при лекарственно-устойчивом туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №8. – С.53-57.
4. Игумнова Ю.Э. К вопросу о влиянии антиретровирусной терапии на структуру летальности ВИЧ-инфицированных заключенных, умерших от неясных причин (предварительные сведения) // Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека: сб. научн. тр. пятых научных чтений Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого. – СПб.: Медпресса, 2013. – С.146.
5. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87. №3. – С.3-9.
6. Любаева Е.В., Кравченко А.В., Ениколопов С.Н. Социально-демографический профиль пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в Москве // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С.27-31.
7. Мошковиц Г.Ф., Минаева С.В., Варлова Л.В. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С.31-35.
8. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» – 2012. – №2 <http://vestnik.mednet.ru/content/view/399/30/lang.ru>
9. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С.60-64.
10. Свистунов В.В., Цинзерлинг В.А. Структурные изменения при туберкулезе, вызванном различными генотипами микобактерий // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. – Белгород, 2013. – С.127-128.
11. Целищева П.В., Егоров О.Н., Шиман И.Н. Патоморфологическая характеристика остро прогрессирующего туберкулеза легких с позиций современного учения о патоморфозе // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – Т. 54. №4. – С.120-121.
12. Щелканова А.И., Чуканов В.И. Клинические особенности больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией // Материалы



VII Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С.231.

13. Van Nhi L., Thy Qui L., Viet Co N. Preliminary results of the relationship between clinical features, chest X-ray and T CD4+ count among HIV+ patients with tuberculosis // II Int. J.

Tuberc. Lung Dis. –2001. –Vol. 5. №1 1.-Suppl.1. – P.35.

14. WHO report global tuberculosis control. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/gtbr11\\_full.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf) 2011. URL

## REFERENCES

1. Bykhalov L.S., Sedova N.N., Delaryu V.V., et al. Causes of death and pathological characteristics of tuberculosis associated with HIV infection // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. – 2013. – №3. – P.64-68. (in Russian)

2. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., et al. Generalized tuberculosis in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases // Infektsionnye bolezni. – 2010. – Vol. 8. №3. – P.5-8. (in Russian)

3. Zyuzya Yu.R., Lepekha L.N., Gedymin L.E., et al. Tissue and cellular response in the lungs of drug-resistant TB // Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. – 2004. – №8. – P.53-57. (in Russian)

4. Igumnova Yu.E. On the effect of antiretroviral therapy on the structure of the mortality of HIV-infected inmates who died from non-violent causes (preliminary data) // Current approaches to clinical and morphological diagnosis and treatment of human diseases: Fri. Nauchn. tr. Fifth Scientific Conference All-Russian conference with international participation, dedicated to the memory corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Honored Scientist Russia, Professor Oleg K. Khmelnytsky. – St. Petersburg: MEDpress, 2013. – P.146. (in Russian)

5. Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberculosis in combination with HIV infection // Tuberkulez i bolezni legkikh. – 2010. – Vol. 87. №3. – P.3-9. (in Russian)

6. Lyubaeva E.V., Kravchenko A.V., Enikolopov S.N. Socio-demographic profile of patients with HIV infection and tuberculosis, in Moscow // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. – 2010. – №3. – P.27-31. (in Russian)

7. Moshkovich G.F., Minaeva S.V., Varlova L.V., et al. The

effectiveness of antiretroviral therapy for HIV infection // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. – 2010. – №3. – P.31-35. (in Russian)

8. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Epidemiological situation of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation // Electronic scientific journal "Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya" – 2012. – №2. – Internet: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/399/30/lang.ru> (in Russian)

9. Pokrovskaya A.V. Factors affecting the course of HIV infection // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. – 2010. – №3. – P.60-64. (in Russian)

10. Svistunov V.V., Tsinzerling V.A. Structural changes in tuberculosis caused by Mycobacterium different genotypes // Proceedings of the IV All-Russian Congress of Pathologists. – Belgorod, 2013. – P.127-128. (in Russian)

11. Tselishcheva P., Yegorov O., Schiemann I.N. Pathological characteristics of acutely progressive pulmonary tuberculosis from the standpoint of the modern theory of pathomorphism // Medical Science and Education of the Urals. – 2008. – Vol. 54. №4. – P.120-121. (in Russian)

12. Shchelkanova A.I., Chukanov V.I. Clinical features of patients with tuberculosis and HIV // Proceedings of the VII Congress of the Russian TB specialists. – Moscow, 2003. – P.231. (in Russian)

13. Van Nhi L., Thy Qui L., Viet Co N. Preliminary results of the relationship between clinical features, chest X-ray and T CD4+ count among HIV+ patients with tuberculosis // II Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – Vol. 5. №1 1.-Suppl.1. – P.35.

14. WHO report global tuberculosis control. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2011/gtbr11\\_full.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf) 2011. URL

### Информация об авторе:

Быхалов Леонид Сергеевич – к.м.н., докторант кафедры патологической анатомии ВолГМУ, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru.

### Information About the Author:

Bykhalov Leonid – PHD, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; Tel ++78442-37-58-74, e-mail: leonby-vgd@yandex.ru

© ДОЛГИХ Т.И., ЧЕКМАРЕВ Г.В., СЕРБАЕВ Д.А., КАДЦЫНА Т.В. – 2013

УДК 618.2/5-056.714-053.7/.8+510.67

## ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СОЦИАЛЬНО-АДАПТИРОВАННОЙ МОЛОДЕЖИ

Татьяна Ивановна Долгих, Герман Викторович Чекмарев,

Дмитрий Александрович Сербаяев, Татьяна Владимировна Кадыцина

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, Центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – д.м.н., проф. Т.И. Долгих)

**Резюме.** Целью работы явилась разработка прогностической модели оценки риска репродуктивных потерь семейной пары на основе анамнестических и клинико-лабораторных данных. Было проведено анкетирование 317 человек из числа вузовской молодежи с использованием специально разработанной анкеты-опросника, а также гормональное исследование методом иммуноферментного анализа с определением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е<sub>2</sub>), тестостерона (Т), тироксина (Т<sub>4</sub>), тиротропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (аТПО). В качестве обучающей выборки для построения прогностической модели использовалась выборка из 48 молодых пар в возрасте от 18 до 35 лет, из которых 24 пары с репродуктивными потерями в анамнезе, 24 пары с благоприятным репродуктивным анамнезом. Построение прогностической классификационной модели производилось с помощью функций библиотеки "randomForest" системы R. Значения лабораторных показателей перекодировались в 3 значения: 1 – ниже нормы, 2 – норма, 3 – выше нормы. Затем производилось разбиение на два интервала всех числовых показателей с помощью алгоритма k-means. С использованием функции "importance" системы R последовательно производилось уменьшение количества предикторов в модели. Наименьшее количество предикторов, при котором сохранялась приемлемо низкая ошибка распознавания объектов, не включенных в обучение out-of-bag (ООВ) равно 13. При этом ООВ=20%, из них 16,7% для репродуктивно здоровых пар и 23,5% для репродуктивно нездоровых пар. По результатам построения прогностической модели был получен список предикторов по убыванию значимости для диагностики репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, социально-адаптированная молодежь, прогностическая модель.

**CREATION EXPERIENCE OF PREDICTIVE MODEL TO ASSESS THE REPRODUCTIVE HEALTH STATUS OF SOCIAL-ADAPTED YOUNGS**

T.I. Dolgih, G.V. Chekmarev, D.A. Serbaev, T.V. Kadtsyna  
(Omsk State Medical Academy, Russia)

**Summary.** The aim of the study was to develop predictive model for reproductive losses risk in married couple based on medical history, clinical and laboratory data. Were surveyed 317 people from among high school youth using a specially designed questionnaire. Among high school youth hormonal research was by enzyme immunoassay with the definition of Follicle-Stimulating Hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), testosterone (T), thyroxine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid peroxidase antibodies (aTPO). As a training set to build a predictive model used a sample of 48 young couples aged 18 to 35 years. 24 couples had reproductive losses in history and the 24 pairs had favorable reproductive anamnesis. Predictive classification model was made with the help of functionlibrary "randomForest" system R. Then we partition into two intervals of the amounts by the k-means algorithm. The fewer predictors were produced in the model using function "importance" of the R series. The smallest number of predictors that maintains acceptable low out of bag error that are not included in the training (OOB) was 13. In this study OOB = 20%, of which 16,7% for reproductive couples, and 23,5% for non-reproductive couples. According to the results of building predictive models has been obtained the list of predictors of descending importance for the diagnosis of reproductive losses

**Key words:** reproductive health, social-adapted youth, the predictive model.

Согласно указу Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» одной из основных задач и направлений демографической политики Российской Федерации является поддержание и сохранение репродуктивного здоровья населения. Публикация данного документа наглядно отражает сформировавшиеся устойчивые негативные тенденции в состоянии репродуктивного здоровья нации, в особенности среди социально-адаптированной молодежи, насчитывающей свыше 3 млн. человек [1,2,3,4]. Особую настороженность вызывает показатель заболеваемости молодых людей в различных ВУЗах страны, который колеблется от 650,1 до 750,8 на 1000 студентов в год [5,6].

Исследованию состояния репродуктивного здоровья молодежи посвящено достаточное количество работ. При этом в значительном количестве исследовательских работ результаты сформулированы в виде алгоритмов предсказания развития той или иной патологии [9]. Основная проблема при проведении подобных исследований состоит в том, что на сегодняшний день не существует отлаженного механизма практического использования разработанных алгоритмов. В то же время созданные исследователями предсказательные правила могут быть встроены в качестве прогностических моделей в информационные системы медицинских учреждений. Для решения данной задачи группой Data Mining Group был разработан стандарт описания прогностических моделей (PMML) [7]. Однако на территории РФ данный стандарт в настоящее время практически не используется в программных приложениях медицинских информационных систем, что связано с отсутствием возможности чтения напрямую PMML модели у большинства базовых приложений. Одним из вариантов решения проблемы стандартизации примене-

ния прогностических моделей может явиться разработка и эксплуатация модели в одной программной среде, например в среде «R» [7].

Целью нашей работы явилась разработка прогностической модели оценки риска репродуктивных потерь семейной пары на основе анамнестических и клинико-лабораторных данных.

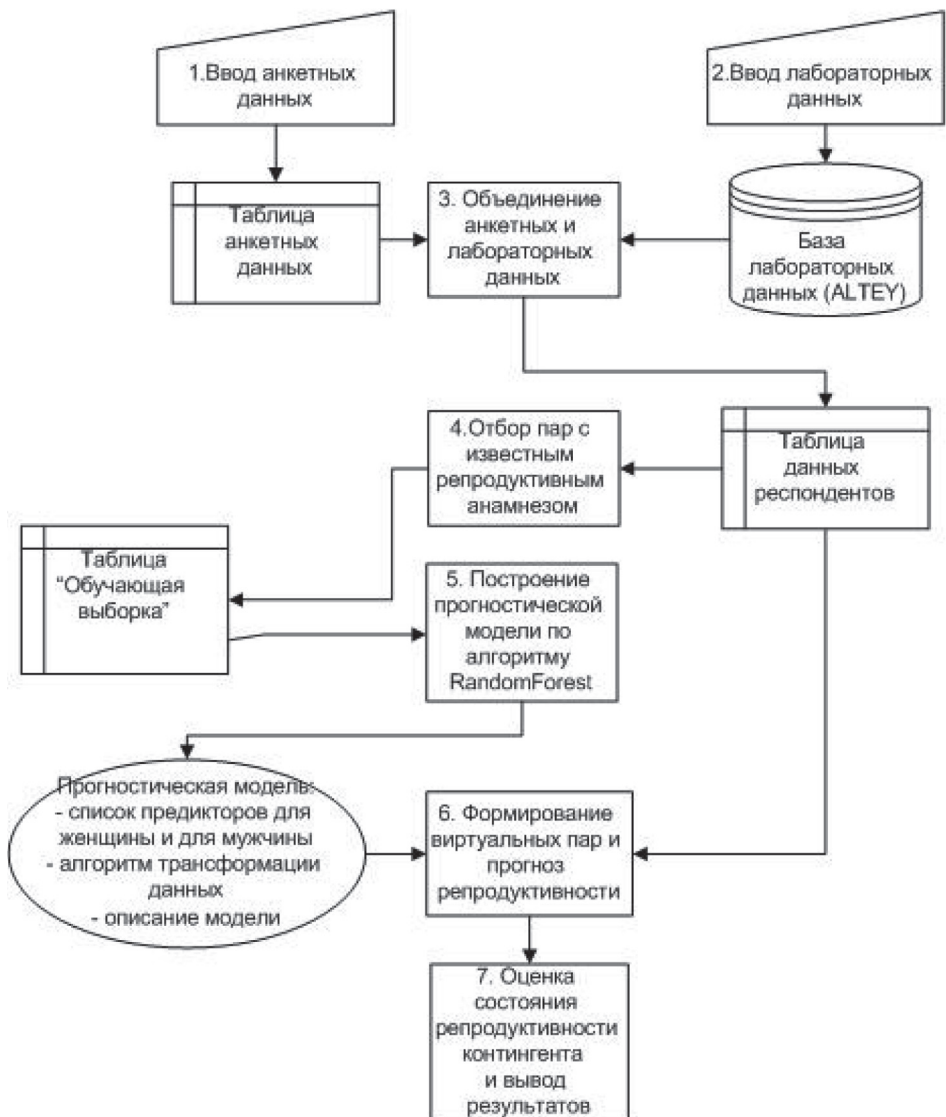


Рис. 1. Алгоритм создания и использования прогностической модели для оценки состояния репродуктивного здоровья обследуемого контингента.

## Материалы и методы

Проведено анкетирование 317 человек из числа вузовской молодежи (Омская государственная медицинская академия и Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского). Для сбора анамнестических данных использовалась специально разработанная анкета-опросник, представленная смысловыми блоками, направленными на определение наследственно-обусловленных заболеваний, наличия инфекционной, эндокринной патологии, соматических заболеваний, нарушений в реализации репродуктивной функции. Проведенный опрос характеризовался по методике – как линейный (респонденты последовательно переходили от одного вопроса к другому), а по форме – групповой и персонализированный.

При лабораторном скрининге функционального состояния эндокринной системы было проведено гормональное исследование методом иммуноферментного анализа с определением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е<sub>2</sub>), тестостерона (Т), тироксина (Т<sub>4</sub>), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (аТПО) с использованием наборов, производства компании «Алкор Био», Россия.

В качестве обучающей выборки для построения прогностической модели использовалась выборка из 48 молодых пар в возрасте от 18 до 35 лет, из которых 24 пары с репродуктивными потерями в анамнезе, 24 пары с благоприятным репродуктивным анамнезом. Каждая такая пара получала двухбалльную оценку репродуктивного здоровья («0» – положительный репродуктивный прогноз «1» – отрицательный репродуктивный прогноз). Выборка респондентов, не имеющих репродуктивного анамнеза, для которой строился прогноз репродуктивного здоровья, составляла 290 человек, из них 233 женщины и 57 мужчин.

Создание прогностической модели, определение наиболее значимых предикторов, а также статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических программ R-med (свидетельство государственной регистрации программы №2011614225 от 12.04.2011 г.) и MDAS (свидетельство государственной регистрации программы № 2012616717 от 31.05.2012 г.). Построение прогностической классификационной модели производилось с помощью функций библиотеки “randomForest” системы R. Значения лабораторных показателей перекодировались в 3 значения: 1 – ниже нормы, 2 – норма, 3 – выше нормы. Затем производилось разбиение на два интервала всех числовых показателей с помощью алгоритма k-means. Это устраняло эффект “переобучения” при построении прогностической модели (каждый показатель имел 2 значения).

## Результаты и обсуждение

Из указанных 48 пар для обучающей выборки было отобрано 35 пар без пропусков анкетных и лабораторных данных. Из них 18 пар с положительной и 17 с отрицательной репродукцией. Общее количество значений показателей в каждой записи для пары 290 (145 для женщины и 145 для мужчины).

С использованием функции “importance” системы R последовательно производилось уменьшение количества предикторов в модели. При отборе предикторов применялись следующие правила: среди предикторов не должно быть ответов на вопросы, связанных с патологией репродуктивности (наличие бесплодия, прерывания беременности и др.); из предикторов исключались показатели, характеризующие наличие супруга, детей, так как прогноз строился с учетом контингента не состоящих в парах молодых людей, не имеющих репродуктивного анамнеза. Предпочтение также отдавалось показателям с меньшим процентом пропущенных значений в записях.

На рисунке 1 приведена последовательность действий по созданию и применению прогностической модели.

Наименьшее количество предикторов, при котором сохранялась приемлемо низкая ошибка распознавания объектов, не включенных в обучение out-of-bag (ООВ), равно 13. При этом ООВ=20%, из них 16,7% для репродуктивно здоровых пар и 23,5% – для репродуктивно нездоровых пар.

По результатам построения прогностической модели

был получен следующий список предикторов по убыванию значимости для диагностики репродуктивных потерь:

1. Наличие варикозной болезни вен нижних конечностей у родственников женщины;
2. Общее количество сердечно-сосудистых заболеваний у родственников женщины (гипертоническая болезнь, инсульты, инфаркты, варикозная болезнь вен нижних конечностей, тромботические заболевания);
3. Уровень антител к тиреоидной пероксидазе у мужчины;
4. Общее количество иммунных (в том числе и аутоиммунных) заболеваний у родственников женщины;
5. Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта у мужчины;
6. Уровень эстрадиола у женщины;
7. Уровень лютеинизирующего гормона у женщины;
8. Количество инфекционных экстрагенитальных и генитальных заболеваний у женщины;
9. Возраст женщины;
10. Уровень антител к тиреоидной пероксидазе женщины.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод о том, что результат прогноза репродуктивности пары опреде-

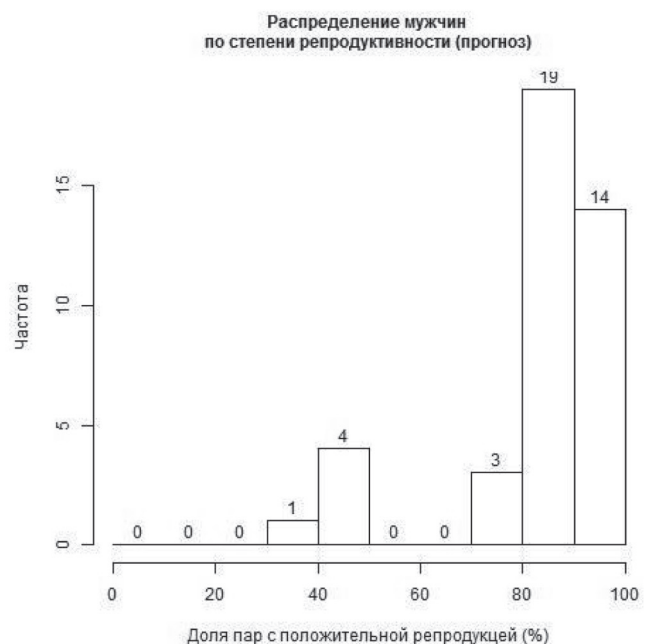
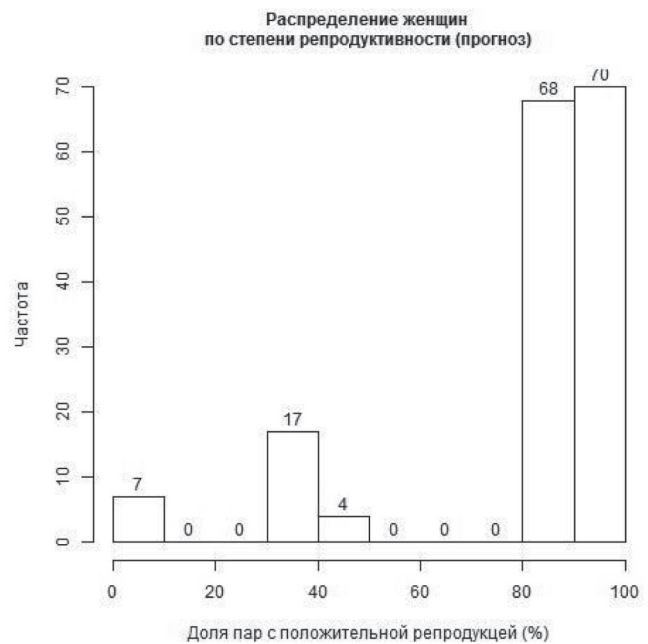


Рис. 2. Распределение женщин и мужчин по «степени репродуктивности».



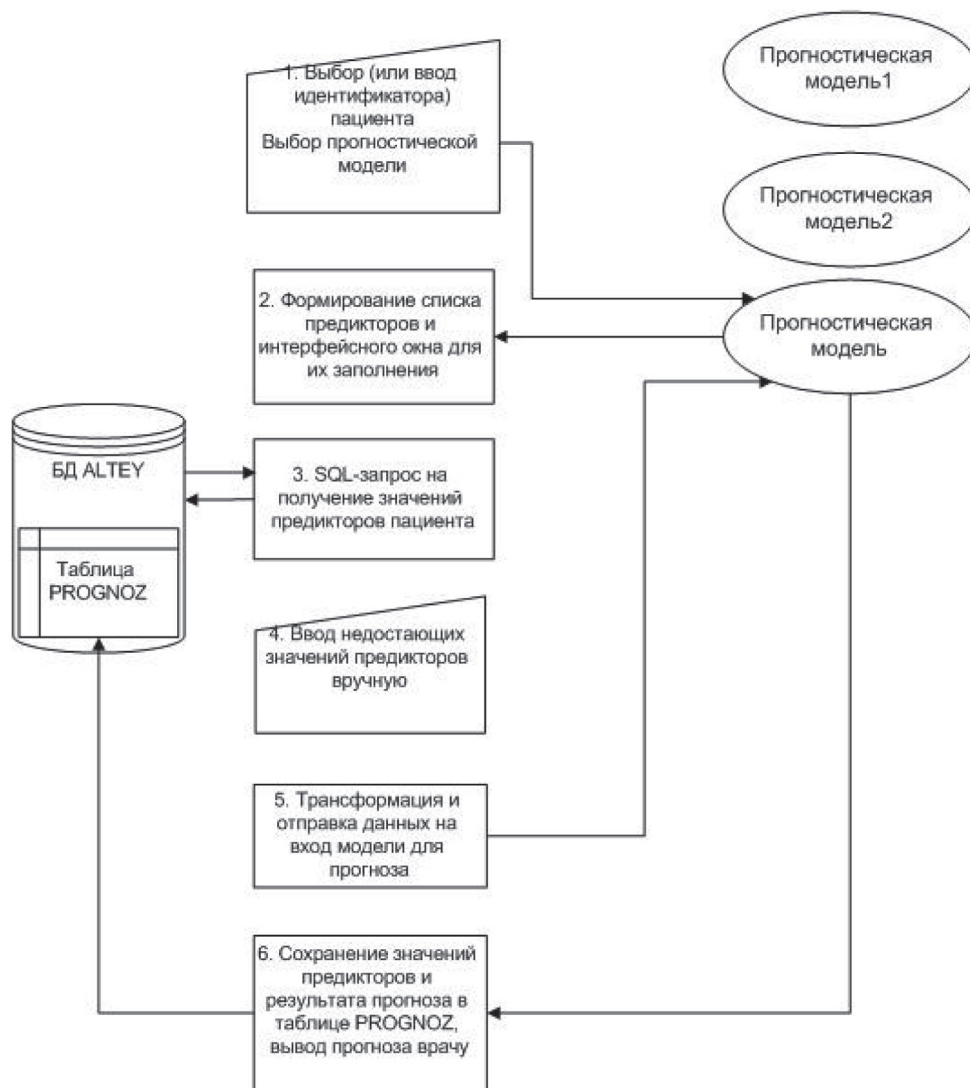


Рис. 3. Логика работы врача с прогностической моделью по прогнозу репродуктивности пары.

ляется в большей степени состоянием здоровья женщины, поскольку 8 предикторов из 10 относятся к группе женщин. Полученная прогностическая модель использовалась для прогнозирования патологии репродуктивной системы у виртуально созданных пар из выборки женщин (166 человек) и выборки мужчин (41 человек). Пары формировались методом полного перебора. Общее количество пар – 6806. По результатам прогноза полученные следующие данные: 5558 пар (82%) с благополучной и 1248 пар (18%) с осложненной реализацией репродуктивной функции.

На рисунке 2 приведено распределение женщин и мужчин по степени репродуктивности. Оказалось, что 7 женщин из выборки не имеют положительного прогноза репродуктивности ни в одной паре, что составляет 5% от общего количества женщин. При этом процент женщин, имеющих положительный прогноз во всех парах (42%), выше, чем процент мужчин, имеющих положительный прогноз во всех парах (34%), что подтверждает ранее выдвинутый нами те-

зис о степени влияния состояния здоровья женщины на прогноз репродуктивности пары. В исследованной нами выборке 24 женщины (14,5% от всех женщин) имеют положительный прогноз репродуктивности в менее чем в 50% виртуальных пар, остальные 144 женщины (84%) имеют положительный прогноз репродукции более чем в 80% пар.

Разработанная модель прогноза репродуктивного здоровья пары, реализованная в среде R, проходит опытную эксплуатацию на кафедре акушерства и гинекологии №2 в Омской государственной медицинской академии. На рис. 3 представлена логика работы врача с прогностической моделью репродуктивности пары.

Для сохранения введенных врачом недостающих данных в базу данных лабораторной информационной системы – ЛИС (в нашем случае была использована ЛИС «ALTEY» (г. Москва)) добавлена таблица PROGNOZ, в которую записывается результат прогноза, сам результат прогноза выдается врачу.

Таким образом, созданная прогностическая модель позволила получить предикторы репродуктивных потерь и определить статистическую значимость предикторов репродуктивных потерь. Реализованная в среде R технология создания и использования

прогностической модели на основе базы данных медицинской (лабораторной) информационной системы может быть применена для создания других прогностических моделей. Полагаем, что при создании прогностической модели были определены некоторые основополагающие принципы для приложений подобного рода. Среди них основные требуемые функции для настройки и эксплуатации прогностической модели.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта № 13-16-55002 (софинансирование Омская область, Государственный контракт №54, от 29.07.2013г).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ, Правительства Омской области, в рамках проекта проведения научных исследований («Разработка стратегии сохранения репродуктивного здоровья социально адаптированной молодежи в Омской области»), проект № 13-16-55002.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айзман Р.И., Айзман Н.И., Лебедев А.В., Рубанович В.В. Компьютерная программа скрининг-контроля состояния здоровья участников образовательного процесса // Вестник Нижневартовского государственного гуманитарного университета. – 2011. – №2. – С.2-5.
2. Геселевич В.А. Актуальные вопросы спортивной медицины: избранные труды. – М.: Советский спорт, 2004. – 232 с.
3. Латышевская Н.И., Клаучек С.В., Москаленко Н.П. Гендерные различия в состоянии здоровья и качестве жизни

- студентов // Гигиена и санитария. – 2004. – №1. – С.51-55.
4. Луков В.А. Здоровье студентов в свете проблемы человеческого потенциала // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения: Труды Второй Всероссийской науч.-практич. конференции с междунар. участием. – СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2007. – С.123-125.
5. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». –

2011. – №6. – URL: <http://vestnik.mednet.ru> (дата обращения 25.08.2013).

6. Шеметова Г., Дудрова Е.В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. №4. – С.526-530.

7. Leisch F., Rossini A.J. Reproducible statistical research //

Chance. – 2003. – №16 (2). – P.46-50.

8. Guazzelli M., Chen Z.W., Williams G. PMML: An Open Standard for Sharing Models // The R Journal. – 2009. – Vol. 1/1. – P.60-65.

9. Hsu J., Berman P., Mills A. Reproductive health priorities: evidence from a resource tracking analysis of official development assistance in 2009 and 2010 // The Lancet. – 2013. – Vol. 381. Is. 9879. – P.1772-1782.

## REFERENCES

1. Ajzman R.I., Ajzman N.I., Lebedev A.V., Rubanovich V.B. The computer program of screening health control participants in the educational process // Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo gumanitarnogo universiteta. – 2011. – №2. – P.2-5. (in Russian)

2. Geselevich V.A. Topical issues of Sports Medicine: selected works – Moscow: Sovetskij sport, 2004. – 232 p. (in Russian)

3. Latyshevskaja N.I., Klauchek S.V., Moskalenko N.P. Gender differences in health status and quality of life of students // Gigiena i sanitarija. – 2004. – №1. – P.51-55. (in Russian)

4. Lukov V.A. Health of students in the light of the problem of human potential // Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih reshenija: Trudy Vtoroj Vseros. nauch.-praktich. konferencii s mezhdunar. uchastiem. – Saint Petersburg: Izd-vo Politeh. un-ta, 2007. – P.123-125. (in Russian)

5. Starodubov V.I., Suhanova L.P., Sychenkov Ju.G. Reproductive

losses as a health and social problem of demographic development of Russia // Electronic scientific journal «Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija». – 2011. – №6. – URL: <http://vestnik.mednet.ru> (25.08.2013). (in Russian)

6. Shemetova G., Dudrova E.V. Health problems of today's college students and the unresolved questions of the organization of treatment - preventive care // Saratovskij nauchno- medicinskij zhurnal. – 2009. – Т. 5. №4. – P.526-530. (in Russian)

7. Leisch F., Rossini A.J. Reproducible statistical research //

Chance. – 2003. – №16 (2). – P.46-50.

8. Guazzelli M., Chen Z.W., Williams G. PMML: An Open Standard for Sharing Models // The R Journal. – 2009. – Vol. 1/1. – P.60-65.

9. Hsu J., Berman P., Mills A. Reproductive health priorities: evidence from a resource tracking analysis of official development assistance in 2009 and 2010 // The Lancet. – 2013. – Vol. 381. Is. 9879. – P.1772-1782.

### Информация об авторах:

Долгих Татьяна Ивановна – заведующая лабораторией, д.м.н., профессор; Чекмарев Герман Викторович – старший научный сотрудник, к.м.н., 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, e-mail: [german\\_1984@inbox.ru](mailto:german_1984@inbox.ru); Сербаев Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник; Кадцына Татьяна Владимировна – старший научный сотрудник, к.м.н.

### Information About the Authors:

Dolgih T.I. – head of the laboratory, MD, PhD; Chekmarev G.V. – senior researcher, PhD, 644043, Omsk, Lenina st. 12, e-mail: [german\\_1984@inbox.ru](mailto:german_1984@inbox.ru); Serbev D.A. – junior researcher; Kadtsyna T.V. – senior researcher, Ph.D.

© ЮДИН С.А. – 2013

УДК: 616-0025:301

## ВЛИЯНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЁЗА (ПО ДАННЫМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Сергей Александрович Юдин

(Волгоградский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Петров, кафедра фтизиопульмонологии, зав. – д.м.н., проф. А.С. Борзенко)

**Резюме.** В статье рассмотрены медико-социальные факторы, способствующие развитию рецидивов туберкулеза, на основании анонимного анкетирования врачей фтизиатров (n=92) и врачей терапевтов общей лечебной сети (n=144) г. Волгограда. Основными причинами возникновения рецидивов туберкулеза большинство фтизиатров (85,9%) и терапевтов общей лечебной сети (73,6%) считают социально-экономические факторы, следующие по значимости, психологические и лишь затем медицинские. Осознают опасность рецидивов 86,9% фтизиатров и 70,9% терапевтов.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости в системе постдипломного этапа подготовки врачей (с учетом специфики их профессиональной деятельности) больше внимания уделять медико-социальным, этическим, правовым и психологическим вопросам при данной нозологии.

**Ключевые слова:** туберкулез, рецидив, анкетирование фтизиатров и терапевтов.

## INFLUENCE OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS ON RECURRENT TUBERCULOSIS DEVELOPMENT (ACCORDING DATA OF SOCIOLOGICAL RESEARCHES)

S.A. Yudin

(Volgograd State Medical University, Russia)

**Summary.** Medical and social factors impact on recurrent tuberculosis development in accordance with requirements of sociological studies. Medical and social factors contributing to the development of recurrent tuberculosis received from phthisiatricians (n=92) and district doctors (n=144) filled in anonymous questionnaires in Volgograd are reviewed in the article. Socioeconomic factors followed by psychological and medical are considered to be the major cause of recurrent tuberculosis by phthisiatricians (85.9%) and district doctors (73.6%). Threat of disease recurrence is identified by 86.9% of phthisiatricians and 70.9% of district doctors. The obtained data is shown that need to give more attention to social, ethical and psychological problems at this nosology in postgraduate training for doctors (taking into account specifics of their professional activity).

**Key words:** tuberculosis, recurrence, questionnaire of phthisiatricians and district doctors.

Туберкулез в Российской Федерации на современном этапе является медико-социальной проблемой, и ситуация по борьбе с ним остается весьма напряженной [2,3,7].

Показатель частоты развития рецидива туберкулезного процесса отражает, с одной стороны, результативность лечения, а, с другой стороны, распространенность туберкулезной инфекции в окружающей среде и уровень жизни населения [7]. При рецидивах туберкулеза чаще отмечается развитие тяжелых клинических форм с деструкцией легочной ткани и бактериовыделением, что делает их более опасными в эпидемическом отношении по сравнению с впервые выявленными больными туберкулезом [4].

Рецидивы туберкулезного процесса имеют тенденцию к росту как в РФ, так и в Волгоградской области, поэтому анализ причин их возникновения, основанный на мнении врачей практического здравоохранения, является актуальным и востребованным [5,6].

Целью исследования явился компаративный анализ оценок врачами фтизиатрической и общесоматической служб медико-социальных факторов, влияющих на развитие рецидивов туберкулеза.

### Материалы и методы

Проведено анонимное анкетирование 92 врачей фтизиатров (метод основного массива), 144 врачей-терапевтов городских поликлиник (сплошные гнездовые выборки) г. Волгограда в 2012 году с учетом принятых в социологии требований [1]. В стационарах работали 56 (60,9%) врачей-фтизиатров, 36 (39,1%) – в диспансерах; со стажем работы менее 10-ти лет было 23 (25,0%) человека; 10 и более лет – 69 (75,0%). Среди терапевтов общесоматической сети 38 (26,4%) врачей, имели стаж работы менее 10-ти лет; 106 (73,6%) – 10 и более лет.

Анкета для врачей-фтизиатров состояла из 43 закрытых вопросов, посвященных различным медико-социальным аспектам реабилитации во фтизиатрии, в том числе 3 непосредственно затрагивали проблематику рецидивов туберкулеза; в состоящей из 22 закрытых вопросов для врачей общетерапевтической сети таких вопросов было 2 (при этом на каждый из данных вопросов можно было дать несколько ответов).

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали z-критерий. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Причинами рецидивов туберкулеза 85,9% фтизиатров считали «ведение асоциального образа жизни больными туберкулезом», 79,3% отметили «низкий материальный доход значительной части населения», 56,5% указали на наличие «психосоциальных стрессов», 52,2% говорили о «неудовлетворительных условиях труда и быта пациентов». Далее следовали «низкая приверженность пациентов к лечению» и «отсутствие фтизиатрической настороженности у врачей общемедицинской сети» – 51,2% и 48,9% соответственно. На «наличие лекарственной устойчивости» у больных указали 46,7% фтизиатров, «низкую резистентность организма» отметили 41,3%. На недостаточное взаимодействие противотуберкулезной службы с общемедицинскими и пенитенциарными учреждениями указали 26,1% и 25,0% опрошенных; 19,6% связывали возникновение рецидивов с низким качеством противотуберкулезного лечения. Для 13,0% «рецидивы вообще очень характерны для туберкулеза» и 8,7% фтизиатров указали на другие причины. Затруднившимся ответить врачам не оказалось, что свидетельствует о важности данной проблемы для фтизиатрии, желании врачей её обсуждать и наличия своего четкого мнения.

Оценивая причины рецидивов туберкулеза в настоящее время, 73,6% терапевтов общесоматических поликлиник указали на наличие низких материальных доходов значительной части населения; 70,1% – на ведение пациентами асоциального образа жизни; 57,3% – на неудовлетворительные условия труда и быта пациентов; 54,2% – на низкую приверженность к лечению больных туберкулезом; 43,1% – на психосоциальные стрессы. Наличие лекарственной устойчивости у пациентов отметили 36,1% врачей; низкую резистентность орга-

низма к инфекции – 34,0%; недостаточное взаимодействие гражданских и пенитенциарных противотуберкулезных служб – 28,5%; низкое качество проводимой противотуберкулезной химиотерапии – 16,0%; недостаточное взаимодействие противотуберкулезной и общемедицинской служб – 14,6%; отсутствие фтизиатрической настороженности у терапевтов общей лечебной сети – 11,8% респондентов. В 6,9% терапевтов назвали рецидивы характерными особенностями течения туберкулеза. На наличие других значимых причин обратили внимание 3,5% и затруднились ответить 2,1% респондентов.

Относительно влияния стажа и места работы фтизиатров на оценку причин возникновения рецидивов туберкулеза, то:

– На неудовлетворительные условия труда и быта чаще указывали врачи со стажем работы более 10 лет (56,5% против 39,1% со стажем менее 10 лет,  $p<0,02$ ).

– Наличие лекарственной устойчивости чаще отметили врачи со стажем более 10 лет (50,7% против 34,8% со стажем до 10 лет,  $p<0,05$ ).

– О низкой резистентности организма упоминали чаще врачи со стажем работы до 10 лет (56,5% против 36,2% врачей со стажем более 10 лет,  $p<0,01$ ).

– На недостаточное взаимодействие гражданских и пенитенциарных учреждений чаще указывали врачи стационарной службы (33,9% против 11,1% врачей диспансерной службы,  $p<0,001$ ).

– Мнение о том, что рецидивы характерны для туберкулеза преобладает у врачей диспансерного отделения (17,9% против 5,6% врачей стационарного отделения,  $p<0,01$ ).

Относительно места работы фтизиатров (диспансерное или стационарное отделение), то не выявлено влияние данного фактора на частоту высказывания мнений о низком качестве противотуберкулезного лечения, отсутствии фтизиатрической настороженности у врачей терапевтов, неудовлетворительных условий труда и быта пациентов, наличии психосоциальных стрессов и асоциальный образ жизни пациентов.

В тоже время фтизиатры стационаров, по сравнению со специалистами амбулаторной службы, чаще ( $p<0,05$ ) указывали на низкую приверженность к лечению пациентов, наличие лекарственной устойчивости и низкую резистентность организма. Врачи же диспансерных отделений чаще отмечали ( $p<0,05$ ) недостаточное взаимодействие противотуберкулезной службы с врачами общей лечебной сети, недостаточное взаимодействие гражданских и тюремных противотуберкулезных служб, а также считали характерными (т.е., по сути, неизбежными) наличие рецидивов при туберкулезе.

Влияние стажа и места работы терапевтов на оценку причин возникновения рецидивов туберкулеза отразилось в следующем:

– О низкой приверженности к лечению у больных туберкулезом чаще упоминали терапевты со стажем работы более 10 лет (57,5% против 44,7% врачей терапевтов со стажем до 10 лет,  $p<0,01$ ).

– Наличие психоэмоциональных стрессов у больных туберкулезом, чаще отметили врачи со стажем более 10 лет (47,2% против 31,6% терапевтов со стажем до 10 лет,  $p<0,05$ ).

– Наличие лекарственной устойчивости особо отметили терапевты со стажем работы более 10 лет (36,8% против 7,9% врачей со стажем до 10 лет,  $p<0,001$ ).

На вопрос об опасности возникновения рецидивов и тяжести их течения большинство фтизиатров (86,9%) сошлись во мнении, что рецидивы протекают тяжелее и эпидемически опаснее, только 9,8% из них усомнились в этом и остальные (3,3%) затруднились ответить на данный вопрос (мнения о более легком течении рецидивов не высказал никто из опрошенных специалистов); при этом более категоричными в негативных оценках рецидивов были работающие в стационарах фтизиатры со стажем работы более 10 лет.

Большинство терапевтов общесоматической сети (70,9%) также признали несомненную эпидемическую опасность и более тяжелое течение рецидивов туберкулеза по сравнению с новыми случаями заболевания; 22,2% усомнились в этом и о том, что рецидивы менее опасны, упомянул только один человек. Примечательно, что более опасными рецидивы (относительно новых случаев заболевания) чаще считали молодые специалисты по сравнению с их стажированными коллегами



( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что об отсутствии наступления рецидивов туберкулеза у врачей общей лечебной сети говорил каждый второй фтизиатр (48,9%), а среди терапевтов только каждый десятый (11,8%). Осознают, что рецидивы туберкулеза протекают тяжелее и эпидемиологически более опасно, чем новые случаи заболевания, 86,9% фтизиатров и 70,9% терапевтов. Фактически, как минимум, один из девяти фтизиатров и три из десяти терапевтов общесоматической сети не знают о характерных (и при этом как «медицински», так и «социально») значимых аспектах данной патологии.

Резюмируя полученные в результате проведенного анкетирования результаты, можно констатировать, что, несмотря на отдельные расхождения (связанные с конкретной специализацией, стажем и местом работы), позиции фтизиатров и терапевтов общесоматической сети совпадают и сводятся к тому, что:

1. Большинство врачей понимает важность и актуальность проблематики рецидивов туберкулеза.

2. Основными причинами возникновения рецидивов

туберкулеза специалисты определяют факторы, которые можно свести, прежде всего, к социально-экономическим, а также к психологическим и, собственно, к медицинским. Однако большинство из этих факторов («социально-экономических», «психологических» и «медицинских») являются «управляемыми» либо при совместных усилиях врачей и пациентов (ведение асоциального образа жизни больными туберкулезом, низкая приверженность к лечению больных туберкулезом), либо исключительно врачами (отсутствие фтизиатрической настороженности у врачей общесоматической сети, недостаточное взаимодействие противотуберкулезной и общесоматической служб, низкое качество противотуберкулезного лечения).

3. У достаточно значительной части специалистов (не менее, чем у 13% фтизиатров и 29% терапевтов общесоматической сети) отсутствует настороженность в отношении рецидивов туберкулеза, что указывает на необходимость в системе постдипломного этапа подготовки врачей (с учетом специфики их профессиональной деятельности) больше внимания уделять медико-социальным, этическим и правовым и психологическим вопросам при данной нозологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Девятко И.Ф. Методы социологического исследования: Учебное пособие. – 6-е изд. – М.: КДУ, 2010. – 295 с.
2. Васильева Л.С., Филиппова Т.П. Использование стресс-лимитирующих препаратов в лечении больных с прогрессирующим течением туберкулеза легких // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – №6. – С.24-28.
3. Перельман М.И., Богдельникова И.В. Фтизиатрия: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
4. Плиева С.Л., Сельцовский П.П. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №6. – С.23-27.
5. Пузанов В. А., Рукосуева О. В., Жидак Т. Н. и др.

Рецидивы туберкулеза лёгких – результат эндогенной реактивации или экзогенной суперинфекции // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». – СПб., 2011. – С.71-72.

6. Пунга В.В., Путова Э.В., Русакова Л.И. и др. Рецидивы туберкулеза легких в РФ и территориях, курируемых ЦНИИТ РАМН // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению». – СПб., 2011. – С.70-71.

7. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2009 году: монография. – М., 2010. – 192 с.

## REFERENCES

1. Deviatko I.F. Methods of sociological research: Textbook. – 6th ed. – Moscow: KDU, 2010. – 295 p. (in Russian)
2. Vasiljeva L.S., Filippova T.P. The use of stress limiting preparations in treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2006. – №6. – P.24-28. (in Russian)
3. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. Phthisiology: Proc. For students of institutions of higher. prof. education. – 4th ed. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – 448 p. (in Russian)
4. Plieva S.L., Seltsovskiy P.P. Features of early and late recurrence of pulmonary tuberculosis // Tuberculosis i bolezni legkikh. – 2011. – №6. – P.23-27. (in Russian)
5. Puzanov V.A., Rukosueva O.V., Zhidak T.N., et al. Relapses

of pulmonary tuberculosis – the result of endogenous reactivation or exogenous superinfection // Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation «Innovative technologies in the organization TB care and pulmonology the population». – St. Petersburg. 2011. – P.71-72. (in Russian)

6. Punga V.V., Putyova E.V., Rusakova L.I., et al. Relapses of pulmonary tuberculosis in Russia and territories overseen CTRI RAMS // Proceedings of the Russian scientific and practical conference with international participation «Innovative technologies in the organization and pulmonology TB care to the population». – St. Petersburg. 2011. – P.70-71. (in Russian)

7. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2009: Monograph. – Moscow, 2010. – 192 p. (in Russian)

### Информация об авторе:

Юдин Сергей Александрович – к.м.н., докторант, 400131, Волгоград, Пл. Павших Борцов, д. 1, тел. (8442) 450814, e-mail: su1694@yandex.ru

### Information About the Author:

Yudin Sergey A. – doctoral student of the department phthiopulmonology, PhD, MD, Volgograd, 400131, Pavshikh Bortsov Sq., 1, Russian Federation, tel. (8442) 450814, e-mail: su1694@yandex.ru

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© УРБАНОВА Е.З., ГУЛЯЕВ С.М., НИКОЛАЕВ С.М., ТУРТУЕВА Т.А. - 2013  
УДК: 615.03

## МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS*

Екатерина Зориктуевна Урбанова, Сергей Миронович Гуляев,  
Сергей Матвеевич Николаев, Татьяна Анатольевна Туртуева  
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – д.б.н. Л.Л. Убугунов,  
отдел биологически активных веществ, зав. – д.м.н., проф. С.М. Николаев)

**Резюме.** В работе установлен мембраностабилизирующий эффект этанольного экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (PS) при перекисном и осмотическом повреждении эритроцитов донорской крови человека. Гемолиз оценивали путем измерения оптической плотности на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Установлено, что полученный экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* (0,1-100 мкг/мл) ингибировал перекисное и осмотическое повреждение эритроцитов. Результаты исследований свидетельствуют о наличии у испытуемого экстракта мембраностабилизирующих свойств.

**Ключевые слова:** *Phlojodicarpus sibiricus*, эритроциты, гемолиз.

## MEMBRANE STABILITY EFFECT OF *PHLOJODICARPUS SIBIRICUS* EXTRACT

E.Z. Urbanova, S.M. Gulyaev, S.M. Nikolaev, T.A. Turtueva  
(Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** This work determined the effects of the ethanol extracts of *Phlojodicarpus sibiricus* on the hydrogen peroxide and osmotic stability of human erythrocytes. Hemolysis was monitored by measurement of absorbance at 540 nm in a spectrophotometer. It was determined that the oxidative lipid peroxidation and osmotic hemolysis of erythrocytes were suppressed by (0.1-100 µg/ml) extracts of *Phlojodicarpus sibiricus*. These results imply that *Phlojodicarpus sibiricus* have protective membrane stability properties.

**Key words:** *Phlojodicarpus sibiricus*, erythrocytes, hemolysis.

Препараты *Phlojodicarpus sibiricus* (Вздутоплодника сибирского) используются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний: при гиперлипидемии, гипертонии, цереброваскулярных расстройствах [1,2,3,6]. Лечебный эффект их обеспечивается кумаринами. По данным литературы, некоторые кумарины обладают спазмолитическим, антикоагулянтным, нейропротективным свойствами, проявляют антиоксидантную, антилипเปอร์оксидную активность [9,10].

Известно, что в повреждении клеток и развитии многих заболеваний решающую роль играют свободнорадикальные реакции [5]. Актуальным в этой связи представляется поиск новых растительных средств, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами.

Эритроциты, являясь уникальными переносчиками кислорода, чрезвычайно чувствительны к окислительному стрессу [8]. Их мембраны, богатые полиненасыщенными липидами и ионами Fe<sup>2+</sup> – потенциальными катализаторами свободнорадикальных реакций, определяют эритроциты подходящим субстратом и удобной моделью для определения антирадикальной и мембраностабилизирующей активности лекарственных средств, включая веществ растительного происхождения.

Целью настоящего исследования явилось определение мембраностабилизирующего действия экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. при перекисном и осмотическом повреждении мембран эритроцитов.

### Материалы и методы

Экстракт сухой из корней *Phlojodicarpus sibiricus* получали в лаборатории химико-фармацевтических исследований отдела биологически активных веществ (Т.А. Туртуева) путем экстракции спирто-водным раствором (60% соотношение сырье/экстракт – 1/10, в течение 6 ч.), последующей фильтрацией и высушивания в вакуумно-сушильном шкафу при температуре 50-60°C.

Мембраностабилизирующую активность полученного экстракта определяли по методу Ковалева И.Е. [4] в значительной модификации с использованием 1% суспензии отмытых эритроцитов донорской крови. Доклинические ис-

следования проводили согласно принципам, изложенным Хельсинской декларацией (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению..., 2005 г). Перекисный гемолиз эритроцитов вызывали реактивом Фентона: Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> × 7 H<sub>2</sub>O – 0,01 мг/мл и 0,2 мг/мл 1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Степень гемолиза регистрировали через 2 часа по оптической плотности при λ=420 нм. Осмотический гемолиз вызывали добавлением дистиллированной воды. Защитное действие испытуемого средства на мембраны эритроцитов определяли по степени гемолиза относительно контроля. опыты проводили в трехкратной повторности. Гемолиз эритроцитов в контроле принимали за 100%. Процент гемолиза подсчитывали по формуле:

$$\text{Гемолиз (\%)} = A / A_1 \times 100\%,$$

где А – оптическая плотность, опыт (экстракт), А<sub>1</sub> – оптическая плотность, контроль (без экстракта). Статистическую обработку результатов проводили с применением t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что испытуемое средство предупреждает перекисный гемолиз эритроцитов, вызванный реактивом Фентона, в исследуемом диапазоне концентраций 0,1-100 мкг/мл (p=0,003) (табл. 1). Наиболее выраженное ингибиру-

Таблица 1  
Влияние экстракта *Phlojodicarpus sibiricus* на гемолиз эритроцитов

Условия опыта	Перекисный гемолиз, в %	Осмотический гемолиз, в %
Контроль	100	100
Экстракт PS (мкг/мл) 0,1	5,1±1,1*	6,1±2,3*
Экстракт PS (мкг/мл) 1	2,0±0,7*	3,4±0,9*
Экстракт PS (мкг/мл) 10	7,3±1,6*	2,7±0,4*
Экстракт PS (мкг/мл) 100	7,4±0,6*	3,9±1,0*

Примечание: \* - означает, что разность статистически значима по сравнению с контролем при p=0,003.

ющее действие экстракт оказывает в концентрации 1 мкг/мл, гемолиз составил всего 2%. Также наблюдали выраженное ингибирующее влияние экстракта на осмотический гемолиз ( $p=0,003$ ).

Известно, что *Phlojodicarpus sibiricus* содержит пиранокумарины – виснадин, дигидросамидин, жирные кислоты, эфирные масла [7]. Выраженная мембраностабилизирующая активность испытуемого экстракта при перекисном повреждении мембран эритроцитов обусловлена антирадикальным, антилипопероксидным действием указанных соединений [9,10]. Испытуемый экстракт повышает устойчивость мембран эритроцитов при осмотическом шоке, возможно, за счет других механизмов: усиления контактов между молекулами липидного бислоя мембран или модификации мембранной

проницаемости, благодаря взаимодействию жирных кислот и/или кумариновых соединений с фосфолипидами мембран эритроцитов.

Таким образом, экстракт *Phlojodicarpus sibiricus* обладает выраженным мембраностабилизирующим действием при перекисном и осмотическом повреждении эритроцитов. На основании полученных данных можно полагать, что липидный слой мембран клеток является потенциальной мишенью для влияния экстракта *Phlojodicarpus sibiricus*, преимущественно содержащихся кумариновых соединений. Возможные молекулярные взаимодействия кумаринов с липидным слоем мембран, в частности эндотелия сосудов, их модификация, объясняют некоторые фармакологические (вазопротективные) свойства извлечений из этого растения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляев С.М. Противотревожное действие *Phlojodicarpus sibiricus* // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №1. – С.177-180.
2. Гуляев С.М., Санданов Т.М. Влияние настойки вздутоплодника сибирского на когнитивные функции и нейропсихологический статус у больных с недостаточностью мозгового кровообращения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2008. – №3. – С.44-49.
3. Гуляев С.М., Николаев С.М. Церебропротекторное действие настойки вздутоплодника сибирского при экспериментальной ишемии головного мозга // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – №3. – С.71-72.
4. Ковалев И.Е., Данилова Н.П., Андронати С.А. и др. Влияние эноmelанина на гемолиз эритроцитов, вызываемый свободнорадикальными реакциями и другими факторами // Фармакология и токсикология. – 1986. – №4. – С.89-91.
5. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З.

- Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск, 2008. – 284 с.
6. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М.: Медицина, 1988. – 464 с.
7. Тараскин В.В., Раднаева Л.Д., Аненхоннов О.А. и др. Состав эфирного масла *Phlojodicarpus sibiricus* // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №1. – С.177-180.
8. Arbos K.A., Claro L.M., Borges L., et al. Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts // Nutrition Research. – 2008. – №28. – P.457-463.
9. Hoult J., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential // Gen. Pharmacol. – 1996. – №7. – P.713-722.
10. Thuong P.T., Hung T.M., Ngoc T.M., Ha D.T. Antioxidant Activities of Coumarins from Korean Medicinal Plants and their Structure-Activity // Relationships Phytotherapy Research. – 2010. – №.24. – P.101-106.

## REFERENCES

1. Gulyaev S.M. Anxiolytic action *Phlojodicarpus sibiricus* // Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. – 2011. – № 1. – P.177-180. (in Russian)
2. Gulyaev S.M., Sandanov T.M. Effect of tincture of Siberian vzdu toplodnika on cognitive function and neuropsychological status in patients with cerebrovascular insufficiency // Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seria 11: Medicina. - 2008. – №3. – P.44-49. (in Russian)
3. Gulyaev S.M., Nikolaev S.M. Tserebroproektornoe action tincture vzdu toplodnika Siberian in experimental cerebral ischemia. // Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. – 2009. – №3. – P.71-72. (in Russian)
4. Kovalev I.E., Daniel N., Andronati S.A., et al. Influence enomelanina on hemolysis caused by free radical reactions and other factors // Farmakologia i toksikologiya. – 1986. – №4. – P.89-91. (in Russian)
5. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. Oxidative stress: the pathological states and diseases. – Novosibirsk, 2008.

- 284 p. (in Russian)
6. Sokolov S.I., Zamotaev I.P. Handbook of Medicinal Plants. – Moscow: Meditsina, 1988. – 464 p. (in Russian)
7. Taraskin V.V., Radnaeva L.D., Anenkhonov O.A., et al. The composition of essential oil *Phlojodicarpus sibiricus* // Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. – 2011. – №1. – P.177-180. (in Russian)
8. Arbos K.A., Claro L.M., Borges L., et al. Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts // Nutrition Research. – 2008. – №28. – P.457-463.
9. Hoult J., Paya M. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential // Gen. Pharmacol. – 1996. – №7. – P.713-722.
10. Thuong P.T., Hung T.M., Ngoc T.M., Ha D.T. Antioxidant Activities of Coumarins from Korean Medicinal Plants and their Structure-Activity // Relationships Phytotherapy Research. – 2010. – №.24. – P.101-106.

### Информация об авторах:

Урбанова Екатерина Зориктуевна – аспирант, Республика Бурятия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, лаборатория экспериментальной фармакологии, тел. (3012) 433713, e-mail: katrin7@rambler.ru; Гуляев Сергей Миронович – старший научный сотрудник, e-mail: s-gulyaev@inbox.ru; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом; Туртуева Татьяна Анатольевна – аспирант, e-mail: ryabchikova.taty@mail.ru.

### Information About the Authors:

Urbanova Ekaterina Zoriktuevna – postgraduate student, Institute of General and Experimental Biology SB RAS, laboratory of experimental pharmacology, 670047, Ulan-Ude, Sakhynova str., 6. tel. (3012) 433 713, e-mail: katrin7@rambler.ru; Gulyaev Sergei Mirinovich – PhD, MD, senior researcher, e-mail: s-gulyaev@inbox.ru; Nikolaev Sergei Matveevich – PhD, MD, professor, head of the department; Turtueva Tatyana Anatolevna – postgraduate student, e-mail: ryabchikova.taty@mail.ru.



## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БАРХАТОВ М.В., РОДИКОВ М.В. – 2013  
УДК 616.8

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ ТОНИЧЕСКИХ ПОДВЕДЕНИЙ ГЛАЗ ВВЕРХ У РЕБЕНКА

*Михаил Валерьевич Бархатов, Михаил Владимирович Родиков*

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. С.В. Прокопенко)

**Резюме.** Пароксизмальные тонические подведения глаз вверх (ПТПГ) относятся к редким (4:1 000 000) неэпилептическим движениям глаз у детей. В эту же группу нарушений входят: пароксизмальный взгляд вниз у младенцев, опсоклонус-миоклонус синдром (энцефалопатия Кинсбурга), нистагм. Клинические проявления заболевания заключаются в эпизодах тонического подведения глаз вверх, чаще связанных с попыткой взгляда ребенком вниз, сопровождаемых наклонами головы, нистагмом, элементами атаксии и возможным неблагоприятным исходом в виде задержки темпов психомоторного развития. Эффективная терапия заболевания до настоящего момента не разработана. Чаще к 5-ти летнему возрасту наблюдается спонтанная ремиссия заболевания. В статье представлено также собственное наблюдение за ребенком 7,5 месяцев с пароксизмальными тоническими подведениями глаз вверх.

**Ключевые слова:** неэпилептические движения глаз у детей, пароксизмальные тонические подведения глаз вверх, атаксия, психомоторное развитие.

### A CLINICAL CASE OF PAROXYSMAL TONIC UPGAZE IN A CHILD

*M. V. Barkhatov, M. V. Rodikov*

(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** Paroxysmal tonic upgaze in children is a rare (4:1 000 000) nonepileptic movement of an eye in children. Paroxysmal sight downwards in babies, opsoclonus-myoclonus syndrome, nystagmus are included in the same group of disturbances. The clinical manifestations of the disease include episodes of tonic upgaze, more often connected with attempt a child to look downwards, accompanied with inclinations, nystagmus, elements of ataxia and possible unfavourable outcome in the form of delay of development. The effective therapy of the disease is not developed to the present day. More often to 5 years of age spontaneous remission of a disease is observed. In the paper the own supervision of a child aged 7,5 months with paroxysmal tonic upgaze is presented.

**Key words:** nonepileptics movement of an eye in children, paroxysmal tonic upgaze in children, ataxia, development.

Первое описание четырех случаев пароксизмальных тонических подведений глаз вверх у детей (ПТПГ) относится к 1988 году (Ouvrier и Billson) [11]. Общие клинические признаки, описанные авторами, были следующими: 1) начало заболевания обычно в возрасте до года жизни ребенка; 2) эпизоды непостоянных тонических сопряженных отклонений глазных яблок вверх, сочетающихся с наклоном шеи (движение подбородка вниз, очевидно, компенсаторное, вследствие неправильной позиции глаз); 3) вертикальный нистагм с быстрым компонентом вниз во время пароксизма; 4) горизонтальные движения глаз не изменены; 5) вариабельность частоты приступов в течение суток; 6) исчезновение приступов (облегчение) во сне; 7) утяжеление пароксизмов при заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой; 8) различная степень атаксии (во время приступов); 9) нормальный неврологический статус; 10) в течение всего периода заболевания ухудшения и модификации пароксизмов не наступает (катамнез до 15 летнего возраста); 11) возможная спонтанная ремиссия до 5-ти летнего возраста (только у 1 ребенка заболевание сохранялось до 15 летнего возраста); 12) обычно нормальные результаты нейровизуализации, электроэнцефалографического исследования, уровней лактата и пирувата, набора лизосомальных ферментов, метаболизма и исследования ликвора.

Терапия антиконвульсантами, ацетазоламидом и адренорекортикотропным гормоном оказалась неэффективна. Один ребенок получал препараты L-допы, и мать сообщила о некоторых улучшениях в его состоянии, но в дальнейшем эти результаты не были подтверждены.

К 2002 г. в мировой литературе описано 49 случаев ДППГ (35 в период с 1998 по 2002 г.). К 2011 г. достоверных описаний синдрома немногим больше. Эпидемиологическое исследование распространенности ДППГ, проведенное Nauman et al. (г. Мельбурн) за период с 1988 по 1996 г., показало, что

нарушением страдают около 4 на 1 млн детей.

В последнее десятилетие также более полно описаны варианты клинического течения заболевания. Показано, что у многих детей после регресса основного клинического проявления заболевания – подведения глаз, сохраняется атаксия, нарушается речевое развитие, у некоторых детей – задерживается интеллектуальное развитие. Поэтому, несмотря на то, что раньше предлагался термин «доброкачественные подведения глаз вверх у детей», из дефиниции нарушения исключен термин «доброкачественные». С другой стороны, около половины детей, перенесших ДППГ, в будущем не имеют каких-либо неврологических и других нарушений. Помимо этого, некоторые работы зарубежных авторов показывают, что ДППГ может развиваться в результате структурных повреждений головного мозга (поэтому диагностический алгоритм ДППГ всегда должен включать нейровизуализацию).

Как было сказано выше, нарушения движения глаз – основной признак заболевания. Манифестация подведения глаз описана у ребенка первой недели жизни [1], семилетнего мальчика [14] и у пациента девяти лет с пинеаломой [12].

В большом Мельбурнском исследовании возраст дебюта заболевания представлен между одной неделей и двадцатью шестью месяцами жизни ребенка (в среднем 5,5 месяцев), а ремиссия наступала от 2-х дней до 7-ми лет после начала ПТПГ (в среднем – через 2,6 г.). В десятилетнем исследовании 6-ти детей, проведенном Vergotti и соавт. [14], возраст начала заболевания описан у детей в возрасте от 2,6 до 7,4 лет, а продолжительность заболевания – от 1года до 4 лет.

В некоторых случаях начало заболевания ассоциируется с перенесенным инфекционным заболеванием, или его манифестация приходится на первые 24 часа после вакцинации [6,12,14]. При ПТПГ имеются взаимосвязи между пароксизмами и сном. Эти взаимосвязи могут быть в виде нескольких вариантов. В некоторых случаях подведения глаз отсутству-

ют при пробуждении, начинаются через несколько часов после него и заканчиваются с наступлением сна [2,11]. По другим наблюдениям, пароксизм может начинаться сразу же при пробуждении [10]. Как было сказано выше, продолжительность и частота подведений постепенно уменьшаются со временем до полного исчезновения, однако через несколько лет пароксизмы могут появиться вновь [6]. У некоторых детей после окончания эпизодов тонических подведений глаз длительное время сохраняются вертикальный или горизонтальный нистагм, косоглазие и гипометрические саккады [6,11].

Атаксия при ПТПГ может быть постоянным признаком заболевания, а может сопровождать только приступ подведения глаз. Достоверно оценить частоту, этиологию и выраженность атаксии сложно. Однако, как минимум у 12 из 49 детей атаксия сохранялась и после регресса тонических подведений глаз. У нескольких пациентов описаны эпизоды головокружений [6].

В первом исследовании Ouvrier и Billson (1988 г.) у двоих из четырех детей описан когнитивный дефицит.

В Мельбурнском исследовании у 69 % детей отмечена задержка развития, когнитивный дефицит или языковая и речевая задержка. В другом исследовании Verrotti и соавт. все наблюдаемые дети развивались нормально как во время заболевания, так и в течение 10 лет после окончания болезни [14]. В целом, около 50% детей, перенесших ПТПГ, имеют нормальное психическое развитие. Приблизительно 40% – умеренный интеллектуальный дефицит и около 10% – от умеренной до выраженной степени нарушения интеллекта. Verrotti и соавт. [14] выдвинули теорию – чем позже манифестирует заболевание, тем благоприятнее его исход.

У нескольких детей при ПТПГ описаны фебрильные приступы [4,6,14]. Два ребенка страдали эпилепсией, однако повторные электроэнцефалографические исследования, ЭЭГ-видеомониторинг во время подведения глаз не указывали на наличие икталного эпилептиформного паттерна [6].

У нескольких детей при нейровизуализации были обнаружены структурные повреждения вернействоловых структур. Sugie и соавт. [13] описали ребенка с гипотонией и умеренным левосторонним гемипарезом. У этого ребенка по результатам МРТ была обнаружена перивентрикулярная лейкомаляция и незавершенная миелинизация. Nauman и соавт. [6] описали детей с ПТПГ, страдающих гидроцефалией, аномалией развития вены Галена и фокальными (парциальными) эпилептиформными приступами. В наблюдениях Spalice и соавт. [12] у ребенка с drop-attack в 9-ти летнем возрасте впервые появились ПТПГ. У другого ребенка при пароксизмальных тонических подведениях глаз вверх была диагностирована пинеалома (после оперативного вмешательства ПТПГ прекратились). При аномалии развития вены Галена, ее эмболизация вызвала ремиссию ПТПГ.

Среди других причин тонических подведений глаз вверх могут быть следующие заболевания:

- эпилепсия, для исключения которой необходимо проведение иктальной электроэнцефалографии;
- позиционные окулопаралитические кризы [7] описаны у женщины с глиомой в области 3-го желудочка. Приступ развивался в непосредственной взаимосвязи с положением пациентки лежа на спине;
- паркинсонические и ятрогенные окулопаралитические кризы (вызванные приемом фенотиазинов, L-допы, рисперидона, максолонана);
- деструктивные повреждения головного мозга. При этом тонические движения глаз вверх могут возникать в результате повреждений в области ретрохализальных ядер среднего мозга или дорсолатеральных ядер около водопровода в мезенцефальных отделах мозга;
- при коме, вызванной острой сердечной недостаточностью или системной гипотензией пароксизмальное подведение глаз вверх отмечается в течение нескольких дней с последующим возвращением глазных яблок в обычное положение;
- в исследовании Keane и соавт. [9] описаны случаи тонических подведений глаз при ретинальных заболеваниях, сопровождающиеся снижением зрения. Также в литературе описаны случаи тиков и навязчивых движений, сопровождающихся тоническими подведениями глаз вверх.

Теория аутосомно-рецессивного наследования отражена

в Мельбурнском исследовании, где было описано 2 семьи, в одной из которых у 2-х родных братьев имелось ПТПГ, в другой семье – у трех родных братьев с низкорослостью также были подобные пароксизмы [6]. При этом у родителей этих детей в анамнезе пароксизмальных подведений глаз не было.

Campistol и соавт. [3] сообщили об аутосомно-доминантном варианте заболевания. В их наблюдении родители 3 пациентов, страдающих ПТПГ, в детстве также страдали подобными пароксизмами. Терапия L-допы у детей в этих наблюдениях оказалась эффективной. Guerrini и соавт. [5] описали этот синдром в трех последовательных поколениях.

K. Joseph, J. Avallone, M. Difazio (2005) представили свою работу по изучению заболевания у мальчика 3-х месячного возраста. По результатам обследования они обнаружили тетрасомию 15-й хромосомы [8].

В двух работах были приведены случаи болезни детей ПТПГ, рожденных от матерей, принимающих во время беременности вальпроаты [3,4].

Случаи заболевания, сопровождаемые структурными повреждениями мозга, говорят о возможной функциональной природе заболевания, связанной с незрелостью мозговых структур или нарушениями работы нейротрансмиттеров (вероятно, вторичные изменения относительно неустановленной каналопатии).

Дальнейшее изучение ПТПГ должно проводиться по нескольким направлениям: молекулярные биологические исследования семейных случаев, позитронная эмиссионная томография с использованием изотопов для определения различных нейротрансмиттеров (например, допамина) или определения анатомических взаимосвязей (например, исследования окуломоторных и вестибулярных проводящих путей).

Цель работы: описать собственное наблюдение за мальчиком 7,5 месяцев с пароксизмальными тоническими подведениями глаз вверх.

*Мальчик Г., 7,5 месяцев. На консультативном приеме с направительным диагнозом: фокальная лобная эпилепсия с окулопаралитическими эпилептиформными приступами. Назначена антконвульсантная терапия. Родители предъявляют жалобы на спонтанные эпизоды заведений глазных яблок вверх, сопровождаемые наклоном головы ребенка вперед. Вышеуказанные жалобы появились в возрасте мальчика 4,5-5 месяцев, когда впервые мать отметила вышеописанные эпизоды при раскачивании ребенка в качели. Частота приступов в течение первых 2-3 недель составляла до 20-30 в день, продолжительность их была до 2-3 минут. В течение первой недели ассоциация пароксизмов с раскачиванием ребенка в качели перестала прослеживаться, и приступы начали возникать спонтанно, в основном, при попытке ребенка взглянуть*



Рис. 1. Пароксизмальное тоническое подведение глаз вверх у ребенка Г., 7,5 месяцев.

*вниз. В течение последнего месяца, без терапии, частота и продолжительность приступов значительно уменьшились до 3-5 в сутки с длительностью состояния менее минуты. Ребенок от молодых, здоровых родителей. Эпилепсию, неврологические и психиатрические заболевания в семье отрицают. Данная беременность первая, планируемая. Беременность*





Рис. 2. Электроэнцефалограмма ребенка Г., 7,5 месяцев (активное бодрствование).

протекала без особенностей, по результатам ультразвукового исследования плода и матки, кардиотокографии плода – без особенностей. Роды в 41-42 недели, длительные, стимулированные окситоцином. Асфиксия плода при рождении (зеленые околоплодные воды, аспирация меконием, снижена оценка по шкале Апгар до 6 баллов на 1-й минуте и 8 баллов – на 5-й), искусственная вентиляция легких в течение 3-х часов после рождения. Из родильного дома ребенок выписан под наблюдение участкового невролога с диагнозом: церебральная ишемия II степени. Данные ультрасонографического декретированного исследования головного мозга в 1-месячном возрасте – дилатация межполушарной щели и субарахноидального пространства по конвексу до 4 мм. За неделю до манифестации

заболевания ребенку проведена иммунизация вакциной АКДС. В первые 2-е суток после вакцинации у ребенка отмечалась субфебрильная температура. Мальчик растет и развивается соответственно возрасту: удерживает голову в положении лежа на животе с 2-х месячного возраста, переворачивается со спины на живот с 4,5 месяцев, с живота на спину – с 5 месяцев. Гулит с 1,5 месяцев, с 4,5 месяцев смеется в голос, улавливает шутку в играх, с 7 месяцев – лепет. Тянется за игрушкой, перекладывает ее из руки в руку, тянет игрушку в рот. Интересуется своими ногами, сидит, если его посадить. Не ползает.

В неврологическом статусе на момент осмотра: окружность головы 45 см, череп обычной конфигурации. Большой

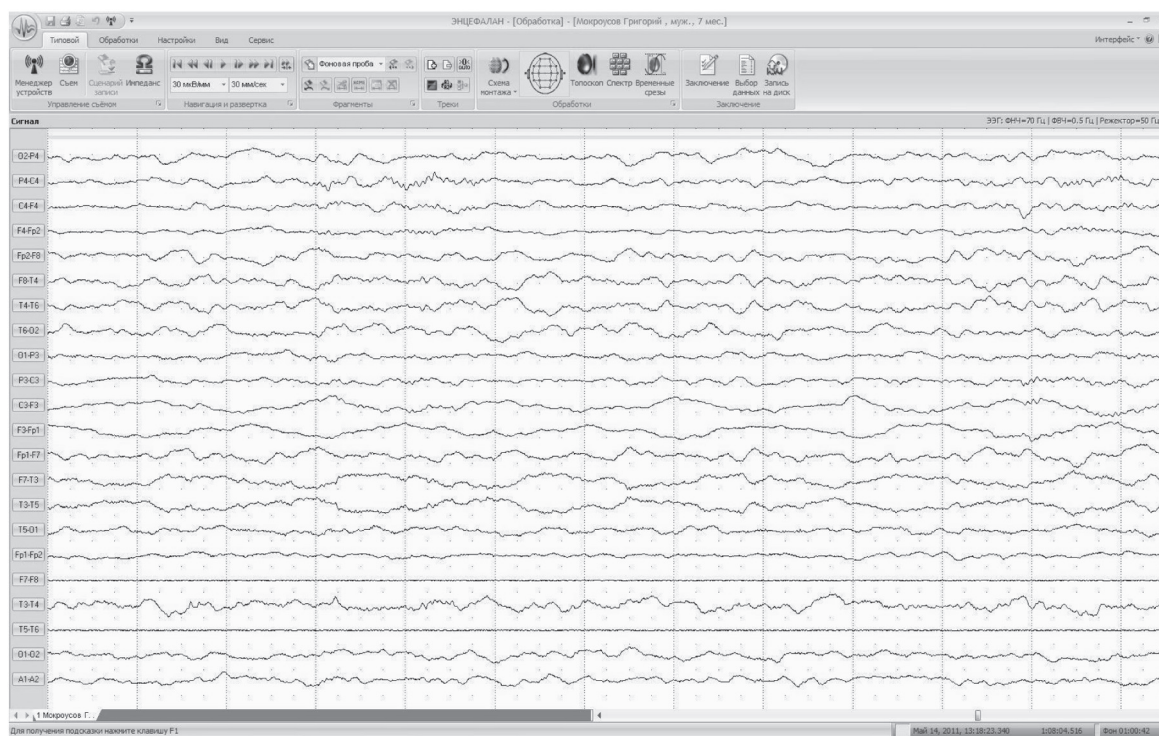


Рис. 3. Электроэнцефалограмма физиологического дневного сна мальчика Г., 7,5 месяцев. Диагноз: пароксизмальные тонические подведения глаз вверх.



родничок спокойный, 2,5 x 2,5 см. Черепные нервы интактны, глотание, фонация не страдают. Мышечный тонус во всех группах мышц (активный и пассивный) не изменен. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричны. Сила в мышцах достаточная. Асимметричный шейный тонический рефлекс не выражен. Симметричный шейный тонический рефлекс не определяется. Феномен Боголепова отрицательный. Врожденные безусловные рефлексы соответствуют возрасту. Психомоторное развитие (движения крупные, движения мелкие, речь экспрессивная и импрессионная, когнитивная сфера, самообслуживание и социализация) соответствуют возрасту.

Данные дополнительных методов обследования: нейросонография в 1 месячном возрасте – негрубая дилатация межполушарной щели и субарахноидального пространства. Магниторезонансная томография головного мозга в возрасте 5 месяцев – субатрофические изменения левой височной доли головного мозга, негрубая венгерулоасимметрия боковых желудочков. Биохимические анализы крови и анализы мочи (глюкоза, печеночные пробы, С-реактивный белок, лактат, пируват) – в пределах возрастной нормы. Антитела к TORCH (внутриутробным) инфекциям – результаты отрицательные. Интериктальная электроэнцефалография в 5 месяцев жизни ребенка эпилептиформной активности не показала.

Нами был проведен анализ видеозаписи пароксизмов заведения глаз вверх, предоставленной родителями мальчика (рис. 1), после чего диагноз эпилепсии был поставлен под сомнение. Назначено проведение пролонгированного электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования и электроэнцефалографического исследования физиологического сна. Результаты исследования представлены на рис. 2 и рис. 3. Заключение пролонгированной ЭЭГ и ЭЭГ сна: корковая ритмика организована в пределах возрастной нормы. Легкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Дневной сон

характеризовался типичными для 1-2 фаз сна сомнологическими паттернами. Дальнейшего заглубления сна не наступило (вариант сомнологической возрастной нормы). Эпизоды двигательной активности в бодрствовании и во время сна, парциального пробуждения не характеризовались какими-либо эпилептиформными фокальными или генерализованными изменениями на ЭЭГ.

Таким образом, диагноз эпилепсии нами подтвержден не был. Диагноз окончательный: пароксизмальные тонические подведения глаз вверх. Терапия не назначена (на момент проведения исследования приступов нет в течение 6 суток). Повторный осмотр ребенка через 1 месяц после заболевания – приступов за период катамнестического наблюдения зарегистрировано не было.

Пароксизмальные тонические подведения глаз вверх – гетерогенная группа заболеваний. По всей видимости, имеется как аутосомно-рецессивная, так и аутосомно-доминантные формы болезни. Возможно, что часть случаев заболеваний имеет ятрогенную природу (прием матерью во время беременности вальпроатов). ПТПГ не относится к эпилептогенным или мигрень-ассоциированным заболеваниям. Для исключения верхнестволовых повреждений мозга необходима нейровизуализация. Прогноз заболевания неоднозначный: приблизительно у 50% детей психомоторное развитие не нарушается. Около 40% детей с заболеванием имеет умеренный когнитивный или языковой дефект. 10% детей могут демонстрировать выраженную задержку в психическом развитии. Приблизительно у 25% детей после регресса тонических подведений глаз сохраняется атаксия, и еще около 20-25% детей демонстрируют другие нарушения: косоглазие, нистагм. Терапия L-допа может оказаться эффективной в ряде случаев. В нашем наблюдении у ребенка, вероятно, имеет место благоприятный исход заболевания. Необходима динамическая оценка его состояния в длительном катамнестическом наблюдении.

#### ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Ahn J.C., Hoyt W.F., Hoyt C.S. Tonic upgaze in infancy: a report of three cases // Arch. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107. – P.57-58.
2. Apak R.A., Topcu M. A case of paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia // Eur. J. Ped. Neurol. – 1999. – Vol. 3. – P.129-131.
3. Campistol J., Prats J.M., Garaizar C. Benign paroxysmal tonic upgaze in childhood with ataxia: a neuro-ophthalmological syndrome of familial origin? // Dev. Med. Child. Neurol. – 1993. – Vol. 35. – P.436-439.
4. Echenne B., Rivier F. Benign paroxysmal tonic upward gaze // Pediatr. Neurol. – 1992. – Vol. 8. – P.154-155.
5. Guerrini R., Belmonte A., Carrozzo R. Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: abenign transient dystonia with autosomal dominant inheritance // Brain Dev. – 1998. – Vol. 20. – P. 116-118.
6. Hayman M., Harvey S., Hopkins I.J., et al. Paroxysmal tonic upgaze: a reappraisal of outcome // Ann. Neurol. – 1998. – Vol. 43. – P.514-520.
7. Heimburger R.F. Positional oculogyric crises // J. Neurosurg. – 1988. – Vol. 69. – P.951-953.
8. Joseph K., Avallone J., Difazio M. Paroxysmal Tonic Upgaze and Partial Tetrasomy of Chromosome 15: A Novel Genetic Association. // J. Child. Neurol. – 2005. – Vol. 20. – P.165-168.
9. Keane J.R. The pretectal syndrome: 206 patients // Neurology. – 1990. – Vol. 40. – P.684-690.
10. Lippi M.L., Vigevano F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia // Epil. Disord. – 2001. – Vol. 3. – P.203-206.
11. Ouvrier R.A., Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood // J Child. Neurol. – 1988. – Vol. 3. – P.177-180.
12. Spalice A., Parisi P., Iannetti P. Paroxysmal tonic upgaze: physiopathological considerations in three additional cases // J. Child. Neurol. – 2000. – Vol. 15. – P.15-18.
13. Sugie H., Sugie Y., Ito M., Tsurui S., et al. A case of paroxysmal tonic upward gaze associated with psychomotor retardation // Dev. Med. Child. Neurol. – 1995. – Vol. 37. – P.362-365.
14. Verrotti A., Trotta D., Blasetti A., et al. Paroxysmal tonic upgaze of childhood: effect of age-of-onset on prognosis // Acta Paediatr. – 2001. – Vol. 90. – P.1343-1345.

#### Информация об авторах:

Бархатов Михаил Валерьевич – главный детский невролог Главного управления здравоохранения г. Красноярск, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО КрасГМУ, e-mail: bmv73@mail.ru;  
Родиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО КрасГМУ.

#### Information About the Authors:

Barhatov Michael V. – chief pediatric neurologist General Directorate of Health in Krasnoyarsk, MD, PhD, department of nervous diseases, medical rehabilitation with course software, e-mail: bmv73@mail.ru; Rodikov Mikhail – MD, PhD, professor of neurological diseases, medical rehabilitation with course software.

## ПОКАЗАНИЯ К ПОВТОРНЫМ ОПЕРАЦИЯМ ПРИ АЛЬВЕОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ

Иван Сергеевич Зайцев

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра хирургических болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Мерзликин)

**Резюме.** Проведен анализ хирургического лечения 88 больных, повторно оперированных по поводу альвеококкоза печени. 16 больным удалось выполнить радикальные операции. 72 больным выполнены различные паллиативные вмешательства. 43 больным с целью профилактики рецидива паразита в культе печени, либо с целью максимального удаления паразитарной ткани, а также снижения кровопотери выполнялась криодеструкция.

**Ключевые слова:** альвеококкоз, повторные операции, криодеструкция.

## INDICATIONS FOR REOPERATION WITH LIVER ALVEOCOCCOSIS

I.S. Zaytsev

(Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

**Summary.** Analysis of surgical treatment of 88 patients operated on for re alveococcosis liver. 16 patients failed radical surgery. 72 patients underwent various palliative interventions. 43 patients in order to prevent recurrence of the parasite in the cult of the liver, or to maximize the removal of parasitic tissue, as well as reducing blood loss was performed cryodestruction.

**Key words:** alveococcosis, repeated surgery, cryodestruction.

Актуальность проблемы альвеококкоза печени определяется его широким распространением и значительным социально-экономическим ущербом, наносимым здоровью населения. Заболевание протекает хронически и тяжело, ведет к инвалидизации, вследствие длительного бессимптомного течения диагностируется, как правило, поздно, при наличии осложненных форм заболевания, когда оперативное вмешательство носит паллиативный характер. Операбельность при альвеококкозе остается низкой. В настоящее время она варьирует от 38,1-67,3% [3,4,8]. Высока частота летальных исходов. По данным статистик разных авторов, она составляет от 6,5% до 18,5% [1].

При альвеококкозе печени в ряде случаев возникает необходимость в выполнении повторных оперативных вмешательств. Иногда это связано с тем, что с развитием хирургии больные стали оперироваться не в специализированных печеночных центрах. Из-за недостатка опыта патологический процесс у некоторых пациентов расценивается как неоперабельный, в связи с чем хирург ограничивается либо диагностической лапаротомией, либо выполняет паллиативное вмешательство [2]. Необходимость в проведении повторных операций возникает и в тех случаях, когда радикальная операция действительно невозможна. Таким больным выполняются различные виды паллиативных вмешательств, но вследствие прогрессирования паразитарного процессам у них развиваются новые осложнения, которые также требуют хирургической коррекции [7]. Повторные операции имеют место и при выполнении запрограммированных двух- и трехэтапных вмешательств, когда первые операции направлены на профилактику развития печеночной недостаточности перед основным радикальным вмешательством [5,6].

Цель работы: изучить результаты повторных операций по поводу альвеококкоза печени.

### Материалы и методы

В клинике хирургических болезней педиатрического факультета Сибирского государственного университета, расположенной на базе МАУЗ «Городская клиническая больница №3» г. Томска, за период с 1969 по 2013 гг. оперировано 197 больных альвеококкозом (95 мужчин, 102 женщины). Среди них повторно оперированных больных было 88 (44,7%), 64 (72,7%) больным первые вмешательства сделаны в других учреждениях, 24 (27,3%) больных ранее оперированы в Томском гепатологическом центре.

Возраст повторно оперированных по поводу альвеококкоза печени больных колебался от 18 до 77 лет, но у большинства он составлял от 20 до 50 лет – 72 (81,8%) больных. Мужчин было – 39, женщин – 49.

Все повторно оперированные больные для удобства анализа были разделены на 2 группы: в первую группу (n=16)

отнесены больные, которым при повторном вмешательстве удалось осуществить радикальные операции; во вторую группу (n=72) отнесены больные, которым повторные операции выполнялись в связи с развитием осложнений по мере прогрессирования паразитарного процесса и носили паллиативный характер.

Все больные выражали добровольное и информированное согласие на использование их данных для научного анализа.

Данные представлялись в виде абсолютных и относительных величин, статистическая оценка различных показателей в группах производилась по критерию z. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В неосложненную стадию альвеококкоза повторные вмешательства произведены 4 больным. Остальные 84 больных оперированы в стадию осложнений. Они, как правило, были множественными. 70 больных поступили с прорастанием паразитарным узлом кавальных или порталных ворот печени, либо и тех, и других. Только 14 больных не имели поражения ворот печени.

В первую группу (n=16) отнесены больные, которым при повторном вмешательстве удалось осуществить радикальные операции. Последние у части больных не были выполнены в первый раз в связи с неадекватной ревизией печени, при которой процесс был признан неоперабельным. В связи с этим 4 больным произведены марсупиализации паразитарных полостей, 7 – эксплоративные лапаротомии, 1 – резекция лёгкого, эксплоративная лапаротомия. Части больных при первой операции были выполнены радикальные резекции печени, но в связи с рецидивом паразита в культе печени оперированы повторно 2 больных, 2 больных оперированы из-за рецидива паразита в тканях передней брюшной стенки. 14 больным осуществлены радикальные резекции печени (рис. 1): 2 – расширенные левосторонние гемигепатэктомии, 2 – расширенные правосторонние гемигепатэктомии, 2 – левосторонние гемигепатэктомии, 4 – правосторонние гемигепатэктомии, 2 – сегментэктомии, 2 – трисегментэктомии. 8 больным с целью профилактики рецидива паразита выполнена криодеструкция культы печени. У 2 больных были удалены пораженные альвеококком участки передней брюшной стенки и остаточные полости после предыдущих резекций печени.

В послеоперационном периоде у 4 больных отмечены явления острой печеночной недостаточности, у двух они купированы интенсивной терапией. В двух наблюдениях послеоперационный период осложнился экссудативным плевритом, который потребовал плевральных пункций. У одной больной развилась ТЭЛА с инфаркт-пневмонией, экс-





а)



б)

Рис. 1. Радикальная резекция печени:  
а – узел альвеококка в правой доле печени,  
б – вид культи печени после резекции.

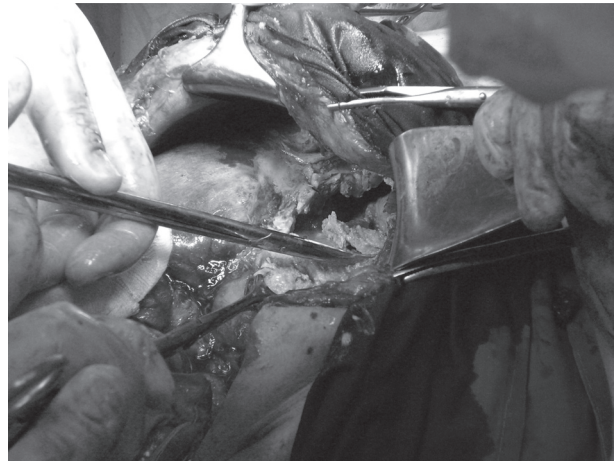
судативным плевритом. После радикальных вмешательств умерло 3 больных: 2 – в результате развития острой печеночной недостаточности, 1 больная погибла от нарастания полиорганной недостаточности, инфекционно-токсического шока в связи с образованием поддиафрагмального абсцесса. Летальность в этой группе больных составила 18,8%.

Во вторую группу (n=72) отнесены больные, которым повторные операции выполнялись в связи с развитием осложнений по мере прогрессирования паразитарного процесса и носили паллиативный характер.

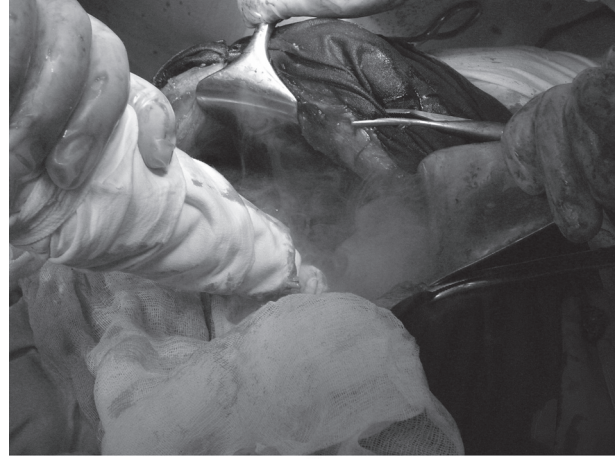
16 больным удалось осуществить паллиативные резекции печени с криодеструкцией оставленной пластинки паразитарной ткани в области ворот печени в 12 наблюдениях. В дальнейшем одном из них произведена спленэктомия в связи с метастазированием альвеококка и иссечение и криодеструкция участка диафрагмы. Другому больному через 1 год после паллиативной резекции выполнена лобэктомия также в связи с метастазированием альвеококка, а через 3 года после этой операции осуществлено стентирование гепатикохоледаха из-за сдавления его паразитом и развития механической желтухи, марсупиализация полости распада. Еще двум больным спустя 7 и 10 лет после повторных вмешательств произведено иссечение паразита из брюшной стенки (1), криодеструкция диафрагмы (1).

23 больных оперированы в связи с образованием полости распада паразита – им выполнены операции кускования, марсупиализации, у 16 из них они дополнены криодеструкцией стенок паразитарной каверны с целью максимального воздействия на паразитарную ткань (рис. 2).

19 больным осуществлены различные желчеотводящие операции: транспеченочное дренирование (3), гепатикоэнтеростомия (2), дренирование левого печеночного протока (1), стентирование гепатикохоледаха (1), эндоскопическая папиллосфинктеротомия, назобиллярное дренирование (1), фистулоэнтеростомии (11).



а)



б)

Рис. 2. Операция марсупиализации, кусковани, криодеструкции паразитарного узла: а – кускование паразита, б – криодеструкция паразита изнутри полости распада.

5 больным в связи с массивным поражением с целью воздействия на паразитарную ткань произведена криодеструкция паразитарных узлов.

У 6 больных ограничились выполнением диагностических лапаротомий в связи с поражением портальных и кавальных ворот и отсутствием у них полостей распада.

Трем больным повторная операция осуществлена по экстренным показаниям в связи с послеоперационными осложнениями: желчным перитонитом после паллиативной резекции III, IV и VI сегментов печени (пациент погиб от инфекционно-токсического шока, полиорганной недостаточности), кровотечением (2 больных, умер 1).

В общей сложности после повторных вмешательств осложнения возникли у 16 больных: желчные свищи (4), нагноение остаточной полости (1), кровотечение (2), острая печеночная недостаточность (6), экссудативный плеврит (1), наружный тонкокишечный свищ (1), желчный перитонит (1).

Летальность во второй группе составила 7,8% (5 больных), причины смерти 3 больных – острая печеночная недостаточность, 1 – послеоперационное кровотечение, 1 – желчный перитонит, инфекционно-токсический шок, полиорганная недостаточность. Различия частоты летальности в группах статистически незначимы (z=0,674, p=0,382).

Возможность выполнения радикальной операции при повторных вмешательствах по поводу альвеококкоза зависела от распространенности паразитарного процесса, вовлечения в патологический процесс портальных и кавальных ворот, степени компенсаторной гипертрофии непораженных отделов печени. Радикальные операции показаны при отсутствии поражения портальных и кавальных ворот печени, достаточной гипертрофии незаинтересованных отделов органа. Они произведены 18,2% больных.

При невозможности выполнить радикальную резекцию печени с целью воздействия на паразитарный узел выполня-



ли паллиативные резекции печени, резекции-кусования паразита. При этих операциях оставлялись пластинки паразитарной ткани в области ворот печени, которые подвергались криодеструкции. Паллиативные резекции осуществлены 18,2% больных.

При наличии полостей распада для декомпрессии окружающих паразитарный узел тканей, в особенности сосудисто-протоковых структур, а также для профилактики развития впоследствии гнойных осложнений в связи с прорывом альвеококковой каверны в свободную брюшную полость больным показаны операции марсупиализации. Эти вмешательства дополнялись, как правило, криодеструкцией паразита со стороны полости распада – для максимального разрушения паразитарной ткани. Они выполнены у 26,1% больных.

При массивном поражении и отсутствии полостей распада с целью уничтожения паразита и замедления прогрессирования заболевания считали показанной криодеструкцию паразитарных узлов (у 5,7%).

При наличии у больного явлений механической желтухи необходимы операции, направленные на декомпрессию желчных путей, а при прорастании их паразитарной тканью – различные варианты желчотводящих операций (21,6%): гепатикоэнтеростомию, транспеченочное дренирование. При наружных желчных свищах, для устранения потерь желчи и для улучшения качества жизни больным выполнялись

подкожные фистулоэнтеростомии по методике, принятой в клинике.

У 3 (3,4%) больных в связи с развитием послеоперационных осложнений возникла необходимость в выполнении экстренной лапаротомии с целью санации брюшной полости и устранения причины перитонита, а также для остановки кровотечения.

При выявлении метастазов альвеококка возникала необходимость в удалении пораженных паразитом органов, как правило, эти операции выполнялись 3 этапом после вмешательства на основном очаге, локализованном в печени.

Таким образом, повторные радикальные операции при альвеококкозе показаны при возможности радикального удаления паразита после ранее произведенных паллиативных вмешательств, либо диагностических лапаротомий. При невозможности выполнения радикальной операции оправданы повторные паллиативные вмешательства направленные на деструкцию паразитарного узла либо максимально возможное удаление паразитарной ткани. Повторные вмешательства выполняются также при необходимости коррекции возникших из-за прогрессирования паразитарного процесса осложнений – механической желтухи, наличия полостей распада, наружных желчных и гнойных свищей, метастазов паразита, при возникновении послеоперационных осложнений – желчного перитонита, кровотечения, нагноения остаточных полостей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И. Хирургия печени. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
2. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В. Резекции печени при повторных операциях. – Томск, 1992. – с.
3. Бебезов Х.С., Бебезов Б.Х., Мамашев Н.Д. и др. Результаты хирургического лечения осложненного альвеококкоза печени // XIX международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Иркутск, 2012. – С.89-90.
4. Журавлев В.А., Русинов В.М., Сухоруков В.П. и др. Радикальное лечение альвеококкоза с вовлечением магистральных сосудов и нижней полой вены // XVII международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Уфа, 2010. – С.263-264.
5. Журавлев В.А. Повторные радикальные операции у так называемых «неоперабельных» больных с альвеококкозом печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5.

- №2. – С.11-18.
6. Казакова Р.В., Калягин А.Н., Рожанский А.А., Поблинкова Е.И. Альвеолококкоз печени // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т. 20. №1-4. – С.66-68.
7. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Слободяник А.В. Нестандартные операции при альвеококкозе печени // XIX международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Иркутск, 2012. – С.91.
8. Цхай В.Ф., Бразжникова Н.А., Альперович Б.И. и др. Паразитарные механические желтухи. – Томск: СибГМУ, 2013. – 230 с.
9. Шойхет Я.Н., Капитулин С.Ю., Фокеев С.Д., Казанцева Е.С. Влияние распространенности альвеококкоза печени на объем хирургического лечения. // XIX международный Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – Иркутск, 2012. – С.97-98.

## REFERENCES

1. Al'perovich B.I. Liver surgery. – M.: GEOTAR Media, 2010. – 352 p. (in Russian)
2. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V. Hepatectomy repeating. – Tomsk, 1992. (in Russian)
3. Bebezov H.S., Bebezov B.H., Mamashev N.D., et al. The results of surgical treatment of complicated alveococcosis liver // XIX International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology". – Irkutsk, 2012. – P.89-90. (in Russian)
4. Zhuravlev V.A., Ruthenians V.M., Sukhorukov V.P., et al. Radical treatment involving alveococcosis magistralnyh vessels and inferior vena cava. // XVII International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology". – Ufa, 2010. – P.263-264. (in Russian)
5. Zhuravlev V.A. Repeated radical operations in the so-called "inoperable" patients with liver alveococcosis // Annaly

- khirurgicheskoy hepatologii. – 2000. – Vol. 5. №2. – P.11-18. (in Russian)
6. Kazakova R.V., Kalyagin A.N., Rozhansky A.A., Poblinskova E.I. Liver alveolococcosis // Zurnal infekcionnoj patologii. – 2013. – Vol. 20. №1-4. – P.66-68. (in Russian)
7. Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Slobodjanik A.V. Unusual transactions at Alveococcosis liver // XIX International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology." – Irkutsk, 2012. – P.91. (in Russian)
8. Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Al'perovich B.I. Parasitic and other mechanical jaundice. – Tomsk: Siberian State Medical University, 2013. – 230 p. (in Russian)
9. Shoikhet Y.N., Kapitulin S.Y., Fokeev S.D., Kazantsev E.S. Influence the prevalence of liver volume alveococcosis surgery // XIX International Congress of Surgeons hepatologists CIS "Actual problems of surgical hepatology." – Irkutsk, 2012. – P.97-98. (in Russian)

### Информация об авторе:

Зайцев Иван Сергеевич – аспирант кафедры, e-mail: Zaytsevan@yandex.ru

### Information About the Author:

Zaytsev Ivan Sergeyevich – graduate student, e-mail: Zaytsevan@yandex.ru

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КОШКАРЕВА З.В., СОРОКОВИКОВ В.А., МАКАРОВА М.А., АРСЕНТЬЕВА Н.И. – 2013  
УДК 61(091):616.7

## ВКЛАД Т.Д. ЗЫРЯНОВОЙ В СТАНОВЛЕНИИ, РАЗВИТИИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА (СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ И К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПОСВЯЩАЕТСЯ)

Зинаида Васильевна Кошкарёва<sup>1</sup>, Владимир Алексеевич Сороковиков<sup>1,2,3</sup>,  
Маргарита Арсентьевна Макарова<sup>1</sup>, Наталия Ивановна Арсентьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев;

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

<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** К 85-летию юбилею профессора Т.Д. Зыряновой проведен анализ деятельности в научной, педагогической и организационной внесенного большого вклада в становление и развитие травматолого-ортопедической службы Восточной Сибири, Дальнего Востока, Бурятии, Иркутска, Иркутской области, БАМ. Татьяна Дмитриевна возглавляла 19 лет Иркутский институт травматологии и ортопедии и 21 год – кафедру травматологии, ортопедии и ВПХ Иркутского государственного медицинского института. Раскрыта значимость фундаментальных и прикладных исследований, полученных лично Т.Д. Зыряновой и руководимыми ею коллективами.

**Ключевые слова:** вклад, организация здравоохранения, юбилей, травматология, ортопедия, кафедры, БАМ, НИИ травматологии и ортопедии.

## CONTRIBUTION OF T.D. ZIRYANOVA TO FORMATION, DEVELOPMENT AND ENHANCEMENT OF TRAUMATOLOGIC-ORTHOPEDIC SERVICE OF EASTERN SIBERIA AND THE FAR EAST (DEDICATED TO THE 85TH ANNIVERSARY AND TO THE MEMORY OF T.D. ZIRYANOVA)

Z.V. Koshkariova<sup>1</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>1,2,3</sup>, M.A. Makarova<sup>1</sup>, N.I. Arsenyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS;

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** To commemorate 85th anniversary of professor T.D. Ziryanova the analysis was made of her scientific, educational and organizational activity and contribution to formation and development of traumatologic-orthopedic service of Eastern Siberia, the Far East, Buryatia, Irkutsk, Irkutsk Region, and the Baikal-Amur railway line. Tatyana Dmitrievna was the head of the Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics during 19 years, she also headed the Department of traumatology, orthopedics and military surgery of Irkutsk State Medical Institute for 21 years. In the article the significance of fundamental and applied researches performed both by T.D. Ziryanova and by the teams of specialists under her guidance.

**Key words:** contribution; organization; public health service; anniversary, traumatology; orthopedics; department; the Baikal-Amur railway line.

Татьяна Дмитриевна Зырянова, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки России, родилась 24 декабря 1928 г. в семье крестьянина 12 ребенком по счету. В возрасте четырех лет, после смерти отца, Татьяну Дмитриевну отдали на воспитание родной тетке. Блестяще окончив среднюю школу, она поступила на учебу в Хабаровский государственный медицинский институт и в 1950 г. с отличием его окончила. Еще в годы учебы в средней школе и медицинском институте Т.Д. Зырянова работала лаборантом на кафедре химии Хабаровского государственного медицинского института. По окончании мединститута работала хирургом в хирургических и травматологических отделениях больницы г. Комсомольска-на-Амуре, а затем г. Хабаровска, заведующая 120-кочным травматологическим отделением. 46 лет своей трудовой жизни Татьяна Дмитриевна отдала хирургии, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. Проследившая поэтапно сложный профессиональный путь Т.Д. Зыряновой – врач, зав. отделением, ассистент кафедры, доцент кафедры, заведующая кафедрой, директор Иркутского НИИТО, следует отметить ее стремление к постоянному совершенству,



ее эрудицию и профессионализм. Татьяной Дмитриевной защищены кандидатская и докторская диссертации, ей присваивается звание профессора и Заслуженного деятеля науки России.

Трудовая деятельность Татьяны Дмитриевны в Иркутске начинается с 1971 г. в качестве заведующей кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Иркутского государственного медицинского института, а с 1974 по 1992 гг. она одновременно возглавляет и институт травматологии и ортопедии, являясь одной из основоположниц формирования учебно-научно-производственного комплекса в профильных институтах страны [29]. Личный вклад и вклад руководимых ею коллективов в развитие травматологии и ортопедии города, да и Восточной Сибири и Дальнего Востока – огромен и значим.

Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ в Иркутском государственном медицинском институте создана в январе 1970 г., выделившись из состава кафедры госпитальной хирургии, в которой травматология и ортопедия была представлена курсом во

главе с доцентом В.Г. Клейменовым. При организации кафедры в течение года обязанности заведующего кафедрой были возложены на кандидата медицинских наук Н.И. Проничева – директора Иркутского НИИТО, заслуженного врача РСФСР. С 1971 по 1992 г. кафедрой заведует профессор Т.Д. Зырянова. Сотрудники кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ стали полностью вести преподавание на всех факультетах ИГМИ. На кафедре на протяжении 21 года работали: доцент к.м.н. З.В. Андриевская, к.м.н. В.И. Румянцева, к.м.н. Н.Н. Цуканова, Н.Н. Чеканников, В.В. Герасимов, Б.С. Лубенец, к.м.н. С.С. Сергеев, к.м.н. З.В. Кошкарева, к.м.н. Г.Ф. Жигаев, к.м.н. Г.Г. Балагурова, к.м.н. Б.Э. Мункожаргалов, к.м.н. И.Е. Комогорцев, к.м.н. И.В. Зедгенидзе, к.м.н. В.И. Печенюк, к.м.н. В.Г. Виноградов. На протяжении 21 года руководства кафедрой основной клинической базой её была и остается Городская клиническая больница № 3, где оказывалась и оказывается специализированная плановая и экстренная травматолого-ортопедическая помощь больным при сочетанной травме, повреждениях опорно-двигательной системы, при нейротравме и пострадавшим с термическими поражениями.

С 1974 г. заведующая кафедрой профессор Т.Д. Зырянова одновременно становится директором Иркутского института травматологии и ортопедии. Единое руководство кафедры и профильного института фактически привело к объединению этих двух учреждений и созданию первого в стране научно-учебно-производственного объединения (НУПО). Безусловно, такое объединение способствовало улучшению условий работы кафедры за счёт получения дополнительных площадей института, использования хорошо оснащённых лабораторий и клиник для учебного процесса в НИИТО и возможности включения коллектива кафедры для участия в выполнении НИР народно-хозяйственного значения. Объединение позволило значительно улучшить педагогический процесс, лечебно-диагностическую работу и широкое комплексирование научно-исследовательской деятельности обоих учреждений. Более 10 лет научная тематика кафедры была направлена на изучение и профилактику травматизма на БАМе, в лесной и деревообрабатывающей промышленности. За годы руководства кафедрой рационализаторская и изобретательская работа сотрудников кафедры была неотъемлемым звеном выполняемых научно-исследовательских работ. Сотрудники кафедры, все без исключения, прошли специальную подготовку в области рационализации и изобретательства, а С.С. Сергеев, З.В. Кошкарева и Н.Н. Цуканова окончили ФОП в ИГМИ и получили удостоверения патентоведов. С.С. Сергеев дополнительно окончил Институт патентоведения в г. Москве и получил диплом с присвоением квалификации – патентовед и в последующем бесценно возглавлял на кафедре профильное направление с 1977 до 2000 г. Сотрудниками кафедры за 21 год внесено 168 рационализаторских предложений, получено 104 авторских свидетельства на изобретения и патентов. К.м.н. С.С. Сергеев дважды награжден именной Почетной грамотой ЦК ВООИР СССР и дважды знаком «Отличник рационализации и изобретательства». Ряд сотрудников кафедры представляли свои технические достижения на ВДНХ СССР, выставках-смотрях, проводимых МЗ РФ (Москва), краевых выставках с широким внедрением их в практическое здравоохранение со значительным экономическим эффектом. В итоговых смотрах ИГМИ кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ занимала первые места по рационализаторской и изобретательской работе [23,25,41].

Двадцать один год руководства кафедрой профессором Т.Д. Зыряновой можно отнести к годам становления, развития и творческого взлета кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ. Единство НИИТО и коллектива кафедры создавало в Иркутске единый монолитный центр педагогики и клиники. Татьяна Дмитриевна, имея большой клинико-педагогический и научный опыт по специальности «травматология, ортопедия и ВПХ», как-то спокойно, «без надрыва», с легкостью и профессиональным изяществом управляла этими двумя структурами. Был подобран профессиональный и комфортный коллектив. Сотрудниками кафедры и лично Т.Д. Зыряновой и З.В. Андриевской полностью были разработаны циклы лекций для всех факультетов и методические пособия, согласно нормативным документам ИГМИ. Все эти годы кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ на

лечебном факультете была одной из самых уважаемых и достойных.

Татьяна Дмитриевна Зырянова является основоположником развития нового перспективного направления в стране в лечении повреждений тазового пояса и оперативных методов лечения переломов костей таза, а также тактики лечения сочетанных повреждений мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и прямой кишки. Разработанные ею методы оперативных вмешательств на скелете таза и заключенных в них органах применяются широко в практическом здравоохранении России и стран СНГ.

В 1991 г. под председательством профессора Т.Д. Зыряновой при ИТО ВСФ СО РАМН открывается диссертационный совет по защите диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук с представительством членов диссертационного совета из городов: Москва, Санкт-Петербург, Курган, Омск, Кемерово, Новосибирск, Хабаровск, Благовещенск, Комсомольск-на-Амуре, Иркутск. Под ее непосредственным руководством в 1987 г. выстраивается новый административный корпус, позволивший улучшить условия пребывания больных в НИИТО и сотрудников. В новое здание переезжает детское ортопедическое отделение, администрация и открывается новая поликлиника НИИТО.

Татьяна Дмитриевна и Иркутский НИИТО были назначены правительством РФ куратором по травматолого-ортопедической службе на БАМе на период его строительства. Целью научных исследований НИИТО и медицинской службы БАМ была разработка нового научно-обоснованного подхода к организации ортопедо-травматологической помощи пострадавшим в период строительства и эксплуатации магистральной БАМ за 10 лет строительства стал хорошей моделью изучения травматизма и организации ортопедо-травматологической помощи пострадавшим. Уникальность и специфика строительства БАМа поставили перед НИИТО острый вопрос о необходимости дальнейшего поиска новых форм организации оказания медицинской помощи пострадавшим от травм и больным с ортопедической патологией. Первые десанты строителей БАМ, прибывшие на новые, ещё неосвоенные участки, занимались строительством при наличии неприспособленных временных медицинских учреждений. Сотрудники института оказывали помощь пострадавшим от травм во временных помещениях и вагончиках. По мере совершенствования организации ортопедо-травматологической помощи на БАМе появилась качественно новая пережающая система создания объектов здравоохранения, включающая в себя: этапность лечения с принципами приближения квалифицированной врачебной помощи к месту происшествия и создание специализированной санитарной авиации. Кадровая политика решалась через подготовку врачей – травматологов-ортопедов и средних медицинских работников медицинских учреждений БАМа на базе Иркутского НИИТО, а квалифицированные сотрудники НИИТО заменяли на местах врачей БАМа, проходящих курсы усовершенствования, и работали на местах в отпускной период.

За 10 лет курации БАМа сотрудниками института было сделано около 5 тыс. выездов. Конечным результатом выполнения этой большой научной программы совместно с медико-санитарной службой БАМа и Иркутским государственным медицинским институтом было создание оптимальной модели этапного лечения больных и пострадавших, эффективность которой была высоко оценена на Международном симпозиуме по БАМу в Иркутске. Предложенная модель была рекомендована ведущими учеными страны для ее внедрения в другие регионы при строительстве подобных территориально-промышленных комплексов. Правительство страны высоко оценило работу коллектива института при строительстве БАМ, наградив 4-х сотрудников медалями «За строительство БАМа». Г.В. Сидоровой защищена кандидатская диссертация; материалы исследований обобщены во многих работах [14,15,16,17,22,27]. БАМ стал полигоном испытания существующих моделей организации здравоохранения и оказания ортопедо-травматологической помощи пострадавшим согласно существующей доктрине военно-полевой хирургии, с учетом этапности оказания медицинской помощи пострадавшим.

Уровень травматизма среди взрослого населения на тер-



ритории строящейся магистрали (в расчёте на 1000 чел.) колебался от 240 чел. (в начальные периоды строительства – 1974-1975 гг.) до 89,0 в 1977 г. Работа по профилактике инвалидности на БАМе проводилась в тесном контакте Иркутского НИИТО и врачебно-санитарной службы БАМа, Дорпрофсожем, ГлавБамстроем. Врачи-травматологи были активными участниками межведомственной комиссии по борьбе с травматизмом при Тындинском горисполкоме и систематически проводили обучение населения методам оказания первой помощи при травмах и подготовку санактивистов. Большое внимание в процессе научных исследований в НИИТО уделялось улучшению организационно-методической работы на местах по охране труда рабочих, укреплению служб техники безопасности. Был разработан порядок проведения «Дня техники безопасности», введена система ежедневного контроля знаний техники безопасности на рабочих местах. Роль общественных инспекторов по охране труда возросла, и количество их в Дорпрофсоже на БАМе увеличено до 1500 человек. Жесткость требований к технике безопасности была значительно усилена. Так, только за 1984 г. на центральном участке БАМа технической инспекцией труда временно приостановлена работа 30 цехов, 187 единиц оборудования, оштрафовано 59 должностных лиц из-за нарушений правил техники безопасности [14,15,16,17].

Коллектив НИИТО под руководством Т.Д. Зыряновой выполнял социальные заказы государства по профилактике травматизма в Иркутсклеспроме. Большая группа ученых занималась изучением травматизма в лесной и деревообрабатывающей промышленности: Т.Г. Федосеева, Л.Н. Гартнер, к.м.н. В.А. Цыденжапов, к.м.н. Л.Л. Головных, к.м.н. И.А. Львова, Н.А. Янкилевич, д.м.н. В.Л. Радужкевич, к.м.н. В.А. Власенко, С.Б. Соловеев, к.м.н. И.А. Вельм, к.м.н. Б.В. Таевский, к.м.н. Р.Е. Житницкий, к.м.н. С.С. Сергеев, к.м.н. Н.Н. Цуканова, к.м.н. З.В. Кошкарёва, к.м.н. З.В. Андриевская, В.С. Герасимов, Н.Н. Чеканников, Л.Г. Гаркуша, к.м.н. Ю.Н. Сычугов, Р.Н. Харламова и др. За большой вклад НИИТО в снижение травматизма и сохранение трудоспособности большого контингента работников в лесной промышленности Правительство и Министерство лесной промышленности неоднократно награждали сотрудников института ценными подарками, отмечали благодарностями.

На основе многолетних научных исследований, создана целостная система этапного лечения пострадавших с тяжелой сочетанной и множественной травмой в лесной и деревообрабатывающей промышленности. Широкое внедрение этой системы на местах позволило значительно уменьшить сроки доставки пострадавших на этапы для оказания квалифицированной и специализированной помощи и значительно снизить процент выхода больных на инвалидность. Создана и научно обоснована программа профилактических мер производственного и непроизводственного травматизма. Коллективом ученых института предложена упаковка-комплект по оказанию неотложной помощи. Обобщая результаты многолетних исследований, ученые подтвердили, что в снижении частоты травм и инвалидности от травм решающее значение приобретает правильная организация трудового процесса, соблюдение работниками правил охраны труда и техники безопасности, ведение здорового образа жизни. Итогом проведенной большой совместной работы института с Иркутсклеспромом стало снижение сроков нетрудоспособности и выхода больных на инвалидность от травм в лесной промышленности. В 1976 г. эти показатели стали самыми низкими среди профильных предприятий по стране (до 1966 г. инвалидность от травм в лесной промышленности по Иркутской области стояла на первом месте). Разработанная модель этапного лечения пострадавших в лесной и деревообрабатывающей промышленности, стала прообразом создания типичной модели оказания травматолого-ортопедической помощи пострадавшим на БАМе. Карта-анализатор латеральной травмы на предприятиях ВЛО «Иркутсклеспром», содержащая 84 графы, способствовала выявлению резервов снижения смертности. Совместно с картой автомобильных дорог Иркутским политехническим институтом была разработана схема направления и этапов эвакуации пострадавших на основных автомагистралях Иркутской области. Схема использовалась для установки информационных щитов на наиболее опасных участках крупных автомагистралей об-

ласти. Учеными были созданы и апробированы несколько вариантов классификаторов-алгоритмов для оказания само- и взаимопомощи при тяжелой травме. Классификатор внедрен на лесозаготовительных предприятиях Зиминского, Братского, Тулунского, Усольского и Иркутского районов. Один из видов классификатора был успешно использован в областных учениях по ГО. На базе 20-ти местного автобуса был создан «Учебный реанимобиль», который выезжал в Братский, Тайшетский, Нижнеудинский, Зиминский, Усольский, Усть-Удинский, Иркутский районы, где по 2-х часовой программе обучено приемом оказания первой помощи более 6000 человек, а по специальной 40-часовой программе – обучено 300 санинструкторов. Для улучшения догоспитальной помощи работникам лесной промышленности были разработаны и внедрены: автоматический кровоостанавливающий жгут; гипотермия в лечении черепно-мозговой травмы [40]; универсальные жесткие транспортные носилки с элементами вытяжения и узлом дозированного транспортного вытяжения [41]; предложена портативная противошоковая реанимационная укладка для фельдшера. Предложена математическая модель догоспитальной помощи и реанимации. Разработаны алгоритмизированные пособия для медицинских работников, оказывающих первую помощь и реанимацию. Внедрена система телетайпной и радиотелефонной связи для передачи медицинской информации и дистанционной автоматизированной диагностики. Создана система обучения работников предприятий методам оказания первой помощи [13]. Была изучена инвалидность по 6 лесопромышленным объединениям и Порожской сплавной конторы за 1974-1977 гг., где работало ≈45% рабочих от общего числа работающих в объединении «Иркутсклеспром». Интенсивный показатель в исходной инвалидизации от производственных травм составил 14,3 на 10 тыс. работающих. Была выявлена относительно высокая частота инвалидности, обусловленная переломами длинных костей и травмой позвоночника, связанной чаще всего с травмой стволом падающего дерева или бревна при валке леса и его транспортировке. Отмечена зависимость частоты инвалидизации от тяжести травм и качества оказания пострадавшим медицинской помощи. Так, в Тайшетском районе, где не было выделено самостоятельной специализированной травматолого-ортопедической помощи, инвалидность составила 14,3 на 10 тыс. работающих, в то же самое время в Нижнеудинском районе эта цифра составила 8,8 – при наличии в райцентре специализированной травматолого-ортопедической помощи. Научно-обоснованные предложения, сделанные группой ученых института по трем направлениям – научные основы организации травматолого-ортопедической помощи; восстановительное лечение пострадавших и профилактика инвалидности легли в основу издания многих нормативных документов по Иркутской области и Иркутсклеспрому [13].

Под руководством Т.Д. Зыряновой в 1995-1999 гг. институт занимался разработкой и научным обоснованием системы диспансеризации и реабилитации травматолого-ортопедических больных на 5 предприятиях ПО «Лензолото». Сотрудниками НИИТО проконсультировано за эти годы более 4000 рабочих этих предприятий, на диспансерный учет взято более 400 человек с различной патологией опорно-двигательного аппарата; пролечено в условиях института более 100 пациентов.

В 1980-1990-е гг. в научном плане института разрабатывалась и обосновывалась система диспансеризации и восстановительного лечения больных травматолого-ортопедического профиля на предприятиях ПГО «ВостСибнефтегазгеология», Киренской РЭБ флота, треста «Востокэнергомонтаж». Результаты научных исследований по травматизму этих предприятий легли в основу разработки многих нормативных документов администрациями этих учреждений, изданий методических рекомендаций и писем, научных статей.

С 1986 по 1992 гг. программа ИТО «Патогенез развития патологии опорно-двигательного аппарата в условиях интенсивного развития Восточной Сибири» входила в программу «Здоровье человека в Сибири» (руководители – профессор Т.Д. Зырянова, д.м.н. В.Н. Кувина), в рамках выполнения которой защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук и опубликована монография В.Н. Кувиной (НИР выполнялась под грифом «секретно») [33,34].

По разделу «Иммунология» институт совместно с ИГМУ

в 1998 г. принимал участие в программе «Интеграция». Группа ученых выиграла грант. Программа была направлена на совершенствование и обучение указанной специальности студентов, аспирантов, соискателей и практических врачей. Клинический раздел программы предусматривал изучение динамики заболевания и лечение больных травматолого-ортопедического профиля с нарушениями иммунного статуса. На выделенные по гранту финансовые средства приобретено оборудование и дорогостоящие реактивы.

Институт все годы руководства Т.Д. Зыряновой активно участвует в разработке и реализации областных программ, таких как «Здоровье населения Иркутской области», «Экологическая программа Иркутской области», «Экология и здоровье населения Братска».

В период директорства Татьяны Дмитриевны в институте открывается остро необходимое для области и региона отделение осложненной травмы, на базе которого сразу же разрабатывается новая проблема «Теоретические и клинические аспекты диагностики, лечения и прогнозирования хронического остеомиелита трубчатых костей». В этот период коллектив НИИТО вплотную занимается изучением вопросов регенерации тканей опорно-двигательной системы в условиях гнойного процесса, защищаются кандидатские и докторские диссертации [5,8,10,11,12,21,36,39]. Изучением биоэнергетики при остеолизе занимается зам. директора по науке д.м.н. Б.Я. Власов [6], а вопросами электро-лазеро-ультразвуковой и магнитной стимуляцией остеогенеза – д.м.н. В.В. Бутуханов [4]. Вопросами регенерации костной ткани в эксперименте занимается д.м.н. П.Ф. Переслыцких [38]. Продолжается разработка и совершенствование методов диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей в Сибири и на Дальнем Востоке. Возглавляет это направление Р.Е. Житницкий [24,26], в совершенстве владеющий знаниями по этой проблеме. В.А. Шендеровым разрабатывается проблема тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [31,32,43,44].

В рамках главного научного направления – изучение регенерации тканей опорно-двигательной системы в различных условиях среды обитания человека – в годы руководства НИИТО Т.Д. Зыряновой разрабатываются вопросы лечения и прогнозирования острой травмы коленного сустава и ее последствий. Авторами и исполнителями этой НИР являются Г.С. Клименко, выполнивший докторскую диссертацию, а его ученики – И.В. Зедгенидзе, И.Е. Комогорцев, И.Г. Клименко – становятся кандидатами медицинских наук [9,18,19,20,30].

Фундаментальный подход к выполнению плана НИР при поддержке Татьяны Дмитриевны позволил коллективу отдела функциональных методов диагностики и лечения института под руководством д.м.н. В.В. Бутуханова в эти годы изучить закономерности взаимосвязи соматической и вегетативной нервной системы при заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата. Защищаются кандидатские диссертации Н.И. Арсентьевой, Э.Ч. Бадмаином, С.Т. Соболевым, В.Р. Дубешко [1,2,7,28,42]. По заказу Президиума СО РАМН группой авторов под руководством д.м.н. Б.Я. Власова изучается тема холодовой травмы. Результатом явилась защита кандидатских диссертаций Е.И. Нешиной и А.В. Бородиным [3, 7].

Под непосредственным руководством профессора Зыряновой Т.Д. подготовлены высококвалифицированные кадры для кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ медицинских институтов Иркутска, Читы, Хабаровска, Владивостока.

Международная деятельность института при непосредственном участии Т.Д. Зыряновой начинается с 1973 г., когда установились тесные контакты Иркутского НИИТО и МНР. Был заключен договор, по которому Иркутский институт травматологии и ортопедии брал на себя обязанности по излечению ряда больных с тяжелой патологией опорно-двигательного аппарата и проведению оперативных вмешательств в лечебных учреждениях г. Улан-Батора при посещении МНР специалистами НИИТО (включая лично проф. Т.Д. Зырянову). Большой вклад проф. Т.Д. Зырянова внесла в развитие Болгаро-Советских отношений. Так, начиная с 1980 г., она бессменный заместитель председателя общества Советско-Болгарской дружбы народов. Т.Д. Зырянова – участник международного форума «Женщины – ученые» (Париж, 1977), где она выступила с докладом об ученых

Сибири и Дальнего Востока. В последующем она участвует в работе международных форумов Китая (1989, 1991) и Советско-индийского Конгресса, где ею были представлены проблемные доклады по вопросам травматологии и ортопедии. Профессор Т.Д. Зырянова – первая из травматологов-ортопедов России и стран СНГ установила тесные деловые контакты с Нанинской ассоциацией травматологов-ортопедов Китая, заключив долгосрочный договор о совместных научных разработках по вопросам травматологии и ортопедии и подготовке кадров на базах обоих институтов. Проведено два совместных советско-китайских семинара в Иркутске (1990-1991 гг.). Активно велись переговоры с учеными университета Аляски (с доктором Свенном Эбенсоном) о совместной работе по изучению холодовой травмы в рамках программы «Сибирь – Аляска». Сотрудники института совместно с директором принимали активное участие во встрече 1988 г. с активистами международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1989 г. заместитель Т.Д. Зыряновой по научной работе Борис Яковлевич Власов закончил Высшую коммерческую школу Академии народного хозяйства при Совете Министров СССР. Освоив основные принципы внешнеэкономической деятельности, включая и непроизводственную сферу, он назначается заместителем Председателя Президиума ВСФ РАМН акад. С.И. Колесникова по международным научно-техническим связям. В том же году сотрудники института под руководством Т.Д. Зыряновой принимают самое активное участие в реализации международной программы по исследованию диоксинов в окружающей среде и объектах живой природы совместно с Университетом штата Нью-Йорк (США) в городах Иркутске, Байкальске, Нюрба (Якутия) и Качуге. Активное участие в работе этой экспедиции принял д.м.н. Б.Я. Власов.

В августе 1989 г. проведен советско-американский семинар по проблеме эндопротезирования с участием директора Латвийского НИИТО, акад. АМН СССР В.К. Калнберза и директора Ортопедического центра, ведущего специалиста по эндопротезированию крупных суставов США проф. Кристофера Кегги. Были намечены совместные мероприятия по оптимизации условий проведения этих сложных операций. Оказывается практическая консультативно-лечебная помощь учеными воинам-интернационалистам в санатории «Байкал». В сентябре 1989 г. д.м.н. Б.Я. Власов в составе делегации врачей – участников движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» посетил ряд городов штата Мантана (США) с распространением рекламных проспектов научных достижений Института. Коллектив НИИТО активно участвовал в работе общества дружбы «США – СССР», ассоциации содействия ООН с установлением медицинских и научных контактов с городом-побратимом Юджином (США). В 1990 г. с участием профессора Т.Д. Зыряновой состоялись переговоры с представителями реабилитационного центра из Сан-Франциско о возможных совместных научных исследованиях. В июне 1990 года проведено на базе Иркутского НИИТО выездное заседание правления Всесоюзного общества травматологов-ортопедов с участием специалистов из Югославии, КНР и МНР. Т.Д. Зыряновой установлены деловые контакты со Швейцарской фирмой «Протек», где прошли стажировку 5 сотрудников института с получением ими международных сертификатов. Были закуплены 1000 эндопротезов этой фирмы, что позволило клинике института заняться внедрением новых зарубежных технологий по эндопротезированию тазобедренных суставов. Налаженные научно-практические контакты с фирмой «Карл-Штоц» (Германия) позволили в последующем закупить технику для эндоскопических операций на суставах и эффективно проводить эти операции в условиях НИИТО. Зыряновой Т.Д. подготовлены 3 клинических ординатора и стажера из Монголии, Югославии и КНР. Под ее научным руководством аспирант Ли-Цинхэ защитил кандидатскую диссертацию [35].

Учитывая сейсмическую характеристику Восточной Сибири и Дальнего Востока, а также частоту травм опорно-двигательной системы при чрезвычайных ситуациях, ортопедо-травматологическая служба должна быть всегда готова к оказанию профильной помощи при катастрофах на всех этапах оказания медицинской помощи. Большая заслуга в развитии этого направления в г. Иркутске принадлежит Татьяне Дмитриевне Зыряновой. В сжатые сроки ею проведе-

на большая методологическая работа по деятельности вновь открывшегося курса «Медицина катастроф» в ГИДУВе. Татьяна Дмитриевна читала для всех слушателей кафедр ГИДУВа блестящие лекции со слайдовым материалом.

Совместная работа института травматологии и ортопедии и профильной кафедры, руководимых Т.Д. Зыряновой, с органами практического здравоохранения курируемых территорий (Бурятия, Читинская область, Хабаровский край, Приморский край, Тафалария, Якутия [10] на протяжении всех лет была важной и неотъемлемой частью деятельности. Ежегодно разрабатывались совместные комплексные планы работы по службе травматологии, которые и ортопедии утверждались администрациями и руководством Комитетов здравоохранения городов, Республик и областей курируемой территории. Форма таких планов была одина на всю курируемую территорию, и состояла из нескольких разделов:

1. Организационно-методическая работа.
2. Проведение мероприятий на улучшение организации и дальнейшего совершенствования травматолого-ортопедической службы по оказанию помощи больным травматолого-ортопедического профиля.
3. Мероприятия, направленные на улучшение качества медицинского обслуживания городского и сельского населения, а также на дальнейшее развитие высокоспециализированной амбулаторной поликлинической и стационарной ортопедо-травматологической помощи детскому и взрослому населению.
4. Подготовка кадров и проведение мероприятий, направленных на повышение квалификации.
5. Внедрение научных достижений в практическое здравоохранение.
6. Руководство научно-исследовательскими работами.
7. Издательская и патентно-информационная деятельность.
8. Санитарно-просветительская работа.

Ежегодно в НИИТО присылались аналитические отчеты комитетами здравоохранения курируемых краев и областей по состоянию дел на отчетный период по службе травматологии и ортопедии, что давало возможность коллективу НИИТО своевременно и правильно реагировать на кадровую политику и, в дальнейшем, совершенствовать травматологическую службу конкретно в данном регионе.

Под непосредственным научным руководством профессора Т.Д. Зыряновой защищено 30 кандидатских и 9 докторских диссертаций. За годы ее директорства в институте и на территории сферы курации защищено в общей сложности 11 докторских диссертаций и 42 кандидатских диссертации. Заслуженный деятель науки России Татьяна Дмитриевна – автор трех монографий, более 200 опубликованных в различных медицинских изданиях научных работ, 10 методических рекомендаций, 11 изобретений и патентов и большого количества методических писем и указаний. Татьяна Дмитриевна сегодня стоит в одном ряду с известными ортопедо-травматологами страны. Она была и остается профессионалом высочайшего класса с руками хирурга «от Бога», с великолепной эрудицией по всем пластам медицинской науки, ученым с мировым именем, классным педагогом и тонким психологом. За большие заслуги перед Отечеством Татьяна Дмитриевна Зырянова награждена: в 1970 г. – медалью «За доблестный труд»; в 1981 г. – орденом Трудового Красного Знамени; в 1984 г. – медалью «За строительство БАМ»; в 1987 г. – медалью «Ветеран труда», а также знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник Высшей школы», «Заслуженный изобретатель СССР»; в 1988 г. ей присвоено высокое звание «Заслуженный деятель науки России». Этот заслуженный и всеми уважаемый человек является еще и ветераном тыла. Татьяна Дмитриевна четыре срока была депутатом Областного Совета депутатов трудящихся, возглавляя в нем два срока группу здравоохранения. За ее личные заслуги перед страной и заслуги возглавляемого ею коллектива она неоднократно награждалась Почетными грамотами руководством вышестоящих инстанций (Президиумом СО РАМН и РАМН, а также Министерством РСФСР и СССР). До последних дней своей жизни Т.Д. Зырянова оставалась прекрасным профессионалом, педагогом и организатором здравоохранения.

Ученый Совет ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН в подтверждение значимости и признания всей многогранной деятельности проф. Т.Д. Зыряновой с 2008 г. в НЦРВХ СО РАМИ утвердил ежегодную премию среди молодых ученых им. Т.Д. Зыряновой по специальности «травматология и ортопедия». На фасаде здания института травматологии и ортопедии открыта мемориальная доска Т.Д. Зыряновой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева Н.И. Компенсаторные реакции головного мозга и висцеральных систем в ходе направленного воздействия на тонус сосудов у больных остеомиелитом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 1989. – 20 с.
2. Бадмаин Э.Ч. Функциональное состояние печени при хроническом остеомиелите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1982. – 23 с.
3. Бородин А.В. Лечение травматического общего переохлаждения организма при превентивной фармакологической защите его от холода метронидазолом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 18 с.
4. Бутуханов В.В. Системный анализ и пути оптимизации восстановительных процессов у больных с повреждением спинного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1989. – 37 с.
5. Виноградов В.Г. Резекция кости изнутри в комплексном лечении хронического остеомиелита костей конечностей. – Иркутск: изд-во Ирк. ун-та, 2000. – 188 с.
6. Власов Б.Я. Биоэнергетические аспекты репаративного остеогенеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 31 с.
7. Дубешко В.Р. Индивидуально-типологические особенности структуры взаимодействия соматических и вегетативных систем в норме и патологии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 1993. – 20 с.
8. Житницкий Р.Е., Виноградов В.Г., Шапурма Д.Г. Хронический травматический остеомиелит длинных костей. – Иркутск: изд-во Ирк. ун-та, 1989. – 105 с.
9. Зедгенидзе И.В. Шов свежих разрывов менисков коленного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1990. – 19 с.
10. Зырянова Т.Д., Житницкий Р.Е., Виноградов В.Г. и др. Диагностика и лечение хронического травматического и послеоперационного остеомиелита длинных трубчатых костей: метод. рек. – Иркутск, 1985. – 25 с.
11. Зырянова Т.Д., Кошкарева З.В. Итоги семилетней работы и направления научных исследований ИТО в системе АМН // Травматология и ортопедия России. – 1995. – № 4. – С.9-13.
12. Зырянова Т.Д., Кошкарева З.В., Калинина С.А. и др. Пятьдесят лет Иркутскому институту травматологии и ортопедии // Травматология и ортопедия России. – 1995. – №4. – С.5-8.
13. Зырянова Т.Д., Сергеев С.С., Кошкарева З.В. Объем и организация помощи при травмах работникам леспромпхозов на этапах медэвакуации: метод. рек. – Иркутск, 1978. – 24 с.
14. Зырянова Т.Д., Сидорова Г.В. Лечение открытых повреждений кисти и пальцев у строителей БАМа: метод. рек. – Иркутск, 1976. – 22 с.
15. Зырянова Т.Д., Сидорова Г.В. Организация травматологической помощи на БАМЕ и принципы этапного лечения пострадавших от травм: метод. рек. – Иркутск, 1978. – 22 с.
16. Зырянова Т.Д., Сидорова Г.В., Головных Л.Л., Прудникова Н.А. Организация амбулаторно-поликлинической и стационарной ортопедо-травматологической службы зоны строительства БАМ и ТПК: служебное письмо. – 1988. – 15 с.
17. Зырянова Т.Д., Сидорова Г.В., Попова В.А., Кувина В.Н. Организация ортопедо-травматологической службы БАМ в период развернутого строительства магистрали. – Иркутск, 1989. – 216 с.
18. Клименко Г.С. Первичный шов капсулярно-связочного аппарата с использованием элементов сухожильно-мышечной аутопластики при свежих тяжелых закрытых повреждениях коленного сустава: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 1990. – 31 с.
19. Клименко Г.С., Зедгенидзе И.В., Клименко И.Г. Оперативное лечение свежих повреждений коленного сустава. – Иркутск, 1996. – 127 с.
20. Клименко И.Г. Травматический синовит при повреждениях менисков коленного сустава: Автореф. дис. ... канд.



мед. наук. – Иркутск, 1996. – 21 с.

21. Колбовская Т.М. Бактериологические аспекты неклостридиальной анаэробной инфекции при хроническом травматическом остеомиелите: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1990. – 20 с.

22. Кошкарева З.В., Сорокиков В.А., Зырянова Т.Д., Балагурова Г.Г. Опыт Иркутского института травматологии и ортопедии в организации и совершенствовании травматолого-ортопедической службы региона и профилактике травматизма // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №4. – С.362-366.

23. Кошкарева З.В. Лечение переломов пяточной кости и их последствий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1979. – 25 с.

24. Кошкарева З.В., Белоусова Т.А. «Ее величество ортопедия» в Иркутском институте травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №4. – С.367-369.

25. Кошкарева З.В., Житницкий Р.Е. Хирургическое лечение последствий неправильно сросшихся переломов пяточной кости: метод. рек. – Иркутск, 1978. – 22 с.

26. Кошкарева З.В., Житницкий Р.Е., Печенюк В.И. и др. Чрескостный остеосинтез в системе лечения больных травматолого-ортопедического профиля в Иркутском институте травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.68-74.

27. Кошкарева З.В., Зырянова Т.Д., Сидорова Г.В. и др. Опыт института в организации и совершенствовании травматолого-ортопедической службы региона и профилактика травматизма на различных производствах // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.41-47.

28. Кошкарева З.В., Печенюк В.И., Бутуханов В.В. и др. Фундаментальный подход к оценке функционального состояния больных с патологией опорно-двигательного аппарата // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.47-53.

29. Кошкарева З.В., Сидорова Г.В., Арсентьева Н.И. Директорский корпус Иркутского института травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №4. – С.355-361.

30. Кошкарева З.В., Шендеров В.А., Печенюк В.И. и др. Научные достижения ИТО по изучению внутрисуставной патологии коленного сустава // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.59-63.

31. Кошкарева З.В., Шендеров В.А., Печенюк В.И. и др. Опыт лечения больных с коксартрозами в ИТО методом тотального эндопротезирования тазобедренного сустава за 26

лет // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.53-59.

32. Кошкарева З.В., Шендеров В.А., Печенюк В.И. и др. Значимость результатов научных исследований ИТО по проблеме патологии тазобедренного сустава детей и взрослых за 55 лет // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 1. №6. – С.63-68.

33. Кувина В.Н. Экологические аспекты детской ортопедической патологии в условиях Восточной Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1980. – 41 с.

34. Кувина В.Н. Экологически обусловленная патология опорно-двигательной системы у детей Восточной Сибири. – Иркутск: изд-во Иркутского ун-та, 1991. – 230 с.

35. Ли Цинхэ Течение репаративного остеогенеза при использовании электроакупунктуры (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1994. – 21 с.

36. Мункожаргалов Б.Э. Ортопедические последствия переломов вертлужной впадины (клиника, лечение, профилактика): Автореф. дис... канд. мед. наук. – Иркутск, 1992. – 26 с.

37. Нешина Е.И. Изменение параметров аэробного метаболизма при криотравме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1993. – 18 с.

38. Переслыцких П.Ф. Экспериментальное обоснование подходов к активизации остеогенеза воздействием на внутрикостную микроциркуляцию при лечении последствий повреждения кости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 44 с.

39. Печенюк В.И. Диагностика и комплексное лечение хронического травматического остеомиелита пяточной кости: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 10 с.

40. Радуйкевич В.Л. Гипотермия в лечении черепно-мозговой травмы. – Иркутск, 1979. – 112 с.

41. Сергеев С.С. Лестничные шины и их использование при иммобилизации. – Иркутск, 1999. – 89 с.

42. Соболев С.Т. Нейрофизиологические особенности механизмов регуляции и взаимодействия вегетативных и соматических функций при сколиозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 19 с.

43. Шендеров В.А. Тотальное сохранный-корректирующее эндопротезирование тазобедренного сустава: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Иркутск, 1991. – 27 с.

44. Шендеров В.А., Негреева М.Б., Кошкарева З.В. Основные направления исследований лаборатории клинической биомеханики ИТО ВСНЦ СО РАМН // Травматология и ортопедия России. – 1995. – №4. – С.40-42.

## REFERENCES

1. Arsenyeva N.I. Compensatory reactions of the brain and visceral systems in the course of aimed impact on the tone of vessels in patients with osteomyelitis: Abstract of dissertation of candidate of biological sciences. – Irkutsk, 1989. – 20 p. (in Russian)

2. Badmain E.Ch. Functional state of the liver at chronic osteomyelitis: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1982. – 23 p. (in Russian)

3. Borodin A.V. Treatment of traumatic general supercoiling of the body at preventive pharmacological protection by metronidazole: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1991. – 18 p. (in Russian)

4. Butukhanov V.V. System analysis and ways of optimization of recovery processes in patients with injuries of the spine: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Leningrad, 1989. – 37 p. (in Russian)

5. Vinogradov V.G. Bone resection from within in complex treatment of chronic osteomyelitis of extremities' bones. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk University, 2000. – 188 p. (in Russian)

6. Vlasov B.Ya. Bioenergy aspects of reparative osteogenesis: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Moscow, 1986. – 31 p. (in Russian)

7. Dubeshko V.R. Individual-typological peculiarities of the structure of interrelation of somatic and vegetative systems in norm and pathology: Abstract of dissertation of candidate of biological sciences. – Irkutsk, 1993. – 20 p. (in Russian)

8. Zhitnitskiy R.E., Vinogradov V.G., Shapurma D.G. Chronic traumatic osteomyelitis of long bones. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk University, 1989. – 105 p. (in Russian)

9. Zedgenidze I.V. Suturing of ruptured knee-joint menisci: abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1990. – 19 p. (in Russian)

10. Ziryanova T.D., Zhitnitskiy R.E., Vinogradov V.G., et al. Diagnostics and treatment of chronic traumatic and postoperative osteomyelitis of long tubular bones: guidelines. – Irkutsk, 1985. – 25 p. (in Russian)

11. Ziryanova T.D., Koshkariova Z.V. Balance of 7-year work and directions of scientific researches of Institute of Traumatology and Orthopedics in the system of the Academy of Medical Sciences // Traumatology and orthopedics of Russia. – 1995. – №4. – P.9-13. (in Russian)

12. Ziryanova T.D., Koshkariova Z.V., Kalimina S.A., et al. 50<sup>th</sup> anniversary of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics // Traumatologiya i ortopedia Russii. – 1995. – №4. – P.5-8. (in Russian)

13. Ziryanova T.D., Sergeev S.S., Koshkariova Z.V. Volume and organization of medical assistance to injured workers of timber industry enterprises on various stages of medical evacuation: guidelines. – Irkutsk, 1978. – 24 p. (in Russian)

14. Ziryanova T.D., Sidorova G.V. Treatment of open injuries of hand and fingers in workers of the BAM: guidelines. – Irkutsk, 1976. – 22 p. (in Russian)

15. Ziryanova T.D., Sidorova G.V. Organization of traumatological assistance on the Baikal-Amur railway line and principles of staged treatment of injured persons: guidelines. – Irkutsk, 1978. – 22 p. (in Russian)

16. Ziryanova T.D., Sidorova G.V., Golovnikh L.L., Prudnikova N.A. Organization of out-patient and in-patient orthopedic-and-traumatological assistance in the ambulance-polyclinic of the BAM construction and fuel-industrial complex: official letter. – 1988. – 15 p. (in Russian)

17. Ziryanova T.D., Sidorova G.V., Popova V.A., Kuvina V.N. Organization of orthopedic-and-traumatological service of the BAM during the period of extensive construction of the main line.

– Irkutsk, 1989. – 216 p. (in Russian)

18. *Klimenko G.S.* Primary suturing of capsule-ligamentous apparatus using the elements of tendinous-muscular autoplasty at recent severe closed injuries of the knee-joint: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Perm, 1990. – 31 p. (in Russian)

19. *Klimenko G.S., Zedgenidze I.V., Klimenko I.G.* Surgical treatment of recent injuries of the knee-joint. – Irkutsk, 1996. – 127 p. (in Russian)

20. *Klimenko I.G.* Traumatic synovitis at injuries of knee-joint menisci: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1996. – 21 p. (in Russian)

21. *Kolbovskaya T.M.* Bacteriological aspects of nonclostridial anaerobic infection at chronic traumatic osteomyelitis: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Moscow, 1990. – 20 p. (in Russian)

22. *Koshkariova Z.V., Sorokovikov V.A., Ziryanova T.D., Balagurova G.G.* Experience of Institute of Traumatology and Orthopedics in organization and enhancement of traumatologic-orthopedic service of the region and in prevention of traumatism // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2006. – №4. – P.362-366. (in Russian)

23. *Koshkariova Z.V.* Treatment of fractures of heel bone and their consequences: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Novosibirsk, 1979. – 25 p. (in Russian)

24. *Koshkariova Z.V., Belousova T.A.* «Her Majesty Orthopedy» in Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN SB RAMS. – 2006. – №4. – P.367-369. (in Russian)

25. *Koshkariova Z.V., Zhitnitskiy R.E.* Surgical treatment of consequences of malunions of heel bone: guidelines. – Irkutsk, 1978. – 22 p. (in Russian)

26. *Koshkariova Z.V., Zhitnitskiy Z.V., Pechenyuk V.I., et al.* Perosseous osteosynthesis in the scheme of treatment of patients of traumatological-orthopedic profile in Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.68-74. (in Russian)

27. *Koshkariova Z.V., Ziryanova T.D., Sidorova G.V., Garkusha L.G.* Experience of the Institute in organization and enhancement of traumatological-orthopedic service of the region and prevention of traumatism in various enterprises // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.41-47. (in Russian)

28. *Koshkariova Z.V., Pechenyuk V.I., Butukhanov V.V., et al.* Fundamental approach to evaluation of functional state of patients with locomotor system pathology // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.47-53. (in Russian)

29. *Koshkariova Z.V., Sidorova G.V., Arsenyeva N.I.* Directors of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2006. – №4. – P.355-361. (in Russian)

30. *Koshkariova Z.V., Shenderov V.A., Pechenyuk V.I., et al.* Scientific achievements of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics in studying intraarticular pathology of knee-joint //

Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.59-63. (in Russian)

31. *Koshkariova Z.V., Shenderov V.A., Pechenyuk V.I., et al.* 26-year experience of treating patients with coxarthrosis by the method of total hip joint replacement in Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.53-59. (in Russian)

32. *Koshkariova Z.V., Shenderov V.A., Pechenyuk V.I., et al.* Significance results of 55 years of scientific researches of specialists of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics on the problem of hip joint pathology in children and adults // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Centra SO RAMN. – 2002. – Vol. 1. №6. – P.63-68. (in Russian)

33. *Kuvina V.N.* Ecological aspects of children orthopedic pathology in conditions of Eastern Siberia: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Moscow, 1980. – 41 p. (in Russian)

34. *Kuvina V.N.* Ecologically predetermined pathology of locomotor system in children of Eastern Siberia. – Irkutsk: Publishing House of Irkutsk University, 1991. – 230 p. (in Russian)

35. *Li Tsinhe.* The course of reparative osteogenesis at using electroacupuncture (experimental research): Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1994. – 21 p. (in Russian)

36. *Munkozhargalov B.E.* Orthopedic consequences of acetabulum fractures (clinic, treatment, prevention): Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1992. – 26 p. (in Russian)

37. *Neshina E.I.* Changing of parameters of aerobic metabolism at cryotrauma: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1993. – 18 p. (in Russian)

38. *Pereslitskikh P.F.* Experimental grounding of approaches to activation of osteogenesis by impact of intraosteal microcirculation in treatment of consequences of bone injuries: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Moscow, 1986. – 44 p. (in Russian)

39. *Pechenyuk V.I.* Diagnostics and complex treatment of chronic traumatic osteomyelitis of heel bone: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1991. – 10 p. (in Russian)

40. *Radushkevich V.L.* Hypothermia in treatment of craniocerebral trauma. – Irkutsk, 1979. – 112 p. (in Russian)

41. *Sergeyev S.S.* Ladder splints and their use in immobilization. – Irkutsk, 1999. – 89 p. (in Russian)

42. *Sobolev S.T.* Neurophysiological peculiarities of mechanisms of regulation and interrelation of vegetative and somatic functions at scoliosis: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Irkutsk, 1991. – 19 p.

43. *Shenderov V.A.* Total safe-correcting hip joint replacement: Abstract of dissertation of doctor of medical sciences. – Irkutsk, 1991. – 27 p. (in Russian)

44. *Shenderov V.A., Negreyeva M.B., Koshkariova Z.V.* Main directions of researches of the laboratory of clinical biomechanics of Irkutsk Institute of Traumatology and Orthopedics ESSC SB RAMS // Traumatologiya i Ortopedia. – 1995. – №4. – P.40-42. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Кошкарёва Зинаида Васильевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290351, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Сороковиков Владимир Алексеевич – заместитель директора по научной работе, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ; Макарова Маргарита Арсентьевна – зав. научно-организационным отделом; Арсентьева Наталья Ивановна – к.б.н., доцент, ученый секретарь.

#### Information About the Authors

Koshkareva Zinaida Vasilyevna – PhD, MD, leading researcher (664003 Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, tel. (3952) 290351, e-mail: scrrs.irk@gmail.com); Sorokovikov Vladimir Alekseevich – PhD, MD, professor, deputy director of scientific work, chief of the Department; Makarova Margarita Arsenyevna – head of scientific organizational department; Arsenyeva Natalia Ivanovna – PhD, docent, scientific secretary.

## ОЦЕНКА МОЩНОСТИ ДОЗ И ИОНИЗАЦИИ ВНЕШНЕГО РАДИОАКТИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В 50-Х ГОДАХ ПРОШЛОГО СТОЛЕТИЯ

Елена Викторовна Шевченко<sup>1</sup>, Андрей Вячеславович Коржуев<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – д.б.н., проф. Е.В. Шевченко; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – проф. В.Ф. Антонов)

**Резюме.** В статье обсуждаются сравнительные оценки плотностей ионизации и мощностей доз внешнего  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучений, подробно анализируются эти параметры для одного из источников  $\gamma$ -облучения – космических лучей. Исторический обзор проблемы представлен на основе анализа и работ зарубежных авторов, отнесенных в основном к 50-м гг. прошлого века.

**Ключевые слова:** бета- и гамма-излучения, источники внешнего радиоактивного облучения организма человека, космические лучи, мощность дозы, ионизирующая способность радиоактивного излучения.

## THE ESTIMATE OF INTENSITY OF DOSES AND IONIZATION OF EXTERNAL RADIOACTIVE IRRADIATION OF A MAN IN 50-TH YEARS OF LAST CENTURY

E.V. Shevchenko<sup>1</sup>, A. V. Korzhuev<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia)

**Summary.** In the paper are discussed the comparative estimations of ionization densities and capacities of doses of  $\beta$  and  $\gamma$ -radioactive radiations, these parameters are analyzed in details for one of sources of  $\gamma$ -irradiation – cosmic rays. The historic view of the problem is presented on the base of the analysis and the works of foreign authors, referred to the 50-th years of the last century.

**Key words:**  $\beta$  and  $\gamma$ -radiation, external radioactive radiation sources, cosmic rays, dosage rate, ionizing capacity of radioactive radiation.

Для медицины всегда был крайне актуален вопрос о предельно допустимых мощностях доз радиоактивного облучения. В 1928 г. Международная комиссия радиационной защиты рекомендовала установить в качестве предельно допустимой дозы профессионального облучения величину 200 мбэр/сутки, в 1936 г. в связи с появлением детальных исследований соотношения между дозами облучения в воздухе и на поверхности тела предельно допустимое облучение было снижено до 100 мбэр/сутки. В 1948 г. были опубликованы результаты статистического анализа относительной частоты злокачественного заболевания крови (лейкемии) врачей-рентгенологов (с приближенной оценкой дозы облучения) и врачей иных специальностей [1]. Эти данные показали, что смертность от лейкемии среди врачей-рентгенологов в десять раз выше, чем у других врачей. На основе этого исследования Национальный комитет США и Международная комиссия радиационной защиты установили в качестве предельно допустимой дозы профессионального облучения величину 50 мбэр/сутки (0,3 бэр/неделя). В 1958 г. в связи с возможностью оценки отдельных последствий облучения (преждевременного старения и укорочения продолжительности жизни) Международная комиссия радиационной защиты рекомендовала новое уменьшение максимальных уровней профессионального облучения в три раза (с 600 до 200 бэр за жизнь, что эквивалентно 0,1 бэр/неделя).

Таким образом, в результате новых научных открытий, улучшения средств диагностики лучевых заболеваний, увеличения срока работы с ионизирующими излучениями и возрастания масштаба таких работ, предельно допустимые уровни облучения за последние 30 лет были уменьшены в 12 раз. При этом, следует особо подчеркнуть, что нет никакой гарантии безопасности существующих предельно допустимых уровней облучения и поэтому возможно дальнейшее их уменьшение. Из изложенного вытекала порочность подхода к вопросу об установлении предельно допустимых уровней излучения и введения некоторого коэффициента запаса.

Подобная неопределенность понятия предельно допустимого уровня облучения и недостаточность накопленного к обсуждаемому моменту времени экспериментального материала привели к тому, что некоторые исследователи выступили с заявлениями о безусловной опасности для человека любых, даже самых малых уровней облучения ионизирующими излучениями. Этот вывод не может быть признан правильным, поскольку человечество развивалось в условиях хронического малоинтенсивного фонового облучения, т.е. облучения, которому человеческий организм подвергался в результате воздействия космических лучей и естественных радиоактивных веществ, находящихся в воздухе, воде, по-

чве и теле человека. С высокой степенью вероятности можно было предполагать, что доза, облучению которой человечество подвергалось непрерывно на протяжении десятков тысячелетий своего существования, является безопасной, так как в результате естественного отбора человечество смогло приспособиться к такому облучению.

В 1955 г. Ю.В. Сивинцевым впервые было предложено использовать удвоенную дозу фонового облучения человеческого организма в качестве опорной величины для расчета предельно допустимого содержания радиоактивных веществ в воздухе, воде и человеческом теле при непрофессиональном облучении [1]. Это положение было принято при разработке отечественных правил проектирования атомных электростанций и в обсуждаемый момент времени являлось основой расчета новых предельно допустимых концентраций. В предшествующие годы к этой же точке зрения пришли английские и американские исследователи методов обеспечения радиационной безопасности [1].

К обсуждаемому моменту времени в радиологии к источникам внешнего облучения человеческого организма отнесли: 1) космические лучи; 2)  $\gamma$ -излучение радиоактивных веществ, содержащихся в почве; 3)  $\gamma$ -излучение радиоактивных веществ, содержащихся в строительных материалах, и 4)  $\gamma$ -излучение радиоактивных веществ, содержащихся в воз-

духе.  $\gamma$ -излучение изотопов, находящихся в почве, было нами рассмотрено в предшествующих статьях и в данной работе мы рассмотрим космическое излучение. Вначале следует кратко обсудить влияние внешнего облучения  $\alpha$ - и  $\beta$ -излучений радиоактивных веществ, находящихся в окружающей человека среде. Однако  $\alpha$ -частицы, имея ничтожно малый пробег в ткани (около 40 мкм), полностью поглощаются в роговом слое кожи (толщина около 100 мкм), состоящем из отмерших клеток, и, следовательно, при внешнем облучении являются безопасным для человеческого организма.

$\beta$ -облучение по своей величине и биологическому воздействию значительно меньше  $\gamma$ -облучения теми же радиоактивными веществами. Доза  $\beta$ -облучения очень приблизительно была рассчитана Гессом [4] и позднее Веллером [13]. По заниженным результатам первого расчета, в котором не принималось во внимание наличие в почве  $K^{40}$ , ионизация над изверженными породами, вызванная  $\gamma$ -лучами и  $\beta$ -частицами, составила соответственно 4,4 и 0,6 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек. По данным более точного расчета Веллера, величина ионизации  $\beta$ -частицами в три раза больше  $\gamma$ -ионизации на поверхности земли; на уровне 45 см от поверхности земли эти величины равны, а выше 1 м преобладает  $\gamma$ -облучение. Результаты экспериментальных исследований Гесса и



О'Доннелла [5] качественно согласуются с последним расчетом: по их данным, на уровне 1 м от земли  $\beta$ -ионизация составляет 0,47 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек, а  $\gamma$ -ионизация – 3,21 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек, тогда как на расстоянии 3 см от земли эти величины равнялись 2,18 и 3,76 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек соответственно. Приведенные данные в соответствии с очевидными физическими соображениями иллюстрируют более быстрый в сравнении с  $\gamma$ -квантами спад интенсивности  $\beta$ -излучения по мере удаления от почвы. Учитывая, что для  $\beta$ -частиц ткани человеческого тела являются поглощающим слоем бесконечной толщины, при расчете мощностей поглощенных доз на основе скорости ионизации отмеченное различие может стать еще больше, что иллюстрировалось выводами некоторых исследований в этой области.

Наиболее обстоятельная работа по этому вопросу была опубликована в 1958 г. американскими исследователями О'Брайеном, Лоудером и Солоном [10]. Она включает в себя результаты расчетов мощностей доз  $\beta$ - и  $\gamma$ -облучений от урана, тория и калия, равномерно распределенных в Земле. Эти величины были получены для различных высот в воздухе и на различных глубинах в тканях живого организма (для упрощения расчетов было предложено, что Земля заполняет собой полупространство, а человеческое тело как объект облучения может быть с достаточной степенью точности представлено водным цилиндром с радиусом 15 см). Принимая для  $\gamma$ -излучения рабочие формулы, полученные О'Брайеном с сотрудниками [11], а для  $\beta$ -излучения – выражение Левингера [7] и учитывая близость эффективных атомных номеров и зарядов различных типов почв и алюминия для принятых энергий  $\gamma$ -излучений [3], О'Брайен, Лоудер и Солон применили остроумную аппроксимацию геометрии расчетов для эксцентричных точек цилиндра. Главная ее идея состояла в том, чтобы принять во внимание для каждой рассматриваемой точки реальную массу окружающей ее ткани и таким образом правильно рассчитать фактор накопления многократно рассеянного  $\gamma$ -излучения в модели человеческого тела. С этой целью было сделано предположение, что эксцентричные точки модели находятся между двумя полуцилиндрами, первый из которых имеет радиус  $r_1$ , равный глубине залегания интересующей нас точки, а второй – радиус  $r_2$  – такой величины, что сумма площадей поперечных сечений обеих полуцилиндров составляет 225 см<sup>2</sup>. Очевидно, что такое приближение будет наиболее грубым для точки, лежащей на нулевой глубине. Численное интегрирование точного решения задачи для этого пограничного случая и потока  $\gamma$ -квантов с энергией 1,5 МэВ показало, что такая аппроксимация занижает истинный результат всего на 4% и, таким образом, является вполне удовлетворительной.

Расчеты были выполнены для трех типов пород: изверженных и песчаника (тип А), осадочного известняка (тип В) и основной породы (тип В), при использовании экспериментальных значений энергий  $\gamma$ -спектров и средних энергий  $\beta$ -спектров, полученных при помощи следующей формулы [8,9]

$$E_{\text{ср}} = 0,38E_{\text{макс}} \quad (1)$$

Результаты расчетов [10], показали, что для всех трех типов спектров изменение мощности дозы  $\gamma$ -излучения в зависимости от высоты оказалось идентичным. Для  $\beta$ -частиц кривые совпали для типов А и В, третья кривая (для типа В) отличалась от первых двух не более, чем на 5%. Полученные данные свидетельствовали о том, что только на уровне почвы мощности дозы  $\beta$ - и  $\gamma$ -облучений сравнимы. По мере удаления от земли доля  $\beta$ -частиц в суммарной дозе падает и на высоте 1,5 м составляет около 15-20% в зависимости от типа подстилающих пород. Значения, полученные О'Брайеном, Лоудером и Солоном, оказались ниже соответствующих экспериментальных значений, рассчитанных Гессом, Паркинсоном и Мирандой [6]. Возможно, что причина расхождения была связана со значительно более высокими концентрациями калия в обследованных типах почв и минералов, чем в моделях, рассмотренных О'Брайеном, Лоудером и Солоном.

В конце 50-х гг. в связи с обсуждением проблемы генетической опасности ионизирующих излучений было опубликовано несколько исследований, посвященных расчету дозы облучения гонад человека  $\beta$ -частицами и  $\gamma$ -квантами, осевших на поверхности земли радиоактивных выпадений от ядерных испытаний. Обсудим основные результаты одно-

го из наиболее интересных расчетов этого типа.

В работе Даннинга [2] были сравнены мощности поглощенных доз, создаваемых в семенниках и яичниках человека  $\gamma$ -квантами Cs<sup>137</sup> и  $\beta$ -частицами Sr<sup>90</sup>. В итоге обстоятельного расчета автор приходит к выводу, что мощность поглощенной дозы, создаваемой в гонадах  $\beta$ -излучением долгоживущего изотопа стронция, который находился в равновесии со своим дочерним продуктом Y<sup>90</sup>, отличающимся высокоэнергичными  $\beta$ -частицами, может не приниматься во внимание в сравнении с дозой  $\gamma$ -облучения. В значительной степени это связано с тем, что даже для высокоэнергичных  $\beta$ -частиц Y<sup>90</sup> ткани, экранирующие как семенники, так и тем более яичники человеческого организма, являются по существу бесконечно большими поглощающими слоями.

Таким образом, из расчетных и экспериментальных данных о мощности дозы  $\gamma$ -облучения над почвами и породами различных типов следовало, что мощность дозы  $\beta$ -облучения по своей величине значительно меньше мощности дозы  $\gamma$ -облучения, обусловленного теми же количествами радиоактивных веществ [12].

По данным Хултквиста [12], при оценке дозы фонового облучения внешнее  $\beta$ -облучение можно не учитывать, исходя из следующих факторов:

- уровень ионизации в воздухе, создаваемой  $\beta$ -частицами, не выше  $\gamma$ -облучения;
- эффективный телесный угол для элемента кожи значительно меньше 2л;
- в рекомендации Международной комиссии радиационной защиты [1] кожа человека рассматривалась как ткань, относительно устойчивая к облучению;

г) органические вещества на поверхности земли, а также строительные облицовочные материалы полностью поглощают  $\beta$ -излучение и, как правило, обладают значительно более низкой удельной активностью, чем минеральные вещества.

Перейдем далее к обсуждению радиационного эффекта космических лучей.

Первичное космическое излучение, падающее на верхние слои земной атмосферы, представляет собой поток ядерных частиц исключительно высокой энергии (до 1019 эВ). Помимо протонов, являющихся основной частью (79%) суммарного числа частиц, первичный компонент включает 20%  $\alpha$ -частиц, 0,78% ядер углерода, азота и кислорода и 0,22% ядер, заряд которых превышает 10 единиц. В результате ядерно-каскадных процессов взаимодействия с веществом земной атмосферы первичное космическое излучение теряет свою энергию и дает начало тоже высокоэнергичному вторичному излучению, состоящему из электронов, фотонов, нейтронов и мезонов. По мере углубления в толщу атмосферы относительные количества первичного и вторичного космических излучений изменяются: первичное непрерывно ослабляется, а вторичное сначала достигает максимальной интенсивности на высотах порядка 30-20 км, после чего для потоков и этих частиц процессы поглощения начинают преобладать над процессами размножения. На уровне моря первичное излучение составляет всего 0,05% от суммарного числа частиц. В основном (около 80%) космические лучи состоят здесь из мезонов (так называемый «жесткий» компонент), остальные 20% составляет «мягкий» компонент космических лучей (средний массовый коэффициент поглощения равен 8,5-10-3см<sup>2</sup>/г) из малоэнергичных электронов [1].

Содержащиеся в работах данные свидетельствовали о том, что результаты измерений ионизации, обусловленной космическими лучами, на уровне моря были крайне противоречивы и давали значения в диапазоне от 1 до 2,5 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек. Опираясь на последнее значение и учитывая, что дозе 1Р соответствует ионизация в воздухе, равная 2,06·10<sup>9</sup> пар ионов, или энерговыделение 93,4 эрг в 1 г воды, тогда как 1 рад = 100 эрг/г воды, получаем для мощности дозы 37 мрад/год. Это значение было приведено, в частности, в работах Либби [1] в качестве верхнего предела дозы, обусловленной космическими лучами на уровне моря. Однако в результате более тщательных измерений ионизации космическими лучами в свободном воздухе, выполненных Берчем [1] при помощи ионизационных камер высокого давления, была получена величина 1,94 пар ионов/см<sup>3</sup> за сек, которую считали в обсуждаемый нами период времени наиболее точной. Такой ионизации соответствует поглощенная доза, равная примерно 79 мрад/день = 0,53 мрад/неделя.

Как стало известно, интенсивность космического излучения на уровне моря непостоянна, так как зависела от атмосферного давления, геомагнитной широты и количества солнечных пятен.

Зависимость интенсивности космического излучения от атмосферного давления эквивалентна изменению способности этих лучей к ионообразованию как функции глубины погружения в атмосферу. Данные, приведенные в цитированных статьях, свидетельствовали о резкой зависимости дозы облучения от глубины погружения в атмосферу, вынуждали автора вести дальнейшее рассмотрение для той или иной конкретной высоты. Из данных, которые можно рассматривать как максимальные оценки, следует в частности, что подъем на высоту до 3000 м увеличивает дозу облучения космическими лучами почти в три раза. В то же время изменение широты играет незначительную роль, и переход с экватора в умеренные широты вызывает возрастание дозы лишь на 50%. Было также выявлено, что изменения интенсивности космических лучей, обусловленные солнечными пятнами, не превышают 12%, наблюдаются редко и являются кратковременными, т.е. мало влияют на среднюю дозу.

Поскольку для подавляющей массы практически важных расчетов мощности дозы фонового облучения рассмотрению подвергается индивид на уровне моря и в виду того, что другие факторы, влияющие на фоновое облучение человеческого организма, подвержены большим колебаниям и были определены с меньшей точностью, упомянутые изменения интенсивности космического излучения могли не прини-

маться во внимание при оценке дозы фонового облучения организма.

Учитывая высокую степень «жесткости» космических лучей и слабое поглощение их в воде, которую можно принять за хороший эквивалент человеческой ткани по поглощающим свойствам, приведенную мощность поглощенной дозы можно было считать применимой ко всему человеческому организму.

Для определения коэффициента относительной биологической эффективности (ОБЭ), позволяющего выполнить переход от физического эквивалента рентгена (фэр) к его биологическому эквиваленту (бэр), авторам следовало бы рассмотреть каждый компонент космического излучения на уровне моря в отдельности с точки зрения удельной ионизации, которую производят составляющие ее частицы. Однако, видимо, учитывая, что доля космического излучения в общей дозе фонового облучения на уровне моря мала, они ограничились грубой оценкой.

Удельная ионизация для частиц космического излучения на уровне моря имела тот же порядок величины, что и для обычного  $\gamma$ -излучения. Исходя из этого, в первом приближении можно было считать, что для космических лучей коэффициент относительной биологической эффективности равен 1, а величина мощности дозы облучения  $\sim 0,53$  мбэр/нед.

Эта величина, как показали дальнейшие исследования, являлась достаточно адекватной оценкой мощности дозы космического излучения – последующие работы не внесли в нее существенных изменений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сивинцев Ю.В. Фоновое облучение человеческого организма. – М.: Атомиздат, 1960.
2. Dunning G.M. External  $\beta$ -doses from radioactive fallout // Health Physics. – 1959. – Vol. 1. – P.379-389.
3. Henriksen T., Baarli J. The effective atomic number // Radiation Res. – 1957. – Vol. 6. – P.415-423.
4. Hess V.F. Die Ionisierungsbilanz der Atmosphäre // Ergebnisse der Kosmischen Physik. – 1933. – №2. – P.95-152.
5. Hess V.F., O'Donnel G.A. On the rate of ion formation at ground and at one meter above ground // J. Geophys. Res. – 1951. – Vol. 56. – P.557-562.
6. Hess V.F., Parkinson W.D., Miranda H.A. Beta-ray ionization from the ground // Fordham University, Department of Physics, Scientific Report. – 1953. – №4. – P.
7. Loevinger R. The dosimetry of beta-radiation // Radiology. – 1954. – Vol. 62. – P.74-81.
8. Loevinger R. Average energy of allowed beta-particle spectra // Phys. In Med. Biol. – 1957. – Vol. 1. – P.330-339.

9. Marinelli L.D., Brinckerhoff R.F., Hine G.J. Average energy of allowed beta-particle spectra emitted by radioactive isotopes // Revs. Mod. Phys. – 1974. – Vol. 19. – P.25-28.
10. O'Brien K., Lowder W.M., Solon L.R. Beta- and gamma-dose rates from terrestrially distributed sources // Radiation Res. – 1958. – Vol. 9. – P.216-221.
11. O'Brien K., Lowder W.M., Solon L.R. A semi-empirical method of calculating the energy – absorption buildup factor with an application to a uniformly contaminated space having spherical boundaries – HASL-2, 1957 // Nucl. Sci. and Eng. – 1958. – Vol. 3. – P.77-84.
12. Sievert R.M., Hultqvist B. Some Swedish investigation of the radioactivity of the human body // Brit. J. Radiol. – 1957. – №7, Suppl. – P.1-12.
13. Weller R.I. The intensity of beta ray ionization of potassium, uranium and thorium // J. Atmos. And Terr. Phys. – 1954. – Vol. 5. – P.1-10.

## REFERENCES

1. Svintsev Y.V. Background of the human body irradiation. – Moscow: Atomizdat, 1960. (in Russian).
2. Dunning G.M. External  $\beta$ -doses from radioactive fallout // Health Physics. – 1959. – Vol. 1. – P.379-389.
3. Henriksen T., Baarli J. The effective atomic number // Radiation Res. – 1957. – Vol. 6. – P.415-423.
4. Hess V.F. Die Ionisierungsbilanz der Atmosphäre // Ergebnisse der Kosmischen Physik. – 1933. – №2. – P.95-152.
5. Hess V.F., O'Donnel G.A. On the rate of ion formation at ground and at one meter above ground // J. Geophys. Res. – 1951. – Vol. 56. – P.557-562.
6. Hess V.F., Parkinson W.D., Miranda H.A. Beta-ray ionization from the ground // Fordham University, Department of Physics, Scientific Report. – 1953. – №4. – P.
7. Loevinger R. The dosimetry of beta-radiation // Radiology. – 1954. – Vol. 62. – P.74-81.
8. Loevinger R. Average energy of allowed beta-particle spectra

- // Phys. In Med. Biol. – 1957. – Vol. 1. – P.330-339.
9. Marinelli L.D., Brinckerhoff R.F., Hine G.J. Average energy of allowed beta-particle spectra emitted by radioactive isotopes // Revs. Mod. Phys. – 1974. – Vol. 19. – P.25-28.
10. O'Brien K., Lowder W.M., Solon L.R. Beta- and gamma-dose rates from terrestrially distributed sources // Radiation Res. – 1958. – Vol. 9. – P.216-221.
11. O'Brien K., Lowder W.M., Solon L.R. A semi-empirical method of calculating the energy – absorption buildup factor with an application to a uniformly contaminated space having spherical boundaries – HASL-2, 1957 // Nucl. Sci. and Eng. – 1958. – Vol. 3. – P.77-84.
12. Sievert R.M., Hultqvist B. Some Swedish investigation of the radioactivity of the human body // Brit. J. Radiol. – 1957. – №7, Suppl. – P.1-12.
13. Weller R.I. The intensity of beta ray ionization of potassium, uranium and thorium // J. Atmos. And Terr. Phys. – 1954. – Vol. 5. – P.1-10.

## Информация об авторах:

Шевченко Елена Викторовна – заведующий кафедрой, д.б.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;  
Коржуев Андрей Вячеславович – профессор кафедры, д.п.н.

## Information About the Authors:

Shevchenko Elena – Head of Department, Ph.D., professor, 664003, Irkutsk, Krassnogo Vosstania st., 1;  
Korzhuiev Andrew V. – Professor, Ph.D.

# ЛЕКЦИИ

© ГРИГОРЬЕВ Е.Г. - 2013  
УДК: 616.24-002.3

## ОСТРЫЙ АБСЦЕСС И ГАНГРЕНА ЛЕГКОГО

Евгений Георгиевич Григорьев<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Проведен анализ патогенеза легочных деструкций, который позволяет утверждать, что это проблема не только и не столько медицинская, а скорее социально-медицинская. Важным этапом профилактики возникновения нагноительных заболеваний легких является улучшение условий жизни, санитарное просвещение и диспансеризация населения, своевременная диагностика и лечение на ранних стадиях внебольничной пневмонии, незамедлительное направление пациента в специализированное отделение при возникновении легочно-плеврального осложнения.

**Ключевые слова:** легочные деструкции, абсцесс легкого, гангрена легкого, этиология.

## ACUTE ABSCESS AND GANGRENE OF THE LUNG

Y.G. Grigoryev<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The analysis of lung destructions pathogenesis allows to affirm that this is not just a medical problem, but rather a social-medical one. Important stage of prevention of purulent lung disorders occurrence is the improvement of living conditions, health education and clinical examination of population, timely diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia on its early stages, and immediate referral of a patient with pulmonary-pleural complication to the special clinical department.

**Key words:** lung destructions, lung abscess, lung gangrene, etiology.

Абсцесс и гангрену лёгкого как отдельные нозологические формы выделил Рене Теофиль Гиацинт Лаэннек в 1819 году. Фердинанд Зауэрбрух (1920) предложил объединить эти заболевания под общим названием «лёгочные нагноения».

Г.И. Сокольский (1838) в «Учении о грудных болезнях, преподаваемое в 1837 году в отделении врачебных наук императорского Московского Университета слушателям 3, 4 и 5 курсов», привел подробное клиническое описание острого абсцесса и гангрены легкого. Первое сообщение об оперативном лечении гангрены относится к 1889 г., когда Н.Г. Фрайберг описал пневмотомию, выполненную К.К. Рейером.

Прочную научную основу лечение острых легочных нагноений получило в 20 веке. В 1924 году И.И. Греков сообщил о 20-летнем опыте оперативного лечения гангрены легкого с использованием пневмотомии. Сторонниками этой операции были С.И. Спасокукоцкий и А.Н. Бакулев. Во второй половине прошлого века в клиниках А.П. Колосова, П.А. Куприянова, А.Н. Бакулева, В.И. Стручкова, А.А. Вишневого, Ф.Г. Углова, И.С. Колесникова, М.И. Перельмана, Е.А. Вагнера активно разрабатываются радикальные анатомические резекции и пневмонэктомия при остром абсцессе и гангрене легкого.

Последние 10-15 лет проблема нагноительных заболеваний легких редко обсуждается в зарубежной литературе, но остается по-прежнему актуальной для нашей страны. При распространенной деструкции легких, вызванной ассоциацией высоковирулентных, полирезистентных микроорганизмов, до настоящего времени остаются неудовлетворительными результаты лечения и сохраняется высокая летальность: при остром абсцессе составляет 2,5-4%, ограниченной гангрене (гангренозный абсцесс) – 8-10 %, распространенной – 45-50%.

### Основные черты патологии

Абсцесс легкого – ограниченная грануляционным валом и зоной перифокальной инфильтрации внутрилегочная полость, образовавшаяся в результате распада некротизированных участков легочной ткани и содержащая гной [2].

Гангрена лёгкого – некроз значительного участка лёгочной ткани, чаще доли, двух долей или всего легкого, без демаркации, имеющий тенденцию к дальнейшему распространению. Полости деструкции при гангрене лёгкого всегда содержат некротические секвестры.

### Этиология и патогенез

При реализации любого этиологического фактора нагноительных заболеваний легких сначала развивается острая пневмония с известными клиническими проявлениями. В большинстве наблюдений в результате своевременной рациональной терапии острый воспалительный процесс обратим – подавляется инфекция, резорбируется альвеолярный экссудат, рассасывается воспалительный инфильтрат. В противном случае при определенных условиях и неблагоприятных обстоятельствах развивается некроз легочной ткани с последующим формированием полостей деструкции [1,3,6].

Первые сведения о патогенезе острого абсцесса и гангрены легкого приведены в 1871 году Л. Траубе. Они касались преимущественно состояния бронхиального дерева при развитии внутрилегочного нагноительного процесса без учета роли инфекционного фактора.

Респираторный тракт располагает эффективными локальными и системными механизмами, которые поддерживают стерильность терминальных бронхиол и паренхимы легкого. Возбудитель контаминирует дыхательные пути в результате вдыхания аэрозоля мелких частиц, аспирации орофарингеального секрета, либо гематогенным путем. Аспирация орофарингеального содержимого предупреждается за счет кашлевого и надгортанного рефлексов. Механическая задержка на уровне верхних отделов трахеобронхиального дерева в комбинации с мукоцилиарным транспортом предупреждает контаминацию периферических отделов дыхательных путей. Если инфекционный агент достигает альвеолярного уровня, активируются клеточные и гуморальные механизмы, призванные элиминировать патогенные микроорганизмы.

При определенных состояниях механизмы защиты бронхопневмональных структур повреждаются и развивается воспалительный процесс. Предрасполагающими для этого факторами считаются алкоголизм, наркомания, эпилепсия, черепно-мозговая травма, передозировка седативных средств, общая анестезия, кома любого происхождения и другие состояния, обуславливающие нарушения сознания. Именно при них дыхательные пути легко контаминируются агрессивной микрофлорой рото-носо-глотки. В этиопатогенезе острых легочных нагноений лидирующую роль играют неспорообразующие анаэробные микроорганизмы. Известно более 300 видов возбудителей этой группы, способных вы-



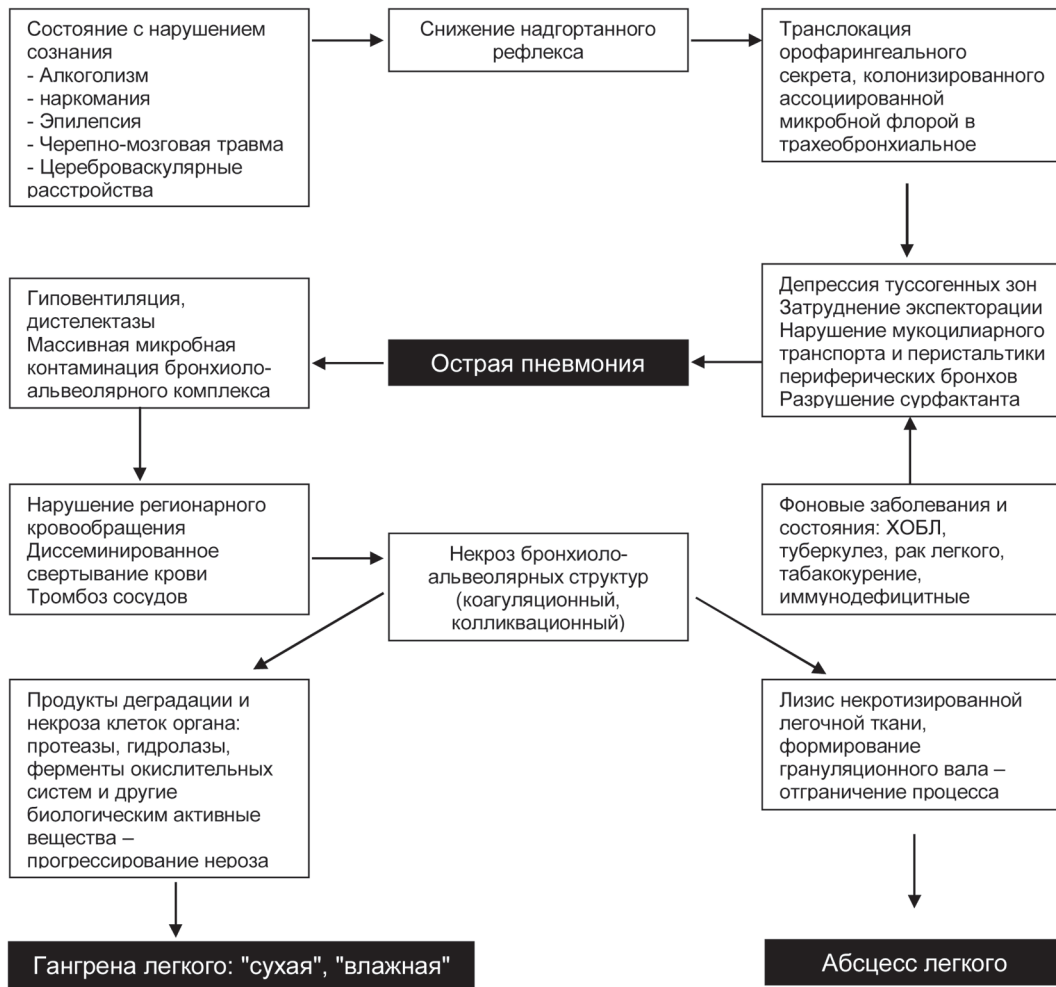
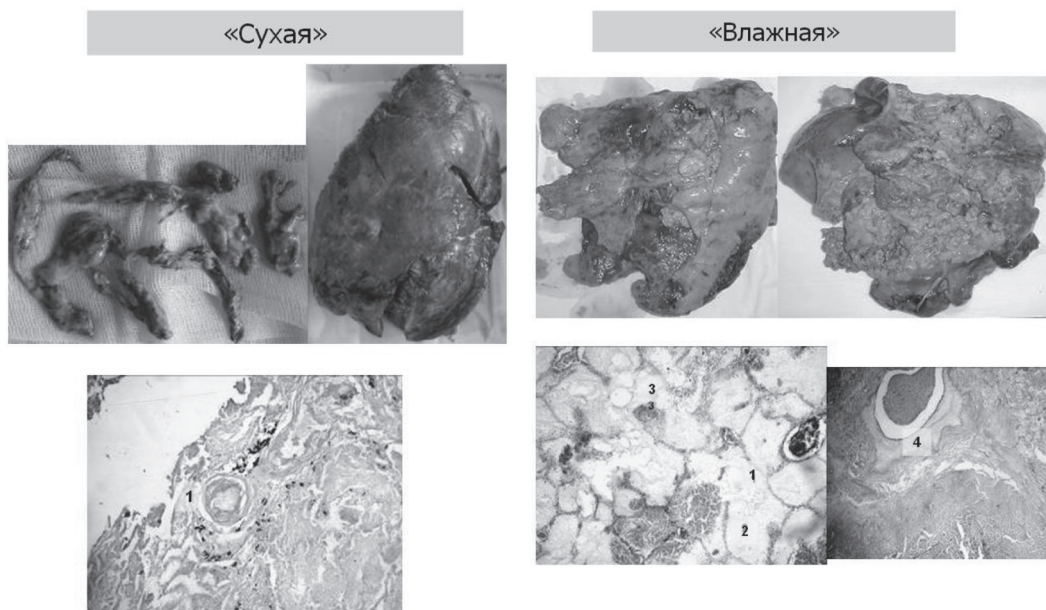


Рис. 1. Этиопатогенез острого абсцесса и гангрены легкого.

зывать деструкцию легких. Из гнойных очагов наиболее часто выделяются *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* и другие, то есть флора, обычно колонизирующая

назофарингиальную область. При остром абсцессе и гангрене легкого неспорообразующие анаэробы всегда встречаются в ассоциации с аэробными госпитальными штаммами. Чаще



Коагуляционный некроз легочной паренхимы. Определяются контуры стенок сосудов и альвеол с некротизированными массами. 1. - тромбоз ветви легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10х. Ок. 10х.

Колликвационный некроз легочной паренхимы. 1. - некротизированные межальвеолярные перегородки, 2. - серозный экссудат и кровоизлияния в альвеолы, 3. - колонии микробов, 4. - тромбоз легочной вены. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20х. Ок. 10х.

Рис. 2. Патоморфологическая семиотика гангрены легкого (препараты правого легкого после пневмонэктомии).

всего это *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и т.д.

В патогенезе бактериальной деструкции легкого большое значение придается нарушению проходимости бронхиальных разветвлений с формированием ателектазов, а так же нарушению кровообращения по бронхиальным и легочным сосудам с развитием ишемии бронхолегочных структур [5].

На основании вышесказанного этиопатогенез острого абсцесса и гангрены легкого можно представить в виде следующей схемы [4,7] (рис. 1).

#### Классификация

С учетом опыта нашей клиники и на основании ранее известных классификаций нами предложена классификационная схема, причем мы не настаиваем на ее бесспорности, но полагаем, что в практическом отношении она достаточно удобна.

#### 1. Этиология

- 1.1. Постпневмонические
- 1.2. Посттравматические
- 1.3. Аспирационные
- 1.4. Обтурационные
- 1.5. Гематогенные

#### 4. Осложнения

- 4.1. Эмпиема плевры
  - С бронхоплевральным сообщением
  - Без бронхоплеврального сообщения
- 4.2. Легочное кровотечение
- 4.3. Аспирационное воспаление противоположного легкого
- 4.4. Флегмона грудной стенки
- 4.5. Легочный сепсис

#### Эпидемиология

Статистические данные по распространенности этой патологии не систематизированы, не точны и противоречивы.

Острый абсцесс и гангрена легкого развиваются чаще у мужчин (67%) трудоспособного возраста – 45-55 лет. Большинство пациентов в социальном отношении не благополучны, злоупотребляют алкоголем и табакокурением. Гематогенные (всегда двухсторонние) абсцессы легких возникают при ангиогенном сепсисе. Страдают наркоманий 2/3 этих пациентов. Довольно часто деструкция легких у них сочетается с бактериальным эндокардитом, ВИЧ.

#### Диагностика

В целом клиническая картина острого абсцесса и гангрены легкого идентична, но есть и различия, прежде всего в тяжести состояния пациентов, выраженности эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности.

Клинические проявления острого абсцесса зависят от стадии и периода болезни. Деструкция легкого не развивается внезапно. Этому всегда предшествует острая, как правило, затянувшаяся, пневмония разной этиологии. Абсцедирование легкого заметно ухудшает состояние больного. Усиливаются слабость, недомогание, появляется фебрильная температура. Позднее присоединяются боли в грудной клетке, усиливающиеся на вдохе, непродуктивный кашель. По мере прогрессирования инфекционного процесса и увеличения объема деструкции, температура тела становится гектической, ее подъемы сопровождаются проливными потами. Усиливается непродуктивный кашель, который носит характер мучительного пароксизмального. Нарастает интоксикация, дыхательная недостаточность. Перечисленные клинические признаки характерны для абсцесса легкого, не сообщаящегося с трахеобронхиальным деревом. Если на этой стадии болезни не начато квалифицированное лечение, то следующим этапом болезни является спонтанный прорыв гнойника в регионарный (как правило, сегментарный) бронх. У больного на фоне надсадного кашля внезапно, полным ртом откашливается дурно пахнущая гнойная мокрота. В течение суток после этого состояние пациента несколько улучшается – уменьшаются признаки интоксикации, боли в грудной клетке, одышка, снижается температура.

При осмотре больного острым абсцессом легкого обнаруживаются бледность кожного покрова

с сероватым оттенком, цианотичность губ и ногтевых лож. Из-за болей в грудной клетке – дыхание поверхностное.

При перкуссии может определяться укорочение звука, если гнойник расположен в пеще легкого, при аускультации – ослабление дыхания, сухие и влажные хрипы.

В результате интоксикации, дыхательной недостаточности, болей в грудной клетке, у пациента определяется тахикардия, возможна гипотония. В общем анализе крови выявляется выраженный лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг формулы, увеличение СОЭ.

Еще более манифестные проявления легочной деструкции обнаруживаются у больных гангреной легкого. Состояние тяжелое или крайне тяжелое. Выраженная слабость, частое поверхностное дыхание, фебрильная или гектическая температура, анорексия. Больной истощен, кожный покров бледный с синюшно-серым оттенком. На ощупь

#### 2. Клиническая характеристика

##### 2.1. Острый абсцесс

- Единичный
- Множественные (односторонние или двухсторонние)

##### 2.2. Гангрена легкого

- Ограниченная (гангренозный абсцесс)
- Распространенная

#### 3. Морфологическая характеристика

- 3.1. Колликвационный некроз – «влажная» гангрена
- 3.2. Коагуляционный некроз – «сухая» гангрена
- 3.3. Колликвационно-коагуляционный некроз – смешанный тип

кожа сухая. Положение вынужденное – сидит, опираясь на вытянутые руки. Ребра рельефно контурируются под мягкими тканями. Грудная стенка на стороне поражения не участвует в дыхании, межреберные промежутки сужены. Главная особенность – непрерывно, полным ртом откашливается нетерпимо зловонная гнойная мокрота с фибрином, мелкими секвестрами легочной ткани в суточном объеме от 500,0 до 1500,0(!) мл и более (за счет множественных бронхиальных свищей, через которые в дыхательные пути дренируется гнойное содержимое плевральной полости – эмпиема плевры).

При перкуссии – укорочение звука над поврежденным легким. Аускультация определяет резкое ослабление дыхания или его отсутствие на стороне патологии. Над контрлатеральным легким выслушиваются рассеянные сухие и влажные хрипы за счет аспирации гнойной мокроты из бронхов больного легкого.

В клиническом анализе крови определяется выраженная анемия гиперлейкоцитоз, сдвиг формулы до юных форм, токсическая зернистость нейтрофилов, увеличение СОЭ.

По-прежнему базовым методом подтверждения клинического диагноза бактериальной деструкции легкого остается полипозиционная рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, позволяющая подтвердить диагноз и определить локализацию процесса. При остром абсцессе легкого до со-

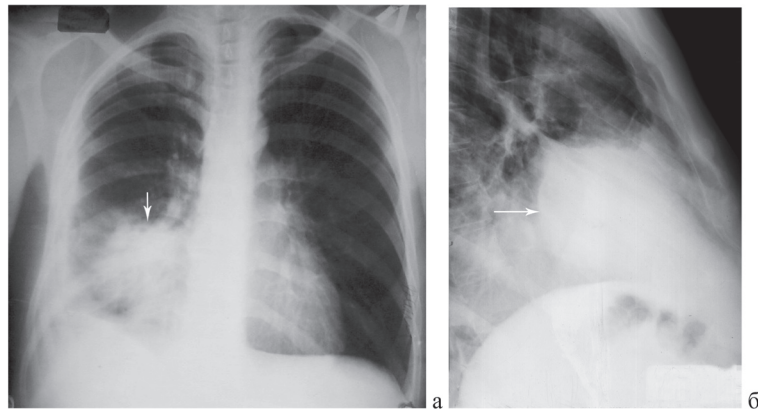


Рис. 3. Блокированный абсцесс средней доли правого легкого (отмечен стрелкой). Рентгенограмма грудной клетки в прямой (а) и правой (б) боковой проекции.



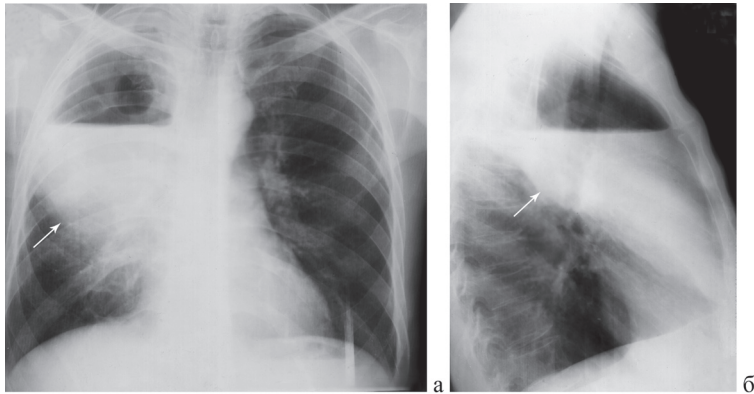


Рис. 4. Абсцесс верхней доли правого легкого (отмечен стрелкой). Обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой (а) и правой (б) боковой проекции.

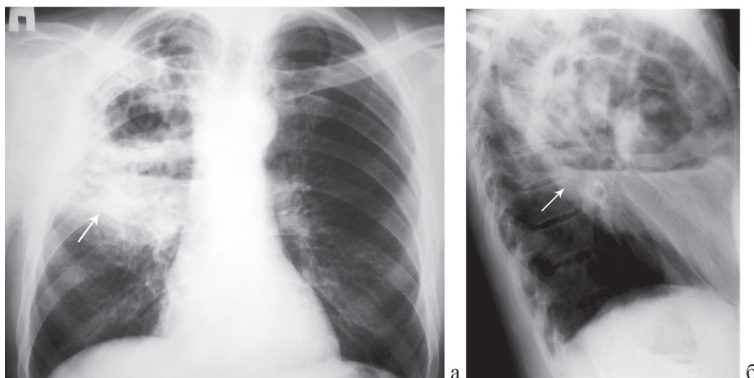


Рис. 5. Гангренозный абсцесс верхней доли правого легкого. Обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой (а) и правой (б) боковой проекции.

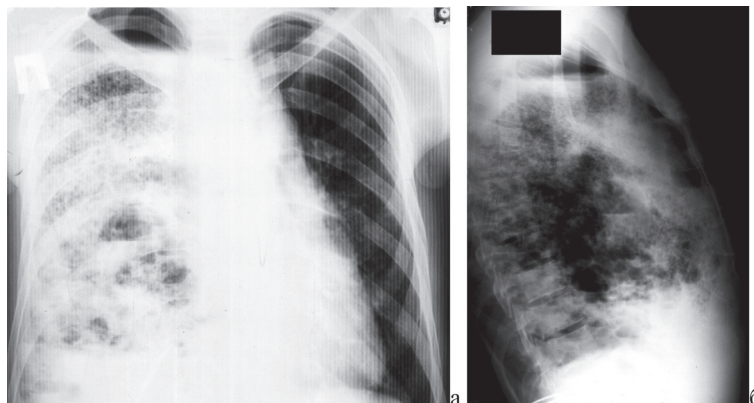


Рис. 6. Распространенная гангрена правого легкого. Обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой (а) и правой (б) боковой проекции.

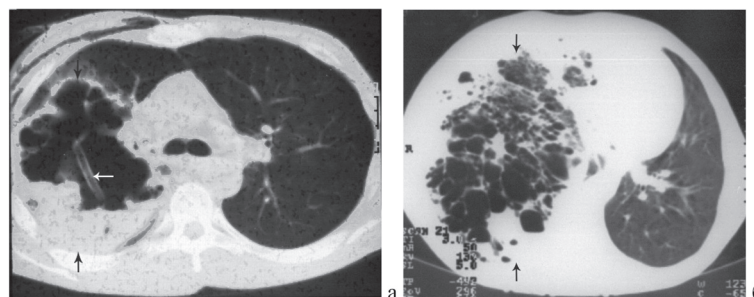


Рис. 7. Компьютерные томограммы грудной клетки. а – гангренозный абсцесс верхней доли правого легкого (отмечен черными стрелками), в полости гнойника дренажная трубка (белая стрелка), б – распространенная гангрена правого легкого (отмечена черными стрелками).

общения его с бронхиальным деревом определяется правильная округлая гомогенно затемненная полость с перифокальной инфильтрацией (рис. 3). После опорожнения гнойника в дыхательные пути – полость с уровнем жидкости (рис. 4).

Рентгенологическая картина гангренозного абсцесса характеризуется полостью в пределах доли легкого с бухтообразным неправильным очертанием внутреннего контура за счет некротических секвестров легочной ткани (рис. 5).

Для распространенной гангрены легкого характерно тотальное затемнение гемиторакса на стороне заболевания с мелкими неправильного очертания воздушными полостями, гидропневмоторакс (эмпиема плевры) (рис. 6).

Золотым стандартом лучевой диагностики заболеваний легких следует считать компьютерную томографию, которая позволяет детально изучить структуру полостного образования, его локализацию и провести дифференциальную диагностику нагноительных и других заболеваний, в частности, рака и туберкулеза легких (рис. 7, а, б).

В перечень обязательных инструментальных исследований нагноительных заболеваний легких включена фибробронхоскопия, позволяющая оценить выраженность и распространенность эндобронхита, диагностировать инородное тело, бронхолит или опухоль бронха, провести забор материала для микробиологического и цитологического исследований.

Дифференцировать острый абсцесс и гангрену легкого приходится, прежде всего, с деструктивными формами туберкулезного процесса. Определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике острого абсцесса и периферического рака легкого с распадом (полостная форма опухоли). Нередко нагноение с формированием внутрилегочных полостей развивается у больных центральным раком сегментарного, долевого или главного бронхов. Это происходит в результате инфицирования ателектазированных участков легочной ткани (обструктивный пневмонит), естественная эвакуация содержимого из которых становится невозможной из-за опухолевой обтурации. В дифференциальный ряд должны быть включены так же аспергиллема и эхинококк легкого и другие болезни с клинкорентгенологическим синдромом острого нагноения.

Анамнез, клинические проявления и данные современных методов лучевой диагностики лежат в основе дифференциального диагноза при заболеваниях легких, однако окончательный диагноз устанавливается на основании изучения результатов микробиологического, цитологического и гистологического исследований.

Материал для исследования забирается из трахеобронхиального дерева (фибробронхоскопия), при транскутанной пункции патологических образований легкого и плевры под контролем компьютерной томографии или ультразвукового исследования.

**Эмпиема плевры** – наиболее типичное осложнение острых бактериальных деструкций легкого. Она развивается в результате прорыва внутрилегочного гнойника в плевральную полость. Как правило, полость эмпиемы сообщается через очаг деструкции с трахеобронхиальным деревом (бронхо-плевральные свищи), что обуславливает формирование пиопневмоторакса с коллапсом легкого. Эмпиема плевры ухудшает состояние больного за счет усиления резорбции токсинов, ухудшением газообмена в непораженных зонах спавшегося легкого и смещения средостения в здоровую сторону.

При остро возникшей эмпиеме больной ощущает резкую боль в грудной клетке. Усиливается одышка, появляется цианоз. При аускультации на



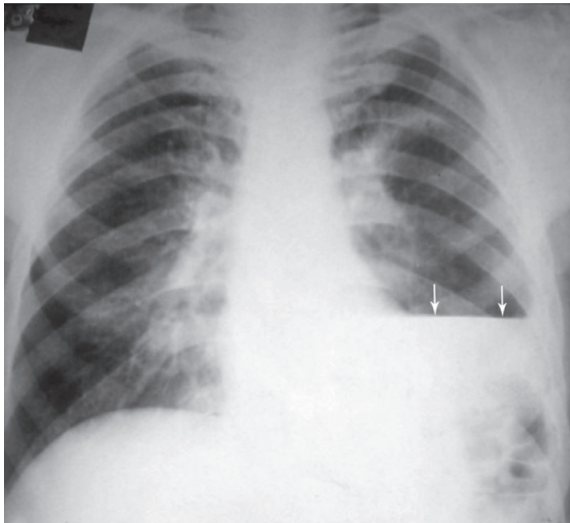


Рис. 8. Эмпиема плевры справа. Обзорная рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции. Определяется уровень жидкости (отмечен стрелками) с уровнем газа над ним.

стороне поражения дыхание не прослушивается или сильно ослаблено. Перкуторно определяется тимпанит над верхними отделами гемиторакса и укорочение звука в базальных отделах.

На обзорных рентгенограммах (прямая и боковая проекция) обнаруживается картина гидропневмоторакса с горизонтальным уровнем жидкости и коллапсом легкого (рис. 8).

#### Лечение

Лечение острых бактериальных деструкций легкого – безусловная прерогатива хирургов. Лучшие результаты достигаются в условиях специализированных торакальных отделений. Тяжесть состояния пациентов предполагает проведение разнообразной интенсивной терапии, парахирургических процедур и неотложных оперативных вмешательств при возникновении осложнений.

#### Консервативное и парахирургическое лечение

Консервативное лечение включает инфузионные среды и лекарственные препараты, способные корректировать нарушения гомеостаза, развивающиеся в результате длительной интоксикации, гипоксемии и анорексии. Используются методы эфферентной терапии и гравитационной хирургии при условии, что гнойники адекватно дренированы.

При поступлении больного с острой бактериальной деструкцией легких в хирургический стационар немедленно назначается эмпирическая антибактериальная терапия, основанная на данных о полимикробной этиологии плевропульмональной инфекции. В последующем проводится коррекция назначений с учетом результатов микробиологического исследования содержимого гнойников.

При лечении острого абсцесса и гангрены легкого чаще используется комбинированная (2 и более препаратов) антибактериальная терапия. Примерами таких сочетаний могут быть:

1. цефалоспорины 3 поколения + аминогликозид (амикацин) + метронидазол;
2. аминогликозид (амикацин) + клиндамицин;
3. фторхинолон 3-4 поколения + метронидазол;
4. тигацил.

Однако, возможна монотерапия с использованием цефоперазона/сульбактама или карбопенемов. В остром периоде болезни антибиотики назначаются преимущественно внутривенно. Непременным условием при проведении антибактериальной терапии является профилактика системного

микоза антигрибковыми средствами (дифлюкан, микосист, флуконазол и т.д.).

Ведущую роль в патогенезе бактериальной деструкции легкого играет нарушение бронхиальной проходимости. Для восстановления бронхиального дренажа необходимо использовать разнообразные методы санации трахеобронхиального дерева. Простым и достаточно эффективным приемом опорожнения гнойной полости является постуральный дренаж. Для его реализации больному придается положение, при котором гнойник оказывается выше дренирующего бронха. Например, при локализации абсцесса во 2-м или 6-м сегментах легкого (задние сегменты), больной укладывается на живот с несколько опущенным головным концом кровати, что создает условия для естественного оттока инфицированного содержимого в дыхательные пути с последующим активным его откашливанием. Дренаж положением целесообразно сочетать с вибрационным массажем грудной клетки. Этот метод оказывается недостаточно эффективным, если густая гнойная мокрота, секвестры легочной ткани блокируют дренирующий бронх.

В этих ситуациях целесообразно применять селективную санацию патологического очага с использованием катетера, который транскутанно вводится в трахею.

Под местной анестезией, совершенно безболезненно, выполняется пункция перстневидно-щитовидной связки (*fossa canina*), через иглу в трахею по методике типа Селдингера проводится рентгеноконтрастный, специально моделированный катетер, кончик которого под контролем электронно-оптического преобразователя или фибробронхоскопа устанавливается в дренирующий бронх или гнойную полость (рис. 9). Через катетер проводится лаваж (12-14 капель в 1 минуту) патологической зоны растворами комнатной температуры с добавлением в них антисептиков, антибиотиков и пролонгированных протеолитических ферментов.

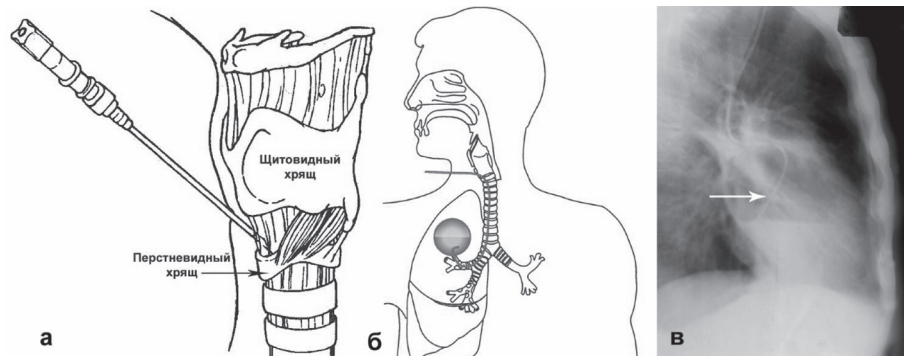


Рис. 9. Схема проведения микрокониотрахеостомии. а – пункция перстневидно-щитовидной связки, б – расположение катетера в гнойной полости, в – рентгенограмма грудной клетки в правой боковой проекции, катетер в полости абсцесса средней доли отмечен стрелкой.

У больных с большими и гигантскими субплевральными гнойниками, содержащими детрит, фибрин, секвестры легочной ткани целесообразно сочетать интрабронхиальную санацию с чрескожным дренированием инфицированной полости, которое предложил А. Monaldi (1938) для лечения туберкулезных каверн.

Прорыв гнойника в плевральную полость предполагает проведение дополнительных парахирургических процедур.

Некоторые методы лечения эмпиемы известны со времен Гипократа. Следуя своему принципу «*ubi pus ibi evacuatio*» великий врач прокалывал грудную клетку больного раскаленным железным прутом или ножом и вводил в плевральную полость бронзовые трубки, удаляя гной.

Аналогичным образом поступают и в настоящее время, используя современные приборы и инструменты. При тотальной эмпиеме плевры устанавливаются два дренажа: во втором межреберье по средней ключичной и в седьмом – по задней аксилярной линиям. Содержимое плевральной полости эвакуируется вакуумированием. При эмпиеме плевры с бронхоплевральными сообщениями активная аспирация оказывается не достаточно эффективной – легкое расправиться не удается. Кроме того, развивается синдром обкрадывания за счет обильного уклонения воздуха из дыхательных путей, усиливается гипоксемия. В этом случае целесообразно про-

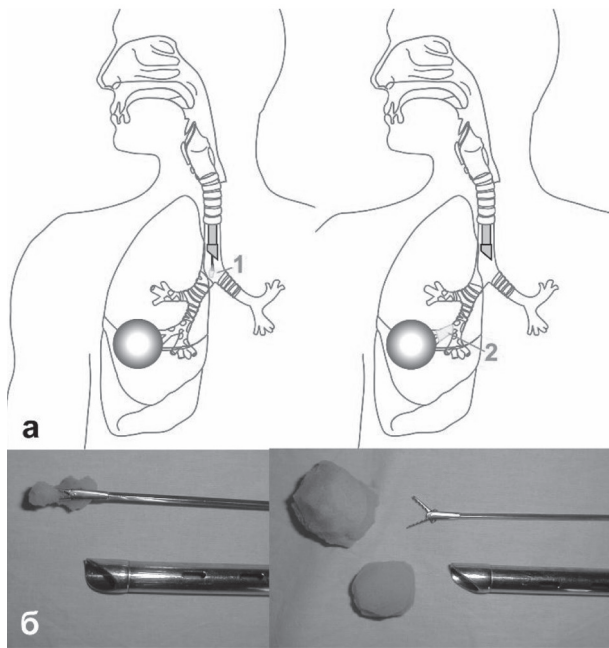


Рис. 10. Окклюзия свищесущего бронха. а – схема проведения, б – рабочая часть ригидного бронхоскопа и расположение обтуратора в эндоскопических щипцах.

вести селективную окклюзию свищесущего бронха пенополиуретаном (поролоном). Окклюдер проводится через тубус ригидного бронхоскопа и устанавливается под контролем зрения в устье сегментарного или долевого бронха, дренирующего гнойник (рис. 10). Бронхоплевральное сообщение прекращается, наступает резкая экспансия легкого за счет расширения «здоровых» сегментов.

Особенное место в лечении острых нагноительных заболеваний легкого занимает легочное кровотечение – осложнение, которое чаще других заканчивается смертью больного. Пациенты с массивным легочным кровотечением погибают в результате затопления кровью дыхательных путей (объем трахеобронхиального дерева составляет 80-120 см<sup>3</sup>) и асфиксии.

Первая задача при массивном легочном кровотечении – прекратить поступление крови в «здоровые» отделы трахеобронхиального дерева. Для этого экстренно выполняется ригидная трахеобронхоскопия, определяется сторона кровотечения и, если это возможно, долевая или сегментарная локализация источника. После обтурации главного или долевого бронха поролоновым окклюдером дыхательные пути освобождаются от излившейся крови.

Вторая задача – обнаружить кровоточащий сосуд и выполнить эндоваскулярную окклюзию. Как правило, это удается сделать у пациентов с острым абсцессом легкого, где при выполнении селективной ангиографии обнаруживается гиперплазия бронхиальной артерии с выраженной гиперваскуляризацией патологической зоны, экстравазацией контрастированной крови. Если рентгеноэндоваскулярная окклюзия бронхиальных артерий оказалась успешной, то проводится повторная бронхоскопия, удаляется окклюдер, выполняется тщательная санация трахеобронхиального дерева и продолжается консервативное лечение основного заболевания. В противном случае назначается неотложное хирургическое вмешательство.

Сложнее складывается ситуация у больных гангреней легкого, поскольку источником массивного, как правило легочно-плеврального, кровотечения оказываются разветвления легочной артерии и притоки легочных вен. Возможность эндоваскулярной хирургии в этих случаях ограничена. В редких случаях удается прекратить кровотечение имплантацией в ветви легочной артерии спиралей Гиантурко.

#### Хирургическое лечение

Целенаправленное консервативное и парахирургическое лечение у большинства больных острым абсцессом

легкого (95-97%) позволяет избежать неотложной операции. Показанием к хирургическому вмешательству при рассматриваемой патологии является продолжающееся кровотечение.

Примерно в 3-5% наблюдений острый абсцесс легкого не заканчивается выздоровлением и болезнь принимает хронический характер с типичными ремиссиями и обострениями. Определенно судить о сроках трансформации острого абсцесса в хронический трудно, однако, принято считать, что не излеченный в течение 2 месяцев острый абсцесс следует относить к группе хронических легочных нагноений, которые требуют активного хирургического лечения.

Напротив, при распространенной гангрене легкого альтернативы неотложной операции нет, поскольку консервативное и парахирургическое лечение заканчивается смертью абсолютного большинства больных. У пациентов с ограниченной гангреней (гангренозный абсцесс) возможно применение щадящей, органосохраняющей операции по типу пневмотомии или торакоплевроабсцессостомии.

Операция заключается в проекционной ограниченной торакотомии через ложе резецированных 1-3 ребер в зоне, наиболее близкой к патологическому процессу. Удаляются гной и секвестры легочной ткани. Края париетальной плевры и кожи сшиваются, формируя плевроабсцессостому для последующей длительной открытой санации гнойной полости. Недостатком этой операции считают большую вероятность развития флегмоны грудной стенки, остеомиелита ребер, аррозивного кровотечения. Кроме того, ограниченная гангрена легкого встречается нечасто в отличие от распространенного процесса, когда хирургическое вмешательство через ограниченный доступ провести невозможно.

Поэтому, несмотря на очень тяжелое состояние больных, приходится выполнять радикальную операцию, как правило в объеме анатомической пневмонэктомии. Эти операции сопровождаются тяжелыми осложнениями и высокой летальностью, но другого пути решения проблемы нет.

Для предупреждения затекания гнойной мокроты в противоположное легкое (больной находится на операционном столе в положении на здоровом боку) накануне операции проводится эндоскопическая окклюзия главного бронха на стороне поражения. Наряду с этим выполняется раздельная интубация бронхов, например трубкой Карленса. Доступ – переднебоковая торакотомия в пятом межреберье. Из плевральной полости удаляются гной, фибрин секвестры легочной ткани. Последовательно обрабатываются легочная артерия, верхняя и нижняя легочные вены. Максимально бережно, без обширной скелетизации выделяется главный бронх, прошивается аппаратом, отсекается. Легкое удаляется. Культи бронха дополнительно прошивается монофильными атрауматичными нитями 3/0, по возможности плевризируется. Тщательно saniруется плевральная полость, устанавливаются дренажи, накладываются послойные швы на рану. Удаленное легкое представляет из себя неструктурную некротизированную паренхиму и обнаженные сегментарные бронхи, артерии и вены (именно поэтому гангрена легкого часто осложняется профузным легочно-плевральным кровотечением) (рис. 11).

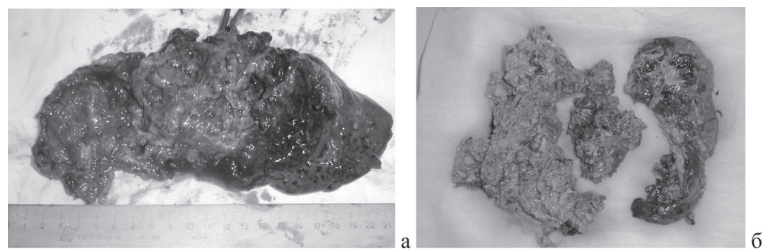


Рис. 11. Макропрепарат удаленного легкого. а – при гангренозном абсцессе верхней доли правого легкого, б – при распространенной гангрене правого легкого.

Наиболее частым осложнением послеоперационного периода при анатомической резекции легкого оказывается несостоятельность культи бронха (50-70%). Основными причинами ее возникновения являются выраженный воспалительный процесс в стенке бронха (панбронхит), распространенная аэробно-анаэробная эмпиема плевры. Немаловажно



и то, что репаративные процессы у больных гангреной легкого угнетены в результате грубых нарушений гомеостаза, вторичного иммунодефицита. Несостоятельность культи бронха диагностируется на основании значительного поступления воздуха по плевральному дренажу во время кашля и форсированного дыхания, нарастания дыхательной недостаточности. Подтверждается фибробронхоскопией.

Для лечения возникшего осложнения выполняется ретропектомия, резекция культи бронха с повторным наложением швов. Рецидив несостоятельности наступает в 92-95% наблюдений. Если удается стабилизировать состояние пациента, подавить острый инфекционный процесс в плевральной полости, то формируется бронхоплевральный свищ, хроническая эмпиема плевры.

#### Клиническое наблюдение

Больной Н., 64 лет, поступил в клинику через 2 недели с начала заболевания, которое связывает с переохлаждением. При поступлении беспокоили слабость, кашель с отделением значительного количества зловонной гнойной мокроты, гипертермия до 38,0С.

Общее состояние тяжелое, обусловлено эндогенной интоксикацией и дыхательной недостаточностью, в сознании, адекватен. Кожный покров бледный. Грудная клетка асимметричная, правая половина западает и отстает в акте дыхания. Частота дыхательных движений 28 в минуту. При перкуссии над правым гемитораксом укороченный звук. При аускультации дыхание справа ослаблено. Тоны сердца глухие, сокращения ритмичные. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 100 уд. в мин.

На рентгенографии грудной клетки «темный» правый гемиторакс со смещением средостения, на компьютерной томограмме – деструкция правого легкого.

При бронхоскопии выявлены признаки гнойного эндобронхита справа. Больному проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, микроконикостомия с санацией бронхиального дерева с применением имозимазы. В мокроте определяются *Enterobacter* и *Klebsiella pneumoniae* в концентрации  $10^6$  КОЕ.

Для профилактики контаминации левого легкого выполнена эндоскопическая окклюзия правого главного бронха.

После предоперационной подготовки, коррекции сопутствующей ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения 3 функциональный класс) выполнена пневмонэктомия справа. Удаленное легкое грязно-серого цвета, на разрезе множественно очагово деструкции (рис. 12). При гистологическом исследовании дооперационный диагноз «гангрена легкого» подтвержден.

Операция была завершена дренированием плевральной полости и установкой ирригатора для санации в послеоперационном периоде.

Дренажи удалены на 3 сутки. Кожные швы сняты на 10 сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии на 24 сутки.

Анализ патогенеза легочных деструкций позволяет утверждать, что это проблема не только и не столько меди-

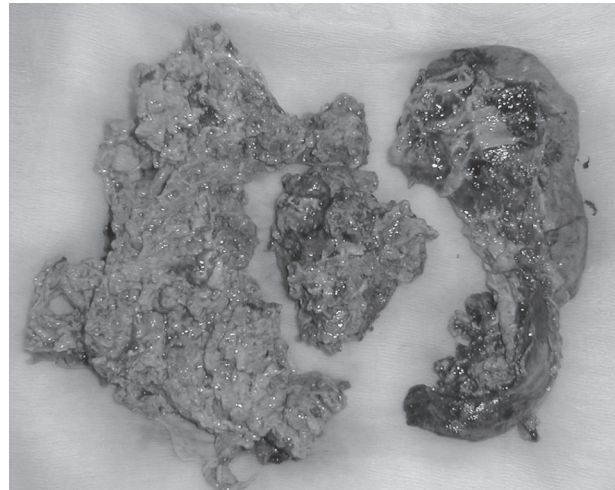


Рис. 12. Фрагменты удаленного легкого больного Н.

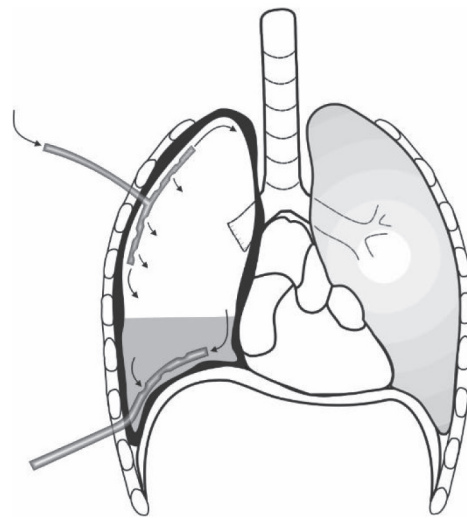


Рис. 13. Схема дренирования плевральной полости после пневмонэктомии по поводу гангрены легкого.

цинская, а скорее социально-медицинская. Поэтому важным этапом профилактики возникновения рецидивных заболеваний легких является улучшение условий жизни, санитарное просвещение и диспансеризация населения, своевременная диагностика и лечение на ранних стадиях внебольничной пневмонии, незамедлительное направление пациента в специализированное отделение при возникновении легочно-плеврального осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М., 1979. – 296 с.
2. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. – М.: Медгиз, 1946. – 632 с.
3. Гостищев В.К. Инфекции в торакальной хирургии. – М.: Медицина, 2004. – 762 с.
4. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. – Новосибирск: Наука, 2000. – 314 с.

5. Давыдовский И.В. Общая патология человека. – М.: Медицина, 1969. – 612 с.
6. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. – М., 2003. – 588 с.
7. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т. III. – 1008 с.

## REFERENCES

1. Bogush L.K. Surgical treatment of lung tuberculosis. – Moscow, 1979. – 296 p.
2. Voyno-Yasenevskiy V.F. Studies on purulent surgery. – Moscow: Medgiz, 1946. – 632 p.
3. Gostishchev V.K. Infections in thoracic surgery. – Moscow: Meditsina, 2004. – 762 p.
4. Grigoryev Ye.G., Kogan A.S. Surgery of severe purulent processes. – Novosibirsk: Nauka, 2000. – 314 p.

5. Davidovskiy I.V. General human pathology. – Moscow: Meditsina, 1969. – 612 p.
6. Yeryukhin I.A., Gelfand B.R., Shlyapnikov S.A. Surgical infections. – Moscow, 2003. – 588 p.
7. Clinical surgery: national guide: in 3 volumes / Ed. V.S. Savel'yev, A.I. Kiriyenko. – Moscow: GEOTAR-Media, 2010. – Vol. III. – 1008 p.



**Информация об авторе:**

Григорьев Евгений Георгиевич – чл.-корр. РАМН, директор ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1 egg@iokb.ru Тел. (3952) 40-78-09

**Information About the Author:**

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; egg@iokb.ru; tel.: (3952) 40-78-09

© ФАЛАЛЕЕВА С.О., ИЛЬЕНКОВА Н.А., АНЦИФЕРОВА Л.Н., КРАСОВСКАЯ Н.В., ЛОБАНОВА С.М., БЕКУЗАРОВ С.С. – 2013  
УДК 616.611-002-07-053.2

**ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ  
В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА**

Светлана Олеговна Фалалеева<sup>1</sup>, Наталья Анатольевна Ильенкова<sup>1</sup>, Людмила Николаевна Анциферова<sup>2</sup>,  
Наталья Вениаминовна Красовская<sup>2</sup>, Светлана Михайловна Лобанова<sup>2</sup>, Сергей Сослабкевич Бекузаров<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н.,  
проф. И.П. Артюхов, кафедра детских болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Ильенкова; <sup>2</sup>Красноярская  
краевая клиническая детская больница, гл. врач – А.В. Павлов; <sup>3</sup>Красноярское краевое патолого-анатомическое  
бюро, начальник – В.Д. Соколов)

**Резюме.** Диагностика заболеваний клубочков традиционно представляет определенные трудности для врача-педиатра, не имеющего узкой нефрологической специализации. Причины заключаются в частой встречаемости бессимптомных форм гломерулопатий и необходимости морфологической верификации диагноза. В статье представлены базовые принципы диагностики гломерулопатий в детском возрасте, включая клинические синдромы, лабораторные методы их подтверждения и варианты гистологических изменений. Статья предназначена для педиатров, врачей-интернов и ординаторов, студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия».

**Ключевые слова:** гломерулопатии, протеинурия, гематурия, нефротический синдром, нефритический синдром, нефробиопсия, детский возраст.

**THE BASIC PRINCIPLES OF THE GLOMERULOPATHY DIAGNOSTICS IN CHILDREN'S AGE  
IN PEDIATRIC PRACTICE**

S.O. Falaleeva<sup>1</sup>, N.A. Ilenkova<sup>1</sup>, L.N. Anciferova<sup>2</sup>, N.V. Krasovskaya<sup>2</sup>, S.M. Lobanova<sup>2</sup>, S.S. Bekuzarov<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky;  
<sup>2</sup>Krasnoyarsk regional children's hospital; <sup>3</sup>Krasnoyarsk regional autopsy bureau)

**Summary.** Usually the diagnostics of glomerulonephritides in children age is difficult for the specialists, who have no specialization in nephrology, because the lesion of glomerulus may be asymptomatic and the main point in the diagnostics process is the morphological conclusion. The basic principles of diagnostics of glomerulopathies in children's age are presented including clinical symptoms, laboratory methods for their confirmation and histological models. This paper is intended for pediatricians, students and post-graduated students of pediatric departments.

**Key words:** glomerulopathies, proteinuria, haematuria, nephrotic syndrome, nephritic syndrome, kidney biopsy, children.

Под термином гломерулопатии (гломерулярные болезни) принято считать патологические изменения паренхимы почек с преимущественным вовлечением клубочков. Не все заболевания клубочков отвечают гистологическим критериям именно гломерулонефрита, многие гломерулопатии представлены структурными дефектами строения клубочков на цитологическом и молекулярном уровне без признаков воспаления.

«Клиническая» трагичность проблемы диагностики гломерулопатий состоит в том, что эти заболевания, даже на стадии прогрессирующего снижения почечных функций, могут протекать без жалоб и изменений в физикальном статусе ребенка, и только результат «случайно» собранного анализа мочи позволяет заподозрить возможную патологию клубочков и начать углубленное обследование.

Клиническими проявлениями гломерулопатий являются следующие состояния: протеинурия, нефротический синдром, эритроцитурия и нефритический синдром.

Термином «протеинурия» обозначают наличие белка в моче. Для оценки уровня потерь белка нефроном необходим сбор мочи за определенный промежуток времени, а именно за 24 часа, и пересчет полученного значения суточной протеинурии или на 1 кг массы тела ребенка, или на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела. В норме за сутки допустимо выделение не более 0,096 г белка на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела ребенка.

Необходимость сбора и хранения мочи в течение целых суток изначально допускает недостаточную комплаентность в выполнении этой процедуры, к тому же имеются клинические ситуации, когда суточный сбор мочи не возможен (на-

пример, дети в возрасте до 1 года, пациенты с недержанием мочи). В своей практике мы используем оценку степени протеинурии с помощью расчета показателя «отношение белка к креатинину» по данным результата анализа именно разовой порции мочи по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент «БЕЛОК / КРЕАТИНИН»} = \frac{[\text{Белок, г/л}] \times 8850}{[\text{Креатинин, мкмоль/л}]}$$

Метод основан на постоянной скорости фильтрации креатинина в случае сохраненных тубулярных функций, что позволяет использовать значение концентрации креатинина в разовой порции мочи в качестве константы. В норме значение отношения белка к креатинину в разовой порции меньше 0,2.

Кроме полной эквивалентности значения белково-креатининового отношения и данных суточной протеинурии подсчет соотношения «белок-креатинин» может считаться «цитовым» экспресс-методом оценки выраженности протеинурии. Измерение концентрации креатинина в моче доступно в любой биохимической лаборатории, определяющей этот показатель в сыворотке крови.

Нефротический синдром (НС) – патогенетически закономерно развивающийся симптомокомплекс в случае достижения и превышения уровня протеинурии свыше 960 мг/м<sup>2</sup>/24 ч (допустимо округление этого значения до 1 г/кв.м/24 ч) или значений отношения белка к креатинину более 2, а именно: протеинурии нефротического уровня, приводящей к развитию гипоальбуминемии (в норме концентрация альбуминов

в плазме крови не менее 35 г/л), следствием чего является снижение онкотического давления плазмы и развитие интерстициальных отеков. В структуре нефротического синдрома имеет место гиперлипидемия (в качестве маркера можно использовать уровень холестерина), объясняющаяся повышением синтеза в печени липопротеидов. Считается, что развитие отеков соответствует снижению альбуминов в крови менее 25 г/л. Падение уровня альбуминов в плазме крови до 10-15 г/л является критичным показателем для возможного развития жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (гиповолемический шок, тромбозы), что требует проведения неотложных профилактических мероприятий. Является предметом научных исследований тот факт, что нефротический синдром может протекать не только с понижением онкотического давления плазмы, но и с нормальным и повышенным уровнем. Формула Ван де Вале:  $U_K / (U_K + U_{Na})$ , где  $U_K$  – концентрация калия в моче,  $U_{Na}$  – концентрация натрия в моче, – позволяет рассчитать состояние волемического статуса и обосновать необходимость заместительной терапии альбумином. Значение результата выше 72% свидетельствует о гиповолемии.

Гематурия – наличие в моче эритроцитов и/или свободного гемоглобина. Под патологической эритроцитурией традиционно понимают обнаружение в мочевом осадке 5 и более эритроцитов в поле зрения (микроскопирование при 40-кратном увеличении центрифугированного образца мочи при 750 g). Однако, в настоящее время в лабораториях внедряются полуавтоматические и автоматические анализаторы последнего поколения (например, мочевая станция Sysmex UF-1000i), которые оценивают уровень эритроцитов в единицах концентрации (то есть количество клеток в единице объема мочи). При этом нормой является 0-5,8 эритроцитов в микролитре мочи. В нефрологической практике также используются количественные методы анализа форменных элементов (например, по Нечипоренко, Аддис-Каковскому). Указанные количественные анализы имеют сомнительное клиническое значение, так как не указывают ни на источник эритроцитурии (клубочек или другие структуры нефрона, или мочевыводящие пути), ни на точную степень ее выраженности. Для локализации «топики» эритроцитурии используется метод фазово-контрастной микроскопии нативной мочи. Обнаружение более 10-15% измененных эритроцитов в виде формы акантоцитов предполагает гломерулярный генез гематурии (рис. 1).

Нефритический синдром – симптомокомплекс, в основе патогенеза которого лежит нарушение фильтрационной функции клубочка, следствием чего является падение количества образуемой мочи, азотемия, повышение внутрисосудистого объема жидкости, что приводит к артериальной гипертензии и развитию гидростатических отеков. Морфологической основой формирования нефритического синдрома является воспалительный гломерулярный процесс (классическим примером служит острый постстрептококковый гломерулонефрит), поэтому закономерно повреждение капилляров клубочка и развитие эритроцитурии (микроили макро-). Протеинурия при нефритическом синдроме не достигает нефротического уровня.

Международная классификация болезней десятого пересмотра комбинирует вышеизложенные клинические проявления в следующем номенклатурном порядке:

- N 00 Острый нефритический синдром
- N 01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- N 02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия
- N 03 Хронический нефритический синдром
- N 04 Нефритический синдром
- N 05 Нефритический синдром не уточненный
- N 06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- N 07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках

При этом абсолютно в каждой рубрике МКБ предусмотрено уточнение морфологического состояния изменений клубочков, а именно:

- .0 Незначительные гломерулярные нарушения
  - Минимальное повреждение
- .1 Очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения
  - Очаговый и сегментарный:
    - гиалиноз
    - склероз
  - Очаговый гломерулонефрит
- .2 Диффузный мембранозный ГН
- .3 Диффузный мезангиальный пролиферативный ГН
- .4 Диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН
- .5 Диффузный мезангиокапиллярный ГН
  - Мембранозно-пролиферативный ГН (типы 1 и 3)

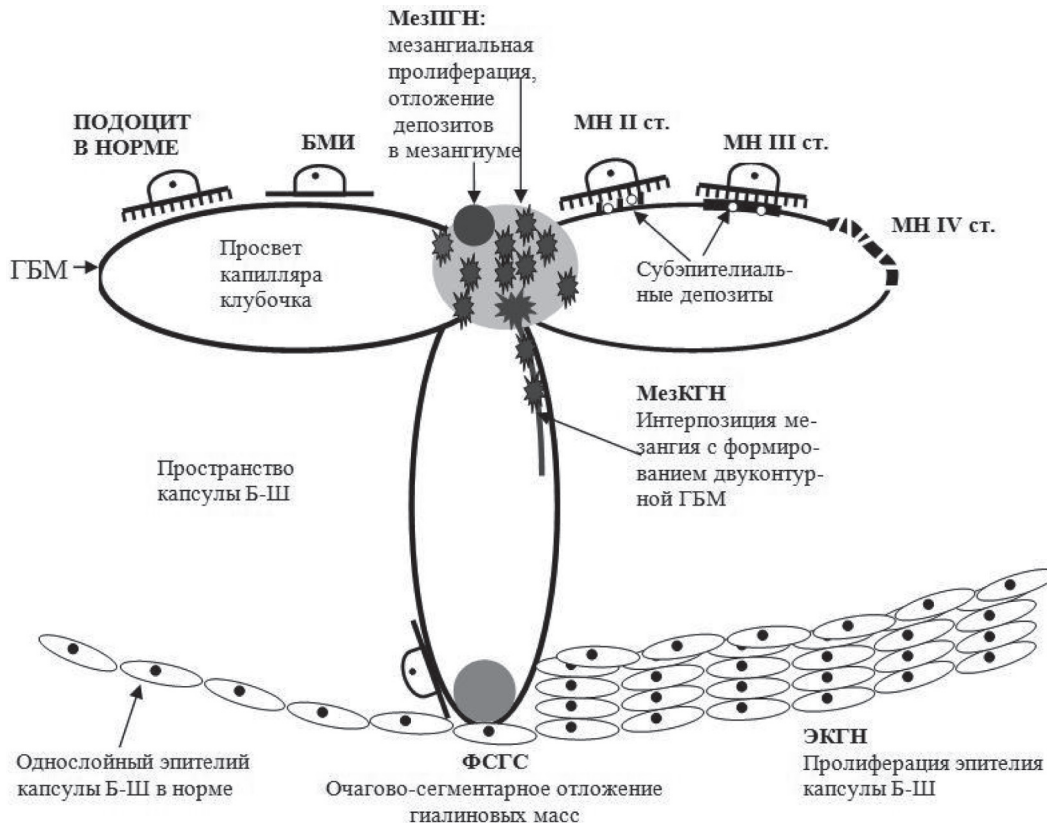


Рис. 1. Акантоцит (в центре) при фазово-контрастной микроскопии (<http://www.biomeduk.aplus.pl>)

**.6 Болезнь плотного осадка**

Мембранозно-пролиферативный ГН (тип 2)

**.7 Диффузный серповидный ГН**

Экстракапиллярный ГН

**.8 Другие изменения**

Пролиферативный ГН БДУ

**.9 Неуточненное изменение**

Таким образом, любая морфологическая форма гломерулярного повреждения может иметь самое разнообразное клиническое проявление. Приводим краткое изложение указанных выше морфологических паттернов на схематическом рисунке, на наш взгляд, доступно отражающем ключевые гистологические черты основных гломерулопатий (рис. 2).

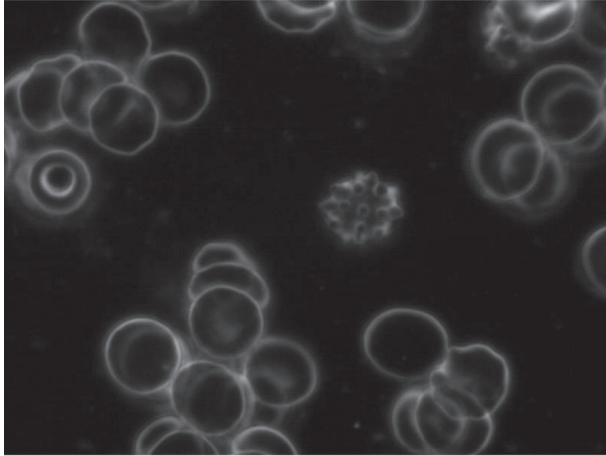


Рис. 2. Морфологические варианты гломерулопатий (пояснения в тексте).

**Болезнь минимальных изменений клубочков (БМИ).**

Название болезни связано с тем, что проведение световой микроскопии не выявляет изменений в клубочках, сосудах и тубулоинтерстициальной ткани. При электронной микроскопии обнаруживаются патогномичные изменения подоцитов в виде сглаживания и потерь малых ножек.

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).**

При световой микроскопии выявляются отложения крупных протеиновых тромбов (гиалиноз) в отдельных клубочковых дольках (т.е. сегментарно). Первоначально процесс затрагивает не все клубочки (т.е. носит фокальный характер). Гломерулярные изменения раньше всего обнаруживаются в юкстамедуллярных клубочках, а позднее распространяются по всему корковому слою. Базальные мембраны утолщены и могут быть сморщены. Вовлеченная долька часто сращена с капсулой Боумена-Шумлянского (Б-Ш). При электронной микроскопии выявляется полное слияние отростков ножек подоцитов даже в тех клубочках, в которых нет сегментарного склероза. ФСГС свойственны грубые изменения в канальцах и интерстиции.

**Мембранозная нефропатия (МН).** Гломерулопатия с иммунными депозитами на наружной поверхности гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) без мезангиальной пролиферации. Различают 4 стадии прогрессирования МН: I стадия – клубочки при световой микроскопии часто выглядят нормальными, при электронном микроскопировании уже выявляют иммунные депозиты на наружной стороне ГБМ (субэпителиальные отложения), II стадия – субэпителиально выявляются протеиновые депозиты, при этом с наружной поверхности ГБМ имеются типичные «шипички» – выросты новообразованной ГБМ между депозитами. При световой микроскопии эта стадия также может быть не выявлена. III стадия – протеиновые депозиты полностью покрываются ГБМ и располагаются внутри нее. В IV стадию МН наблюдаются склероз с заметным утолщением ГБМ.

**Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (МезПГН).** Характеризуется очаговой или диффузной, глобальной или сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, сочетающейся с утолщением мезангиального матрикса и накоплением в зоне мезангия иммунных депозитов. Если при иммуно-гистохимическом исследовании мезангиальные депозиты маркируются как иммуноглобулины IgA, то процесс носит название IgA-нефропатии.

**Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит** (на схеме не представлен): диффузное и глобальное, экссудативное и пролиферативное воспаление. Является классической морфологической основой постстрептококкового гломерулонефрита.

**Мезангиокапиллярный (мембранознопролиферативный) гломерулонефрит (МезКГН).** МезКГН I – типа: пролиферативный гломерулонефрит с образованием удвоенных контуров периферических капиллярных петель, мезангиальной интерпозицией и выраженной лобуляцией (дольчатостью) клубочка. МезКГН II типа: ГН, характеризующийся высоко плотными депозитами внутри ГБМ и разнообразной клубочковой морфологией.

**Экстракапиллярный гломерулонефрит.** Имеется пролиферация эпителия капсулы Б-Ш в ответ на инсудацию плазменных белков в Боуменово пространство, что является следствием некроза клубочковых петель (при световой микроскопии пролиферированный участок наружной капсулы клубочка имеет вид «полулуния» или «серпа»). Различают несколько патогенетических механизмов формирования полулуний (наличие антител к ГБМ, отложение в капиллярных петлях иммунных комплексов, АНЦА-васкулит). Полулуния претерпевают следующую морфологическую трансформацию: клеточные, фиброзно-клеточные, фиброзные. Экстракапиллярный гломерулонефрит обычно является морфологической основой быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

В детской нефрологической практике используется возможность диагностики некоторых нозологий, учитывая только клинические данные. Это следующие заболевания:

**Болезнь минимальных изменений клубочков.** Является причиной развития нефротического синдрома в педиатрической практике примерно в 80% случаев. Для клинической диагностики обязательно сочетание следующих признаков: «чистый» нефротический синдром (гематурия и повышение АД могут наблюдаться у 25% детей только в первые дни заболевания); дебют заболевания в возрасте 1-7 лет; стероидчувствительность процесса; отсутствие нарушений функций почек и благоприятный прогноз.

**Острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН).** ОПСГН имеет следующие характеристики: клиническая картина представлена нефритическим синдромом или эритроцитурией +/- протеинурией; доказанный факт перенесенной инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (в анамнезе ангина или стрептодермия, а также выявление антистрептококковых антител в повышенном титре); циклическое течение процесса (период начальных проявлений, переходящий в период обратного развития и сменяющийся выздоровлением). Патогномичным для ОПСГН является восстановление С3 фракции комплемента к 6 недели от начала заболевания.

Таким образом, морфологической верификации требуют все случаи нефротического синдрома, имеющие клинические черты, отличные от болезни минимальных изменений клубочков, а также все случаи эритроцитурии, при условии исключения ОПСГН и урологических причин для возникновения гематурии. Важно, что показанием для установления морфологического диагноза может рассматриваться желание родителей знать точный прогноз развития заболевания у ребенка. Более детальные показания для нефробиопсии у детей следующие:

1. Изолированный НС со следующими характеристиками:
  - стероидрезистентный НС
  - стероидзависимый НС перед назначением цитостатических препаратов
  - НС у детей младше 1 года и старше 12 лет
  - НС с прогрессирующим снижением почечных функций
  - подозрение на вторичный характер НС (СКВ, амилоидоз и др.)
  - семейный характер НС
2. «Смешанный» НС:
  - НС + артериальная гипертензия
  - НС + эритроцитурия
  - НС + артериальная гипертензия + эритроцитурия
3. Изолированная протеинурия нефротического уровня.
4. Эритроцитурия продолжительностью свыше 1 года при полном исключении урологических причин и коагулопатий.



Генетические варианты гломерулопатий

Форма	Ген	Протеин	Гистологические данные	Клинические признаки
Врожденный НС финского типа	NRH51	Нефрин	Мезангиальная гиперцеллюлярность, гломерулосклероз, тубулярный кистоз и фиброз.	Врожденный или инфантильный стероидрезистентный нефротический синдром, ХПН в ранние сроки
Рецессивный НС	NRH52	Подоцин	Минимальные изменения, ФСГС.	
X-сцепленный синдром Альпорта	Ген COL4A5	Коллаген IV типа (COL4A5)	Светооптических изменений в ранней стадии не выявляется. При электронной микроскопии определяются патогномоничные изменения ГБМ.	Гематурия. Может быть протеинурия, прогрессирующая до уровня НС. ХПН, в том числе в детском и подростковом возрасте. Нейросенсорная тугоухость

## 5. Определение прогноза заболевания.

В педиатрической практике развитие гломерулопатий может быть связано с наличием генных мутаций, ведущих к нарушению биосинтеза белков, входящих в структурные элементы клубочка (табл. 1).

Генетическое исследование крови с целью определения точечных мутаций генов обязательно в случае предположе-

ния наследственного варианта нефропатии для выбора адекватной терапевтической тактики.

Учитывая изложенные выше особенности, диагностика и лечение заболеваний клубочков проводится в специализированном стационаре в зависимости от установленного клинико-морфологического варианта с использованием современных достижений иммуносупрессивной терапии и методов нефропротекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Детская нефрология: Практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. – М.: Литтерра, 2010. – 400 с.
2. Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А., Румянцев А.Л. и др. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009. – №4. – С.48-83.
3. Clinical paediatric nephrology / N. Webb, R. Postlethwaite, ed. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – 520 p.

4. Cohen E. Nephrotic syndrome // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/244631-overview> (дата обновления: 10.07.2013).
5. Geetha D. Poststreptococcal glomerulonephritis // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/240337-overview> (дата обновления: 02.07.2012).
6. Yoshikawa N., Iijima K., Matsuyama S., et al. Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. // Clinical nephrology. – 1990. – №4. – P. 160-167.

## REFERENCES

1. Paediatric nephrology: A textbook for medical practitioners / E. Leumann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkissian, ed. – Moscow: Litterra, 2010. – 400 p. (in Russian).
2. Naushabayeva A.Y., Kabulbayev K.A., Rumyantsev A.L., et al. Rational diagnostic methods and algorithms for detecting kidney diseases in children // *Pediatricheeskaya farmakologiya*. – 2009. – №4. – P.48-83. (in Russian).
3. Clinical paediatric nephrology / N. Webb, R. Postlethwaite, ed. – Oxford: Oxford University Press, 2003. – 520 p.

4. Cohen E. Nephrotic syndrome // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/244631-overview> (дата обновления: 10.07.2013).
5. Geetha D. Poststreptococcal glomerulonephritis // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/240337-overview> (дата обновления: 02.07.2012).
6. Yoshikawa N., Iijima K., Matsuyama S., et al. Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. // *Clinical nephrology*. – 1990. – №4. – P. 160-167.

## Информация об авторах:

Фалалева Светлана Олеговна – доцент кафедры, к.м.н., 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел. (391) 2434421, e-mail: [so\\_falaleeva@rambler.ru](mailto:so_falaleeva@rambler.ru); Ильенкова Наталья Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н., тел. (391) 2640945, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru); Анциферова Людмила Николаевна – заведующая отделением, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, 2а, тел. (391)2438716; e-mail: [anciferova\\_lydmila@mail.ru](mailto:anciferova_lydmila@mail.ru); Красовская Наталья Вениаминовна – врач-нефролог, e-mail: [krsk@akadem.ru](mailto:krsk@akadem.ru); Лобанова Светлана Михайловна – заведующая клинико-диагностической лабораторией, тел. (391) 2430755, e-mail: [lobanovasm@yandex.ru](mailto:lobanovasm@yandex.ru); Бекузаров Сергей Сослаббекович – начмед, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 3д, тел. (391) 2280747, e-mail: [kkpab@ktk.ru](mailto:kkpab@ktk.ru)

## Information About the Authors:

Falaleeva Svetlana Olegovna – Associate Prof., PhD, 660022, Krasnoyarsk, P. Zeleznyaka St., tel. (391) 2434421, e-mail: [so\\_falaleeva@rambler.ru](mailto:so_falaleeva@rambler.ru); Ilenkova Natalja Anatoljevna – Head of the Department, Prof., Sc.D., тел. (391) 2640945, e-mail: [ilenkova1@mail.ru](mailto:ilenkova1@mail.ru); Anciferova Ludmila Nicolaevna – Head of the Department, 660074, Krasnoyarsk, Kirenskiy St., 2a, tel. (391)2438716; e-mail: [anciferova\\_lydmila@mail.ru](mailto:anciferova_lydmila@mail.ru); Krasovskaya Natalja Veniaminovna – children nephrologists, e-mail: [krsk@akadem.ru](mailto:krsk@akadem.ru); Lobanova Svetlana Michajlovna – Head of the Diagnostic Laboratory, tel. (391) 2430755, e-mail: [lobanovasm@yandex.ru](mailto:lobanovasm@yandex.ru); Bekuzarov Sergey Soslambecovich – Vice-Director, 660022, Krasnoyarsk, P. Zeleznyaka St., 3d, tel. (391) 2280747, e-mail: [kkpab@ktk.ru](mailto:kkpab@ktk.ru)

# ПЕДАГОГИКА

© СОНГОЛОВ Г.И., ГАЛЕЕВА О.П., ЮДИН А.А. – 2013  
УДК: 617.057.4

## ИЗ ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ СОКРОВИЩНИЦЫ ПИРОГОВА

Геннадий Игнатьевич Сонголов, Ольга Павловна Галеева, Андрей Андреевич Юдин  
(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.** Творческая Вселенная Н.И. Пирогова вобрала в себя кроме изначальных и главных занятий его жизни – анатомии и хирургии – приоритетную и методологически продуманную программу воспитания и образования молодого поколения «Быть человеком». Педагогическая парадигма скрепляла идеи гения до последних мгновений его чудотворной жизни.

**Ключевые слова:** Н.И. Пирогов, образование и воспитание молодого поколения, клиническая анатомия, хирургия, педагогика, приоритеты жизни.

## FROM THE PEDAGOGICAL TREASURY OF PIROGOV

G.I. Songolov, O.P. Galeeva, A.A. Yudin  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Creative universe of N.I. Pirogov comprises not only his works on anatomy and surgery (his main interests in life), but also a well thought-out and organized program on education of young generation “to be a human being”. Pedagogical ideas were higher-priority during all his life.

**Key words:** N.I. Pirogov, education and upbringing of young generation, clinical anatomy, surgery, pedagogic, life priorities.

«Жизнь, ты с целью мне дана!», – воскликнул однажды Н.И. Пирогов. Пророческими оказались эти сентенции. В Дерпте молодой профессор открыл для себя, что для процветания России нет более важной стратегической задачи, чем приоритетное развитие науки и образования. И он посвятил этому всю свою жизнь. Наше общество многим обязано исключительно Н.И. Пирогову. Слава его была общепризнанной. Его влияние на общественное мнение было огромным. Он страстно боролся за будущее детей, за будущее страны. Он ратовал за равный доступ для всех к образованию, за равные возможности самореализации граждан. Он сам прошел самый сложный и созидательный путь духовного развития. Деятельность его ума и таланта перманентно конверсировались в воспитательные концепции. По его убеждению, школа должна формировать демократические условия объективного восприятия себя и социума.

Великое преобразование России, одним из зачинателей которого в 19 веке являлся Николай Пирогов, триумфально продолжено в 20 веке Сергеем Королевым и его соратниками. Совершил первый в мире пилотируемый космический полёт гражданин Советского Союза Юрий Гагарин. Президент США Эдвард Кеннеди вынужден был признать: что русские убедительно победили американцев в историческом соревновании за Космос за школьной партией, создав лучшую в мире систему образования.

Накопив богатый жизненный, научный и педагогический опыт, Пирогов стал хранителем и проповедником высокой духовной мудрости. Естественная эволюция веры избранного Богом человека. Удивительно его восхождение к высотам человеческих возможностей. Главным приоритетом его размышлений и практики был человек в биологическом и социально-философском ракурсе. Педагогическая сокровищница Н.И. Пирогова – сложный внутренний мир развивающегося индивидуума и коллективная созидательная система воспитания. Не совсем объективно мнение об особом взлете его педагогической мысли лишь в тот период, когда он подал прошение об отставке с Санкт-Петербургской военно-хирургической академии и был назначен руководителем последовательно Одесского и Киевского учебных округов. Его педагогическая система формировалась и совершенствовалась в течение всей жизни как полнокровная, сердцевинная часть его многогранного творчества. Квинтэссенция педагогического наследия Пирогова – концепция непрерывности и преемственности общего базового и специализированного

профессионального обучения и воспитания «Быть человеком».

Преподавательскую, а позднее и административную чиновничью должности он сумел сделать успешной творческой лабораторией научно-педагогической мысли.

Воспитательные и философские взгляды Пирогова рождались, прежде всего, на базе его фундаментального медицинского образования, из повседневной теории и практики анатома, врача, ученого, гражданина. Хотя он, как академик прикладной анатомии и хирургии, прицельно изучал, объяснял и лечил структуру и функцию материальной оболочки человека, привычка думать совершеннейшим образом, аккумулировать в себя общественную энергию и действовать во всеобщее благо закономерно ввели его в мир социальной и духовной функции *Homo sapiens*. Его научные взгляды, педагогическая интуиция и эволюционирующая мысль перманентно зондировали пласты социальной действительности и горизонты общественного сознания, обнажая злободневные «Вопросы жизни», которую можно считать автобиографией ученого и биографией его творческих и духовных открытий. Страстные тексты фундаментальных трудов, пропущенные через надежные внутренние ориентиры личности автора, открывали неведомые доселе педагогические мотивы социальной жизни. Во всех его трудах незримо обозначена педагогическая цель: векторы репродукции открытий ученого для потомков и их роль в духовно-нравственном воспитании учеников. Его клиническая анатомия – продукт приоритетной и совершенной научной методологии и новой образовательной концепции. Пироговские срезы, ледяная и скульптурная анатомия стали прологом и катализатором конверсии хирургии из многовекового ремесленного прозябания в статус высокого искусства и академической науки, способного успешно конкурировать с основами других ведущих медицинских дисциплин. Он признан как автор идеи, ставшей инновационной составляющей врачебной практики новейшей истории. Его научные труды стали безупречной анатомической матрицей прижизненной компьютерной визуализации, которая принесла в 1979 г. американцу Аллану Кормак (Cormack, 1924-1998) и англичанину Годфри Хаунсфилду (Hounsfield, 1919-2004) заслуженную Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

В 2010 г. общественность России и многих зарубежных стран достойно отметила 200-летие со дня рождения Н.И. Пирогова. В древнем и прекрасном русском городе Ярославле

состоялся X конгресс Международной ассоциации морфологов, посвященный этому юбилею. Президент ассоциации клинических анатомов России профессор И.И. Каган в своем выступлении отметил: «... Н.И. Пирогов является одной из ключевых фигур отечественной и мировой медицины 19 века, оказавшей значительное влияние на её дальнейшее развитие. Научная, практическая и общественная деятельность Н.И. Пирогова, его капитальные труды создали ему славу величайшего ученого, хирурга, анатома, патолога, педагога, общественного деятеля, патриота России. По той значимости и авторитету, которым пользовался ученый при жизни, по той нравственной и гражданской позиции, которую он занимал и отстаивал, Н.И. Пирогов может быть отнесен к числу таких знаменитых людей России 19 века, как Л.Н. Толстой, А.И. Герцен, В.Г. Короленко, А.Ф. Кони, которых принято называть совестью нации. Вот почему отмечаемый в 2010 г. 200-летний юбилей Николая Ивановича Пирогова является событием общегосударственного и мирового значения».

Поучителен объект исповеди самого автора – «Записки старого врача». Завораживающе интересно наблюдать, как в одном лице сочетаются любовь к материалистическому пониманию мира, психологии человека и подчеркнутая приверженность богоискательства.

Содержание и масштаб утверждения его жизни, пульс его творчества и диалектика души осознаются и сейчас, спустя века. Нам – ученикам его учеников – остается только скрупулезно, шаг за шагом, открывать для себя уникальную ткань жизни и деяний Учителя учителей. В широком историческом амплуа его жизнь – бескорыстное и безупречное служение Отечеству. Он оставил неизгладимый след в педагогике. Он осуществлял тончайшую педагогическую рецепцию социальных коллизий. Главное дело его жизни – уникальные формулы познания многомерной жизни человека, его духовное, нравственное, социальное развитие. В парадигме русского гения скрепой его учения в зрелые годы стала педагогика. В ходе эволюции ученого первоначальное частное анатомо-хирургическое мировоззрение плавное переросло в общее человековедение. Время даёт ответы на вопросы жизни Пирогова. С кого делать жизнь? С него! Связи Учителя и учеников не прерываются никогда, даже после завершения земного биологического пути. То разумное, что он посеял в середине 19 века, прорастает и сейчас, приносит огромную пользу образованию. Научная педагогическая школа Пирогова с преемственностью ее бесценного опыта живет и саморазвивается.

В программной статье «Вопросы жизни» он ясно обозначил свое философско-педагогическое кредо: «Живя в обществе и для общества, человек живет еще с самим собой и в самом себе» [4]. Н.И. Пирогов подчеркнул мысль о приоритетном внимании к человеку «внутреннему», формирование которого должно предшествовать формированию социально востребованного гражданина. Подлинное воспитание должно определять, прежде всего, сущностное развитие глубинных свойств человека, его природу, его внутреннее «Я». Человеку необходимо обеспечить устойчивое нравственное содержание, обратить его внимание, прежде всего, на самого себя, помочь наполнить себя внутренним богатством. К сожалению, констатировал Н.И. Пирогов, школа пока не способна научить своего воспитанника быть человеком, и учит только казаться им [5].

Н.И. Пирогов называет два важнейших условия воспитания, соблюдение которых совершенно обязательно для успешного развития в ребенке гуманных качеств. Первое – это своевременное начало воспитания ребенка: «Воспитание надо начинать с колыбели, если мы желаем коренного переворота нравов, влечений, убеждений общества. Второе – усиление воспитательного влияния учебных дисциплин на учащихся. «В науке кроется такой нравственно-воспитательный элемент, который никогда не пропадает, какие бы ни были ее представители. Наука берет свое, и, действуя на ум, действует и на нравы» [6].

В целом система Н.И. Пирогова может быть представлена в виде схемы, в которой нравственный выбор личности рассматривается как система общечеловеческих культурных ценностей. Идеи Пирогова раскрывают специфику становления гуманистических основ «истинного» человека не только через успешную адаптацию личности в социуме, но и в контексте самоактуализации, саморазвития, самовоспитания.

По мнению Пирогова, чтобы быть «истинным» человеком, необходимо видеть пороки общества и бороться как с ними, так и «с самим собой», избавиться от «наружного» показного образа жизни, постоянно стремиться к уровню «быть», а не «казаться», гармонически сочетать в своей жизни материальное и духовное, избавиться от оков «грубого материализма», формировать в себе гуманистически целесообразные убеждения.

Когда Н.И. Пирогов приступил к профессорской деятельности в Петербургской хирургической академии, его блистательная педагогическая сокровищница в числе первых пополнилась идеей научной организации, программно-целевого обеспечения и учебно-методического сопровождения интегрированного преподавания топографической анатомии и оперативной хирургии. Концептуально безупречно выверенная, двуединая образовательная дисциплина стала национальной особенностью профессиональной подготовки врачей в России. Новая учебная дисциплина и новая наука, разработанные исключительно лично Пироговым, расширили диапазон профессиональных знаний, умений и навыков студентов, вскрыли новые сущностные междисциплинарные связи, очертили внятно методологический контур переходного этапа обучения – конверсии теории в практику. Это стало открытием приоритетной формулы базовой подготовки и формирования ключевых компетенций по фундаментальной клинической анатомии, весьма востребованной в дальнейшем на госпитальных кафедрах и в самостоятельной врачебной практике. Пирогов неукоснительно внедрял инновационную струю в образование, объективно улавливая её на каждом новом витке развития науки и медицины. Но при этом бережно сохранял золотые стандарты и ценные традиции прошлого. Через педагогику он отдавал себя будущему. Своими успехами в науке и образовании он инвестировал будущее. История подтвердила это [8].

При стартовом знакомстве с модулем Пирогова – клинической анатомией – будущий врач обдумывает перспективы изучения этой исключительно трудоёмкой учебной дисциплины для достижения личностно значимого результата, место её в системе профессионального образования, форматы приобретения и закрепления общекультурных и профессиональных компетенций. Высшая беспрецедентная компетенция самого педагога-новатора заключалась в его абсолютной профессиональной, гражданской и нравственной состоятельности. Совсем еще молодой профессор повел бескомпромиссную борьбу со сложившейся ко времени перехода его в Санкт-Петербургскую военно-хирургическую академию системой корпоративной ограниченности и несовершенства. Он возглавил, несмотря на жесткое сопротивление коллег-ретроградов и их влиятельных покровителей во властных структурах, давно назревшее реформирование ВУЗа.

Н.И. Пирогову при совершенствовании педагогического процесса пришлось испытать на себе, что приходится больше заниматься разрушением рутинного, отжившего, чем живым творчеством и внедрением нового. Он на своем житейском пути осуществляет завет Сенеки: «*Vivere est militare*» (жизнь – это борьба – лат.). Именно таким характером обладал Н.И. Пирогов. Он сам в «Вопросах жизни» декларирует: «Без вдохновения – нет воли, без воли – нет борьбы, а без борьбы – ничтожество и произвол».

Он чутко улавливал парадигмы назревших преобразований в любой своей деятельности. Педагогические наблюдения всей жизни стали основой «Вопросы жизни. Дневник старого врача». Накопив серьезный научный и интеллектуальный потенциал в своей специальности, ученые часто перемещаются в смежные области. Именно этим объясняется то в высшей степени достойное внимание, которое проявили к нему выдающиеся русские педагоги. Непредубежденный сторонний взгляд новоявленного исследователя с иным базовым образованием оказался пронизательным и плодотворным. У него сложилась целостная система взглядов на воспитание, своя совокупность педагогических знаний, свой педагогический такт.

Главным препятствием прогрессивных преобразований в России было крепостничество, борьба с которым, так или иначе, составила содержание всего столетия. Естественно, существовавший общественный строй нашел негативное выражение и в образовании. Хотя в 19 веке сложилась система государственного образования, однако в ней сохранились со-



словные ограничения. Сложилось две полярные тенденции. Благодаря университетскому образованию сформировалась интеллектуальная элита, внесшая заметный вклад в культуру на мировом уровне. Наряду с этим, однако, основная масса народа оставалась бесправной и в области образования.

По справедливости и единодушно признанию соотечественников Н.И. Пирогов вошел в историю русской культуры не только как гениальный ученый анатом и талантливый врач-хирург, но и как классик русской педагогической мысли. Н.И. Пирогов ратовал за новые педагогические идеи и приемы, направленные на развитие созидательного потенциала обучающейся молодежи. К преподаванию в высшей школе предложил активнее привлекать талантливых молодых ученых, поощрять их стажировки в зарубежные научные центры. Успешным профессорам рекомендовал чаще самим проводить практические занятия, уделяя больше времени индивидуальной работе со студентами, всячески развивать у них мотивацию к саморазвитию [3]. Непременным условием национальной модели образования, предложенной им, была ее адекватная воспитывающая функция путем внедрения в содержание обучения духовно-нравственных и культурных ценностей. Он доказал, что наука как особая форма общественного сознания является ключевым источником оптимальной перезагрузки содержания образования и повышения его качества.

Светлым лучом в детских воспоминаниях И.В. Лучицкого (1845-1918) стал приезд в Каменец-Подольскую гимназию попечителя Киевского учебного округа Н.И. Пирогова. Об этом визите осенью 1859 года известный историк много лет спустя вспоминал не без волнения. До Н.И. Пирогова гимназистам высшее начальство представлялось суровым чиновником, который приходил к ним раз или два в год, кричал на них, называя дураками, размахивал палкой и, наведя надолго ужас, шел прочь. Н.И. Пирогов вошел в класс в поношенном камзоле, подошел к гимназистам и стал ласково и непринужденно разговаривать с ними, расспрашивать их. Ребята оживились и вступали активно в диалог, а когда занятия закончились, все дружно окружили его, ловя приветливые слова и добрый взгляд. «Для меня стало ясно, каким должен быть педагог», – писал впоследствии И.В. Лучицкий [7].

Вот еще одна ремарка его заслуг. В старинной русской азбуке 17 века был напечатан любопытный стишок: «Целуйте розгу, бич и жезл лобзайте! Та суть безвинна, тех не проклинайте! Розга ум острит, память возбуждает. И волю злую в благо прилагает». Слова все учили наизусть: и те, кто наказывал, и те, кто должен был целовать бич. На том жизнь стояла столетиями. Свистели над Россией розги, кнуты, шпицрутены. Пороли повсеместно: в деревне, в армии, в школе. Публичная порка была обязательным атрибутом господствующей системы. Власть предержащим казалось немислимым существование государства без порки. В Одессе Н.И. Пирогов не отменял розги. Он выступил со статьей против такой практики и запретил сечь провинившихся в присутствии других детей. Одесское общество было податливо на пироговские начинания. Пирогов переломил один прутик – распорядился не сечь при посторонних, а перестали сечь вовсе. Получалось неожиданно легко. И снова в «Современнике» Добролюбов энергично поддержал Пирогова. В Киеве Пирогов действовал радикальнее – решил отменить применение розг административно, приказом. Но это только казалось, что ломает весь пучок. На самом деле опять по прутыку. Определил комитет для обсуждения и утверждения «Правил о проступках и наказаниях». В комитет, кроме «пироговцев», попали и те, кто считали невозможным не сечь, те, что привыкли сечь, те, что боялись не сечь. Большинство голосов розги сохранили.

Он разрабатывал проекты университетской реформы,

предлагал уничтожить мундир, устранить полицейский надзор за студентами, а главное – сделать свободным вход в университет. Н.И. Пирогов рекомендовал крестьян принимать в университет без экзаменов. Царь, узнав о проекте, вспыхнул, долго не мог успокоиться. За обедом с гневом швырнул салфетку: «Тогда будет столько же университетов, сколько кабаков!» Приближенные кивали головами: ох, уж этот Пирогов! Гудел в Лондоне «Колокол» Герцена. «Отставка Н.И. Пирогова – одно из мерзейших дел России дураков против Руси развивающейся» [1].

В 1856 году июльский номер престижного российского журнала «Морской сборник» предоставил своим читателям возможность познакомиться с первой в творчестве Пирогова педагогической статьей «Вопросы жизни». Свежие и неординарные размышления вызвали огромный резонанс и стали событием в общественной жизни страны. Публикация привлекла к себе внимание не только тем, что мыслитель и практик из «чужой» научной сферы «вторгся» в не курируемую им область человековедения. Она была перепечатана почти во всех периодических изданиях, переведена на иностранные языки. Ни одна педагогическая статья, отмечал Н.А. Добролюбов, «не имела такого блестящего успеха, как «Вопросы жизни» г. Пирогова. Она поразила всех – и светлостью взгляда, и благородным направлением мысли автора, и пламенной, живой диалектикой, и художественным представлением затронутого вопроса» [2]. «Честь и слава г. Пирогову за прекрасное и решительное выражение таких здравых убеждений», – писал Н.Г. Чернышевский [11]. Идеи Пирогова, считал К.Д. Ушинский, «пробудили спавшую у нас до тех пор педагогическую мысль» [10]. Выдвинутый Пироговым принцип воспитания прежде всего человека в человеке К.Д. Ушинский рассматривал не только как философский принцип, но и как «требование здоровой педагогики, основанной на психологии» [10]. Статья вызвала оживленную дискуссию как в среде педагогической общественности, так и в высших властных кругах. Автор сочинения смог донести убедительно свою точку зрения до заинтересованных лиц. Разум ученого пересек границы сугубо медицинской гравитации и проник в необъятные пространства образования и воспитания человека на протяжении всей его жизни. И компетентно доказал, что настало время безотлагательного глубинного реформирования педагогической системы страны в целом. Всем стало ясно, что педагогика Пирогова знаменует собой прогрессивное устремление и борьбу с косностью и отсталостью, за выживание и процветание страны и что в педагогику пришла личность с востребованными идеями. Система образования стала слепым орудием сословно-крепостнической политики правительства. Из школы изгонялась всякая живая мысль. Любовь к детям не только не поощрялась, но и преследовалась. Согласны ли мы видеть своих детей послушными исполнителями, не обученными думать, умеющими только поддакивать? Можем ли мы предотвратить деградацию отечественного образования? Нужна ли нам серьезная педагогическая наука? Эти и другие вопросы выплеснулись на дискуссионное пространство. Это архиважно для будущего страны. Учителя это поняли. В ходе полемики рельефно отмежевывались сторонники и оппоненты педагогических взглядов автора. У одних они вызвали восторг, у других – скепсис, кто-то упрекал в отторжении традиций. Творческие успехи и независимое поведение Н.И. Пирогова способствовали росту престижа педагогической науки и образования в глазах российского общества. Всю жизнь он генерировал научные знания, апробируя их собственноручно на своей педагогической ниве. Н.И. Пирогов открыл для себя и доказал другим, что будущее России – в развитии науки и образования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герцен А.И. Н.И. Пирогов // Колокол. – 1862. – 1 янв., л. 118. – С.983-988.
2. Добролюбов Н.А. О значении авторитета в воспитании: (Мысли по поводу «Вопросов жизни» г. Пирогова) // Избранные педагогические произведения. – М., 1952. – С.131-155.
3. Константинов Н.А., Медынский Е.Н., Шабаева М.Ф. История педагогики. – М.: Просвещение, 1982. – 447 с.
4. Пирогов Н.И. Письма к И.В. Бертенсону // Избранные педагогические сочинения. – М.: Педагогика, 1985. – С.429-442.
5. Пирогов Н.И. Вопросы жизни. Дневник старого врача // Собрание сочинений в восьми томах. – М.: Госиздатмедлит, 1962. – Т. 8. – С.69-352.
6. Пирогов Н.И. Севастопольские письма и воспоминания. – М., 1950. – 318 с.
7. Позодин С.Н. Иван Васильевич Лучицкий (1845-1918) // Новая и новейшая история. – 2000. – №6. – С.174-192.

8. Сонголов Г.И., Галеева О.П. Пироговские традиции формирования элементов профессиональной компетенции в процессе преподавания топографической анатомии и оперативной хирургии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 118. №3. – С.135-137.

9. Сонголов Г.И., Галеева О.П., Зайцев А.П. По велению сердца и зову чести. Пирогов и Крестовоздвиженская община сестер милосердия на Крымской войне // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 115. №8. – С.127-132.

10. Сонголов Г.И., Галеева О.П., Зайцев А.П. Н.И. Пирогов и великие женщины России // Альманах сестринского дела. – 2012. – Т. 5. №3-4. – С.3-13.

11. Ушинский К.Д. Педагогические сочинения Н.И. Пирогова // Педагогические сочинения. – В 2-х т.: Т. 1. – М., 1974. – С.160-215.

12. Чернышевский Н.Г. Заметки о журналах: Июль 1856 года. [О статье Н.И. Пирогова «Вопросы жизни», помещенной в «Морском сборнике»] // Полное собрание сочинений. – Т. III. – М., 1947. – С.684-689.

## REFERENCES

1. Gertsen A.I. N.I. Pirogov // Kolokol. – 1862. – 1 jan., l. 118. – P.983-988. (in Russian)

2. Dobroljubov N.A. On the importance of authority in education: (Thoughts on "Questions of Life", the Pirogov) // Selected pedagogical works. – Moscow, 1952. – P.131-155. (in Russian)

3. Konstantinov N.A., Medynskiy E.N., Shabaeva M.F. History of Education. – Moscow: Prosvetshenie, 1982. – 447 p. (in Russian)

4. Pirogov N.I. Letters to I.V. Bertenson // Selected pedagogical works. – Moscow: Prosvetshenie, 1985. – P.429-442. (in Russian)

5. Pirogov N.I. Questions of life. Diary of an Old Doctor // Collected works in eight volumes. – Moscow: Gosizdatmedlit, 1962. – Vol. 8. – P.69-352. (in Russian)

6. Pirogov N.I. Sebastopol letters and memories. – Moscow, 1950. – 318 p. (in Russian)

7. Pogodin S.N. Ivan Luchitsky (1845-1918) // Novaya i novejšaya istoria. – 2000. – №6. – P.174-192. (in Russian)

8. Songolov G.I., Galeeva O.P. Pirogov's traditions of elements

formation of the professional competence in the course of teaching topographical anatomy and operative surgery // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 118. №3. – P.135-137. (in Russian)

9. Songolov G.I., Galeeva O.P., Zaitsev A.P. Following the dictates of the heart and the call of honor: N.I. Pirogov and the sisters of mercy of the Krestovozdvizhenskaya Community at the Crimean war // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 115. №8. – P.127-132. (in Russian)

10. Songolov G.I., Galeeva O.P., Zaitsev A.P. N.I. Pirogov and great women Russia // Almanach sestriinskogo dela. – 2012. – Vol. 5. №3-4. – P.3-13. (in Russian)

11. Ushinskij K.D. Pedagogical works of N.I. Pirogov // Pedagogical writings. – In 2 volumes: Volume 1. – Moscow, 1974. – P.160-215. (in Russian)

12. Chernyshevsky N.G. Notes on magazines in July 1856. [About the article N.I. Pirogov "Life Matters" placed in the "Sea collection"] // Complete Works. – Vol. III. – Moscow, 1947. – P.684-689. (in Russian)

### Информация об авторах:

Сонголов Геннадий Игнатьевич – заведующий кафедрой, доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Галеева Ольга Павловна – доцент, к.м.н.; Юдин Андрей Андреевич – студент 5 курса лечебного факультета.

### Information About the Authors:

Songolov Gennady I. – Head of Department, Associate Professor, PhD, MD, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1; Galeeva Olga P. – Associate Professor, MD, PhD; Andrei Yudin – 5th year student of the medical faculty.

©ЯНОВСКИЙ Л.М. – 2013

УДК 37.012.6:613.6.01

## МЕДИКО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАБОТЫ ПО САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОМУ ВОСПИТАНИЮ НАСЕЛЕНИЯ

*Лев Михайлович Яновский*

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

**Резюме.** В работе приводятся основные составляющие медико-педагогической работы по санитарно-гигиеническому воспитанию населения. Важными элементами этих мероприятий являются воспитательная работа среди детей, среди слушателей различных курсов при их подготовке и переподготовке, а также при аттестации должностных лиц, связанных с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и воды. Все мероприятия разделяются на активные и пассивные виды. Приводятся основные принципы воспитательной работы.

**Ключевые слова:** население, санитарно-гигиеническое воспитание, виды, принципы.

## MEDICO-PEDAGOGICAL BASIS OF WORK ON SANITARY AND HYGIENIC EDUCATION OF THE POPULATION

*L.M. Yanovsky*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** In the present work, the main principles of medical and pedagogical work on sanitary and hygienic education of the population are discussed. Among the important elements of these actions are educational work among children, among listeners of various courses during their preparation and retraining, and also in certification of the officials engaged in production, storage, transportation and realization of foodstuff and water. All actions are divided into active and passive types. The basic principles of educational work are given.

**Key words:** population, sanitary and hygienic education, types, principles.

12 марта 1999 года Государственной думой принят закон о гигиеническом воспитании и обучении населения страны. В статье 36 этого закона говорится: «...гигиеническое вос-

питание и обучение граждан обязательны, направлены на повышение их санитарной культуры, профилактики заболеваний и распространение знаний о здоровом образе жизни.

Гигиеническое воспитание и обучение граждан осуществляется:

- в процессе воспитания и обучения в дошкольных и других образовательных учреждениях;
- при подготовке, переподготовке и повышении квалификации работников посредством включения в программы обучения разделов о гигиенических знаниях;
- при профессиональной гигиенической подготовке и аттестации должностных лиц и работников организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и воды, воспитанием и обучением детей, коммунальным и бытовым обслуживанием населения» [3].

Руководители всех подразделений управления, которые перечислены в этом законе, обязаны принимать меры, соответствующие планов реализации санитарного просвещения и обучения.

Разумеется, что объем программ обучения очень и очень большой, т.к. они должны освещать все аспекты профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний, вопросы питания, обеспечения водой, санитарно-гигиенические условия жилищ и территорий, зданий и сооружений, на различных производствах и в транспорте и т.д. В то же время руководители стоматологических организаций на местах следует настоятельно продвигать решение стоматологических проблем в разряд приоритетных и включать в программы санитарно-гигиенического просвещения и обучения населения вопросы по первичной профилактике стоматологических заболеваний, первенствующее значение отдавая здесь санитарному просвещению детей дошкольного и школьного возраста.

Санитарное просвещение у детей в дошкольных детских учреждениях (ДДУ) и школах представляет собой важнейший раздел профилактической деятельности по их гигиеническому воспитанию и обучению, по распространению и углублению санитарных знаний с целью сохранения и укрепления здоровья, приобретения высокой работоспособности и увеличения продолжительности жизни. Гигиеническое обучение и воспитание имеет цель – сформулировать знания по основным вопросам гигиены и здорового образа жизни, привить детям навыки и закрепить умения по гигиене. Общее санитарное воспитание детей включает изучение основ гигиены соответственно в дошкольной и школьной программах, внеклассную просветительскую работу, контроль за выполнением учащимися гигиенических требований, стимулирование инициативы в мероприятиях по освоению здорового образа жизни (ЗОЖ). В это же время необходимо проводить санитарное просвещение и родителей, и педагогов, направить деятельность всех обучающихся контингентов на создание в школах и дома условий, отвечающих выполнению гигиенических требований. Основной частью общей программы воспитания детей должны стать вопросы санитарного просвещения и гигиенического воспитания, входящие в разделы первичной профилактики стоматологических заболеваний. Лекции, беседы и школы здоровья с демонстрацией материалов, выпуск печатных материалов, стенных газет, фильмом – это основные формы санитарного просвещения детей и их родителей [4].

Произошли коренные изменения в стратегии здравоохранения и понятия о санитарно-гигиеническом воспитании базируются на профилактике заболеваний – это первичное звено, а укрепление здоровья – это второй уровень деятельности ответственных разделов и всего общества в целом. Соответственно формулировке ВОЗ под укреплением здоровья понимается «процесс, обеспечивающий индивидуальный и общественный контроль над детерминантами здоровья и его улучшение. Укрепление здоровья представляет собой своего рода посредническую стратегию взаимоотношения населения и окружающей его среды, сочетая индивидуальный выбор каждого человека и социальную ответственность за здоровье и создания условия для его улучшения у будущего поколения. Основными принципами укрепления здоровья считаются: убежденность лиц, принимающих решения, межсекторальное сотрудничество (сочетание ресурсов), ориентация на граждан, участие местного сообщества (не только для людей, но вместе с людьми)».

Одним из важнейших инструментов для достижения и укрепления здоровья является гигиеническое воспитание.

По определению Координационного центра профилактики неинфекционных заболеваний и факторов риска Минздрава России, гигиеническое воспитание и обучение – это система образования, включающая в себя комплексную просветительскую, обучающую и воспитательную деятельность, направленную на повышение информированности по вопросам здоровья и его охраны, на формирование общей гигиенической культуры, закрепление гигиенических навыков, создание мотивации для ведения здорового образа жизни как отдельных людей, та и общества в целом [2].

Основы гигиенического воспитания находятся в тесной связи с науками о человеке и обществе, т.е. с психологией и социологией. Поэтому всем медицинским работникам, которые должны информировать, просвещать и убеждать своих пациентов в необходимости привнесения изменений в свой образ жизни, следует освоить некоторые разделы из психологических и социологических наук. К сожалению, большая часть врачей поверхностно подходят к сложным вопросам санитарного просвещения и гигиенического воспитания. В то же время на проведение этой работы врачам ежемесячно выделяется время, которое входит в график его работы [2,3].

Пока что современная школа не обеспечивает всех необходимых условий, которые помогли бы ей стать местом формирования здоровья школьников. Ко времени окончания школы у 40% школьников выявляются хронические заболевания и плюс к этому – у 36% – морфофункциональные отклонения, 35% учащихся по состоянию здоровья имеют ограничения в выборе профессии. Такая ситуация свидетельствует о недоработках по гигиеническому обучению и воспитанию у детей и подростков умений, навыков здорового образа жизни, закреплению этих навыков и перевода их в привычки, в потребности и необходимости их выполнения, сознательного и ответственного отношения к сохранению здоровья [1].

Результаты исследований показывают, что более чем у половины школьников целесообразные элементарные гигиенические навыки не закреплены, такие как соблюдение режима дня, умение чередовать умственную и физическую нагрузку, регулярное и рациональное питание, двигательная активность, чередование времени сна и бодрствования, пребывание на свежем воздухе, навыки личной гигиены, включая уход за полостью рта [5].

Медико-педагогическое воспитание может быть эффективным, если оно сочетается и базируется на закономерностях связей между этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями болезни. Это означает, что наиболее эффективным способом по улучшению работы по гигиеническому обучению и воспитанию является привлечение к этой работе специально подготовленного персонала.

Гигиеническое воспитание базируется на трех основных принципах:

- на положительном общении;
- на мотивации и
- на обучении (получении основ медицинских знаний).

#### **1. Положительное общение.**

При установлении с пациентом положительного контакта и доверительных взаимоотношений индивидуально или на групповой основе, он может принять решение об изменении своих привычек. При этом целесообразно использование наглядных средств и бесед. Эффективность всех этих мероприятий снижается при увеличении контингента общения. Привитие гигиенических навыков ребенку, т.е. их закрепление в результате использования полученной информации о здоровом образе жизни, приобретение этого опыта за счет многократных повторений. Результатом всего этого будет обладание способностью совершать действия, направленные на сохранение, укрепление и восстановление уровня здоровья.

#### **2. Мотивация к развитию потребности в увеличении уровня здоровья.**

По определению Координационного центра профилактики неинфекционных заболеваний и факторов риска Минздрава России мотивация к развитию потребности у человека в увеличении уровня здоровья – это побуждение индивидуумов к действиям, работам, мероприятиям, направленным на укрепление, сохранение и восстановление здоровья, на профилактику заболеваний и других нарушений здоровья. Положительное отношение к собственному



здоровью проявляется в относительно устойчивых, стабильных установках на здоровый образ жизни, на изменение привычек, подрывающих здоровье, создание условий для достижения оптимального уровня здоровья. Такое отношение отражает целеустремленность, познавательность, эмоциональную и психологическую готовность к изменениям в образе жизни, направленным на оздоровление и восстановление здоровья. Позитивное отношение к здоровью является важнейшей составляющей для реализации целей профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Отношение к здоровью, оздоровлению необходимо рассматривать как этап формирования мотивации, желание к изменениям в поведении, изменениям привычек в направлении оздоровления. Отношение к здоровью измеряемо, его можно оценить с помощью статистических, экспертных и социологических методов исследования.

Относительно стоматологии: индивидуум будет мотивирован лишь тогда, когда он убежден, что у него может возникнуть кариес зубов, осложнения которого представляют серьезные проблемы, а лечение потребует значительных временных и материальных затрат. Для такого рода пациентов угрожающая перспектива потери даже одного зуба воспринимается крайне негативно. Однако, таких пациентов не так-то много. Благодаря пропаганде, рекламе, информации населения различными способами, в т.ч. и на TV о средствах гигиены полости рта от их производителей значительно увеличилось количество лиц, осознающих значимость использования средств гигиены полости рта в своей повседневной жизни. В то же время, случается и не редко, что понятие о значимости профилактических мероприятий не поддерживается практическими действиями отдельного индивида. Это свидетельствует о недостаточной мотивированности или об отсутствии условий их выполнения.

### 3. Обучение. Получение основ медицинских знаний

Теория познания, а также мировоззрение, убеждения, образ мыслей и условия улучшения стоматологического здоровья лежат в основе гигиенического воспитания населения. Разработки Н.С. Росс (1976) могут служить примером принципов обучения и познания:

- Познание – это опыт, которым обладает обучающийся, активированный обучающим. Человек забывает большую часть изученного и у него остается в памяти только то, что непосредственно к нему относится.

- Познание – это выявление индивидуального значения и обоснованности идеи. Человек быстрее всего принимает концепцию и идею, соответствующую его нуждам и проблемам.

- Познание (изменение поведения) является следствием накопленного опыта.

- Познание – процесс сотрудничества и оценки эффективности усвоения материала.

- Обучающий является наиболее содержательным источником познания.

- Познание является эмоциональным и интеллектуальным процессом, через который отражается общее состояние индивида. Оно максимально эффективно при гармонии мыслей и чувств.

- Процессы решения конкретных проблем и их познания

индивидуальны и уникальны. [6].

В центре внимания перечисленных принципов, в их основе находится обучаемый, но не содержание обучения и обучающий. Изменение привычек индивида, проходящего несколько уровней, является одной из задач познания.

Первым уровнем является восприятие необходимости изменений, т.е. одобрение индивида подчиниться внешним требованиям.

Для примера: школьники участвуют в программе освоения навыков гигиены полости рта, где проводится контролируемая чистка зубов. Если эта программа останавливается, то дети перестанут совершенствовать приемы ухода за полостью рта. Однако изменения поведения под действием процесса познания остаются наиболее стойкими и не прекращаются с течением длительного времени. В то же время процессы усвоения нового поведения могут ускоряться под влиянием:

- убеждения обучающихся быть активными в период обучения;

- помогать обучающемуся поддерживать инициативу личного видения изучаемого предмета;

- неукоснительно признавать право человека на ошибки;

- относиться терпимо к непониманию, поддерживать открытое самовыражение, нежели недоговоренность;

- признавать возможность конфронтации – воспринимать различные мнения; это явление позитивно, оно стимулирует познание.

Обучающий должен руководствоваться:

- без раздражительности принять различные объяснения в поведении обучающихся;

- поддерживать инициативу пациента самостоятельно оценивать гигиеническое состояние полости рта, не руководствуясь постоянно оценкой медицинского работника;

- освоение чистки межзубных промежутков флоссом эффективнее при демонстрации в полости рта пациента, а не на модели;

- помнить, что существуют и многие другие методы достижения стоматологического здоровья, помимо тех, которые преподает обучающий.

К настоящему времени выработаны определенные правила, базирующиеся на методологии медико-педагогического убеждения населения, направленного на профилактику заболеваний. Гигиеническое воспитание населения направлено на формирование навыков и привычек, которые должны быть осознаны человеком и признаны как необходимость их регулярного использования в качестве профилактических мероприятий от заболеваний или конкретных состояний, когда возникает риск их развития.

Существуют активные и пассивные формы гигиенического воспитания. Активные формы – это все виды непосредственного общения с населением. Пассивные формы – это печать в ее различных вариантах, фильмы и т.д. Темы и характер проведения гигиенического воспитания должны соответствовать возрасту и интеллектуальному состоянию человека. Использование пассивных форм обучения подкрепляется применением активных форм, что усиливает эффективность обучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алямовский В.В., Модестов А.А., Дубинина Л.М., Кан В.В. Гигиеническое воспитание и показатели интенсивности кариеса зубов у различных групп населения Красноярского края // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – №4. – С.58-61.
2. Вишневская Е.Л., Барсукова Н.К., Полесский В.А. Проблемы школьного здравоохранения: общеобразовательная школа как основное звено формирования здоровья подрастающего поколения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 1999. – №1. – С.121-125.
3. Гончаров А.В., Софьяникова Л.В., Кондакова С.Н. и др. Опыт организации работы по гигиеническому обучению и воспитанию населения // Санитарный врач. – 2012. – №9. – С.42-44.
4. Колесников С.И., Савченков М.Ф., Рукавишников В.С., Колесникова Л.И. Современные проблемы профилактической направленности здравоохранения // Бюллетень

Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №8. – С.23-25.

5. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 2006. – 416 с.

6. Розенфельд Л.Г., Москвичева М.Г. Медицинская активность населения, проживающего в сельской местности // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – №2. – С.8-11.

7. Савченков М.Ф., Соседова Л.М., Калягин А.Н., Тармаева И.Ю. Важнейшие вопросы сохранения здоровья и долголетия // Альманах сестринского дела. – 2011. – Т. 4. №1-2. – С.4-13.

8. Филиппов Е.С., Савченков М.Ф., Гомелля М.В. и др. Здоровье детей – стратегия национальной безопасности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т. 25. №2. – С.50-54.

9. Шалина Т.И., Васильева Л.С., Савченков М.Ф.,

Савватеева В.Г. Анализ общей заболеваемости детей и подростков по классам болезней в промышленных городах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 85.

№2. – С.66-68.

10. Ross H.S. Redefining the future of health education // Health Educ. – 1976. – №4. – P.5-6.

## REFERENCES

1. Aljamovskij V.V., Modestov A.A., Dubinina L.M., Kan V.V. Hygienic education and parameters of intensity of caries of teeth in various groups of population in Krasnoyarsk territory // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – 2007. – №4. – P.58-61. (in Russian)

2. Vishnevskaya E.L., Barsukov N.K., Polesskii V.A. School Health Problems: Secondary school as the main link formation of health of the younger generation // Profilaktika zabozevanij i ukreplenie zdorovia. – 1999. – №1. – P.121-125. (in Russian)

3. Goncharov A.V., Sofyanikova L.V., Kondakova S.N., et al. Experience of organization of hygienic training and education of the population // Sanitarnij vrach. – 2012. – №9. – P.42-44. (in Russian)

4. Kolesnikov S.I., Savchenkov M.F., Rukavishnikov V.S., Kolesnikova L.I. Topical problems of preventive medicine in public health service // Bulletin' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN. – 2005. – №8. – P.23-25. (in Russian)

5. Leont'ev V.K., Pakhomov G.N. Prevention of dental diseases. – Moscow, 2006. – 416 p. (in Russian)

6. Rosenfeld L.G., Moskvitcheva M.G. The medical activity of population resident in rural area // Problemy sotsialnoj gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. – 2009. – №2. – P.8-11. (in Russian)

7. Savchenkov M.F., Sosedova L.M., Kalyagin A.N., Tarmaeva I.Y. Critical issues in the preservation of health and longevity // Almanach sestrinskogo dela. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.4-13. (in Russian)

8. Filippov E.S., Savchenkov M.F., Gomellja M.V., et al. The health of children is strategy of national security // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2001. – T. 25. №2. – P.50-54. (in Russian)

9. Shalina T.I., Vasilyeva L.S., Savchenkov M.F., Savvateeva V.G. The analysis of general diseases in children and adolescents of the industrial cities // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 85. №2. – P.66-68. (in Russian)

10. Ross H.S. Redefining the future of health education // Health Educ. – 1976. – №4. – P.5-6.

## Информация об авторе:

Яновский Лев Михайлович – профессор кафедры стоматологии детского возраста, д.м.н., 664007, г. Иркутск, а/я 46.

## Information About the Author:

Yanovsky Lev – Professor of pediatric dentistry, PhD, MD, 664007, Russia, Irkutsk, post box 46.

# АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© КОЛЯДО Е.В., ЛАЗАРЕВ В.С., ПЕРФИЛЬЕВ А.А. – 2013  
УДК 614.251.2: 347.77.043(046)

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Елена Владимировна Колядо<sup>1</sup>, Виталий Сергеевич Лазарев<sup>2</sup>, Алексей Анатольевич Перфильев<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков; <sup>2</sup>Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, Барнаул, начальник – И.В. Долгова)

**Резюме.** Цель исследования: изучить структуру и особенности действующих нормативно-правовых актов в сфере лицензирования медицинской деятельности, провести их аналитический обзор с целью выявления имеющихся противоречий в законодательстве. Проведенный анализ структуры действующих федеральных нормативно-правовых актов в разделе лицензирования медицинской деятельности, выявил имеющиеся несоответствия и противоречия, которые необходимо устранять в оперативном порядке. Надлежащее нормативно-правовое регулирование любого направления работ – это основа качественной и профессиональной деятельности государственных структур, осуществляющих предоставление государственных услуг, а также физических и юридических лиц, осуществляющих медицинскую деятельность.

**Ключевые слова:** нормативно-правовое регулирование, лицензирование медицинской деятельности, государственные услуги.

## SUBSTANTIATION OF THE NECESSITY OF PERFECTION OF NORMATIVE-LEGAL REGULATION OF LICENSING OF MEDICAL ACTIVITYE.

E.V. Kolyado<sup>1</sup>, V.S. Lazarev<sup>2</sup>, A.A. Perfilyev<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Research Institute for General Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk; <sup>2</sup>Central Administration of the Altai Territory for Public Health and Pharmaceutical Activities, Barnaul, Russia)

**Summary.** Objective: To study the structure and the specifics of the applicable regulations in relation to the licensing of the medical activities; to do an analytical review to identify the existing antinomies. The analysis of the structure of the applicable

federal regulations in relation to the licensing of the medical activities has identified the existing non-correspondences and antinomies which shall be promptly recovered. The proper regulation of any type of activity is a framework for quality and qualified rendering of the government services by the government institutions, the physical persons and the legal bodies engaged in the medical activities.

**Key words:** statutory regulations, licensing of the medical activities, government services.

В 2011-2012 гг. произошли существенные изменения законодательства в сфере охраны здоровья граждан РФ в целом, и в разделе лицензирования, в частности. Так, с 03.11.2011 г. вступил в силу новый Федеральный закон РФ от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [1] (далее – Закон), а с 01.05.2012 г. новое постановление Правительства РФ от 16.04.2012 г. №291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)» [2] (далее – Положение). В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2010 г. №210-ФЗ «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг» [3] деятельность лицензирующих органов является государственными услугами.

Надлежащее нормативно-правовое регулирование любого направления работ – это основа качественной, современной и профессиональной деятельности как государственных структур, осуществляющих предоставление государственных и муниципальных услуг, так и конкретных физических и юридических лиц (соискателей лицензий, лицензиатов), осуществляющих медицинскую деятельность. Имеющиеся несовершенства, противоречия и отсутствие необходимых нормативно-правовых актов по вопросам лицензирования медицинской деятельности, приводят к правовой неопределенности, которая может квалифицироваться как некачественное предоставление государственных услуг по отношению к лицензирующим органам и как нарушения лицензионных требований при проверках надзорными органами по отношению к лицензиатам. Вместе с тем, частая актуализация федеральных нормативно-правовых актов и введение новых норм и требований, не предусматривающих определенного временного периода для возможности реализации этих норм и требований на практике, требующих существенных финансовых вложений, приводят к конфликтным ситуациям между лицензирующими органами, соискателями лицензий, лицензиатами. Причем, даже значительные формальные несоответствия, выявляемые органами Прокуратуры при осуществлении прокурорского надзора и другими надзорными органами, трактуется как осуществление органами исполнительной власти субъектов РФ переданных полномочий по лицензированию медицинской деятельности с нарушениями. В свою очередь, со стороны лицензиатов требования, предъявляемые при лицензировании медицинской деятельности и при осуществлении лицензионного контроля, часто рассматриваются как избыточные, создающие административные барьеры и препятствия бизнесу. Таким образом, наличие нормативно-правовых актов, которые учитывают особенности медицинской деятельности, не имеют противоречий и несоответствий одним документам другим, является основой предоставления качественных государственных услуг.

В связи с выходом новых нормативно-правовых актов по разделу лицензирования, существенные изменения произошли в понятийном аппарате лицензирования (статья 3 Закона), порядке организации и осуществления лицензионного контроля (статья 19 Закона), порядке и основаниях переоформления лицензий (статья 18, 22 Закона), лицензионных требованиях (пункты 4, 5 Положения). Кардинальным нововведением можно считать срок действия лицензии (статья 9 Закона) – лицензия действует бессрочно. Кроме того, предусмотрен особый порядок действия ранее выданных лицензий (статья 22 Закона). Установлен иной порядок приостановления, возобновления, прекращения действия и аннулирования лицензии (статья 20 Закона).

При рассмотрении подпункта «а» пункта 1 части 1 статьи 15 Федерального закона РФ от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» [4] (далее – Основы), установившего исчерпывающий перечень организаций, полномочия по которым в разделе лицензирования

медицинской деятельности с 1 января 2013 года переданы для осуществления органам государственной власти субъектов РФ, возникает вопрос о появлении в подпункте «б» пункта 2 Положения о лицензировании медицинской деятельности «иных организаций», полномочия по лицензированию которых в субъектах РФ, по версии Положения, так же возникают с 1 января 2013 г. Однако, следует помнить, что пункт 3 статьи 3 Основ установил, что в случае несоответствия норм об охране здоровья, содержащихся в других федеральных законах, иных нормативных правовых актах РФ, законах и иных нормативных правовых актах субъектов РФ, нормам Основ, применяются нормы именно Основ. Пункт 11 статьи 2 Основ дает предельно четкое определение понятия медицинской организации, а именно, это юридическое лицо независимо от организационно-правовой формы, осуществляющее в качестве основного (уставного) вида деятельности медицинскую деятельность на основании лицензии, выданной в порядке, установленном законодательством РФ. Кроме того, к медицинским организациям приравниваются индивидуальные предприниматели, осуществляющие медицинскую деятельность. Фраза, указывающая, что к медицинским организациям так же приравниваются «иные организации» отсутствует. Ссылка на то, что положения Основ, регулирующие деятельность медицинских организаций, распространяются на иные юридические лица, независимо от организационно-правовой формы, осуществляющие наряду с основной (уставной) деятельностью медицинскую деятельность, и применяется к таким организациям в части, касающейся медицинской деятельности (часть 11 статьи 2 Основ), является малоубедительной, т.к. речь идет не о регулировании деятельности «иных организаций», а об отнесении (приравнивании) «иных организаций» к медицинским, что, на наш взгляд, не сделано. Таким образом, противоречия нормативно-правовых актов федерального уровня, могут стать основанием для рассмотрения вопроса о правомерности выдачи лицензий на медицинскую деятельность «иным организациям» лицензирующими органами субъектов РФ. Во избежание подобных прецедентов, считаем необходимым конкретизировать рассмотренные нормы.

В соответствии с пунктом 2 части 1 статьи 5 Федерального закона РФ от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» принятие нормативно-правовых актов по вопросам лицензирования относится к полномочиям Правительства РФ.

Согласно части 2 статьи 12 Федерального закона РФ от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» исчерпывающие перечни выполняемых работ (услуг), составляющих лицензируемый вид деятельности, устанавливаются Положениями о лицензировании конкретных видов деятельности. Приложение к Положению о лицензировании утвердило новый Перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность. Новое Положение о лицензировании медицинской деятельности, утвержденное постановлением Правительства РФ от 16.04.2012 г. №291, с новым Перечнем работ (услуг) вступило в силу 1 мая 2012 г., причем в нем появилось 23 новых вида работ (услуг), отнесенных к медицинской деятельности и произошло редакционное изменение наименований еще 16 видов работ (услуг).

Однако в соответствии с пунктом 3 нового Положения о лицензировании медицинской деятельности, требования к организации и выполнению работ (услуг) в целях лицензирования устанавливаются Минздравом России. Формулировка пункта 3 Положения о лицензировании медицинской деятельности ясно говорит о том, что Минздрав России устанавливает в целях лицензирования именно требования к организации и выполнению работ (услуг). Требования – это набор критериев, условий и правил, при соответствии которым, может быть принято положительное решение о предоставлении (переоформлении) лицензии на конкретные работы (услуги). В соответствии с пунктом 2 части 3 и частями 1-2 статьи 37 Основ, медицинская помощь организуется и



оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а так же на основе стандартов медицинской помощи; правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача) утверждаются порядками оказания медицинской помощи по профилям; порядки оказания медицинской помощи и стандарты утверждаются Минздравом России.

Однако с 26.05.2013 г. вступил в силу приказ Минздрава России от 11.03.2013 г. №121н «Об утверждении Требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях» [5]. Приложения к лицензиям оформляются лицензирующими органами в соответствии именно с ним, что противоречит нормам действующего законодательства. Данный приказ не содержит в себе никаких необходимых требований к организации деятельности (требования и правила организации деятельности содержатся в профильных порядках), а представляет собой обычный Перечень работ (услуг), который уже утвержден постановлением Правительства РФ №291, названный Требованиями и содержащий самостоятельно разнесенные Минздравом России работы (услуги) по рубрикам (согласно классификации видов медицинской помощи в части 2 статьи 32 Основ). Поскольку принятие нормативно-правовых актов по вопросам лицензирования относится к полномочиям Правительства РФ, то приказ Минздрава России №121н нормативно-правовым актом являться не может и противоречит части 2 статьи 5 Федерального закона от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».

В соответствии с пунктами 4-5 Положения о лицензировании медицинской деятельности впервые предельно четко разделены лицензионные требования, предъявляемые к соискателю лицензии и к лицензиату. Требования к лицензиату предъявляются больше, поскольку лицензионному контролю подлежат уже осуществляемая деятельность, рассматриваются непосредственные результаты этой деятельности и то, как соблюдаются действующие лицензионные требования в ее процессе. Появились и новые лицензионные требования, которые ранее никогда не предъявлялись. Например, одним из новых лицензионных требований согласно подпункту «в» пункта 4 Положения о лицензировании, является наличие у руководителя и заместителей руководителя медицинской организации, ответственных за осуществление медицинской деятельности, а так же у руководителя структурного подразделения иной организации, ответственного за осуществление медицинской деятельности, кроме традиционной подготовки, дополнительной подготовки и документа в виде профессионального образования и сертификата специалиста по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье». Большинство представителей частной системы здравоохранения данное лицензионное требование рассматривается как избыточное и создающее административные барьеры бизнесу. Кроме того, Положение о лицензировании от 16.04.2012 г. №291, было официально опубликовано 23.04.2012 г., соответственно, вступило в силу 01.05.2012 г., т.е. от момента утверждения Положения до его вступления в силу прошло 19 календарных дней. Реализовать на практике требования новых норм Положения о лицензировании, без наличия определенного временного периода было невозможно, т.к. для прохождения первичной специализации по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье» необходимо 3,5 месяца. Данное нововведение повлекло массовые фактические нарушения лицензионных требований, в основном, в системе частного здравоохранения и, как следствие, конфликтные ситуации при осуществлении лицензионного контроля.

Требование по наличию стажа работы по специальности

не менее 5 лет, которое было установлено подпунктом «г» пункта 4 Положения о лицензировании для руководителей, заместителей руководителя, руководителей структурных подразделений (заведующих отделениями), так же автоматически перевело многих лицензиатов в раздел нарушающих лицензионные требования, поскольку у значительного числа лиц, к которым такое требование предъявили, нет необходимого стажа работы. В условиях тотального кадрового дефицита в сфере здравоохранения, данное лицензионное требование будет только способствовать усугублению этого дефицита.

Требование по наличию и соблюдению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, которое установлено подпунктом «и» пункта 4 и подпунктом «б» пункта 5 Положения о лицензировании, вызывает массу вопросов как у лицензирующих органов, так и у соискателей лицензии и лицензиатов. В соответствии со статьей 90 Федерального закона РФ от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения осуществляется внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности в порядке, установленном руководителями указанных организаций. Единый подход и требования к организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности отсутствуют, что не способствует объективной оценке при проведении лицензионного контроля. И если для подведомственных органов исполнительной власти субъектов РФ организаций, порядок внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности может быть установлен непосредственным учредителем, то в отношении организаций частной системы здравоохранения органы исполнительной власти субъектов РФ установить такой порядок не могут, т.к. это может быть квалифицировано как нарушение норм Федерального закона от 27.07.2006 № 135-ФЗ «О защите конкуренции» [6].

Одним из лицензионных требований, согласно подпункту «в» пункта 5 Положения о лицензировании, предъявляемым к лицензиатам, является соблюдение установленного порядка предоставления платных медицинских услуг, соответственно, этот раздел подлежит проверке лицензирующими органами при осуществлении лицензионного контроля. Однако, согласно пункту 33 постановления Правительства РФ от 04.10.2012 г. №1006 «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг» [7] контроль за соблюдением Правил осуществляет Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). В настоящее время контроль за соблюдением Правил предоставления платных медицинских услуг осуществляют минимум три государственные структуры: Роспотребнадзор, Росздравнадзор и лицензирующие органы субъектов РФ в рамках переданных полномочий. Но в соответствии с пунктом 5 статьи 3 Федерального закона от 26.12.2008 г. №294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» [8] в отношении одного юридического лица или одного индивидуального предпринимателя недопустимо проведение проверок исполнения одних и тех же обязательных требований несколькими органами государственного контроля (надзора). Таким образом, по данному разделу необходимо исключить дублирующие контрольно-надзорные полномочия.

Новым лицензионным требованием, согласно подпункту «а» пункта 5 Положения о лицензировании, является соблюдение порядков оказания медицинской помощи. Данное требование так же основано на нормативной части 1 статьи 37 Основ. Однако, в стандартах оснащения, содержащихся в Порядках, в ряде случаев включено дорогостоящее медицинское оборудование, в большинстве своем, отсутствующее в медицинских и иных организациях и применяемое крайне редко. Тем не менее, почти во всех порядках и иных документах отсутствует норма, позволяющая предоставлять конкретную услугу с применением дорогостоящего оборудования по договору с другой медицинской организацией.

Пунктом 6 Положения о лицензировании установлен исчерпывающий перечень нарушений лицензионных требований, повлекших за собой определенные последствия, которые квалифицируются как грубые нарушения. Однако,

лицензирующим органам сложно доказать факт наличия причинно-следственной связи между нарушениями лицензиатом лицензионных требований и возникновением последствий, установленных частью 11 статьи 19 Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности», а это возлагается именно на лицензирующий орган. Таким образом, вопросы реализации данной нормы требуют уточнения.

В настоящее время у должностных лиц лицензирующих органов отсутствуют полномочия по составлению протоколов об административных правонарушениях за неисполнение в установленный срок предписания об устранении нарушений лицензионных требований, на основании части 1 статьи 19.5. Кодекса РФ об административных правонарушениях, поскольку в части 6 статьи 28.3. Кодекса таковые полномочия отсутствуют. Таким образом, для реализации полномочий лицензирующих органов в полном объеме необходимо внесение изменений в Кодекс РФ об административных правонарушениях.

В связи с очередным перераспределением полномочий по лицензированию медицинской деятельности с 01.01.2013 г., в лицензирующем органе субъекта РФ (Алтайском крае) коли-

чество обслуживаемых юридических лиц увеличилось более чем на 200 единиц. Вместе с тем, в соответствии с методикой распределения субвенций, утвержденной постановлением Правительства РФ от 06.04.2009 г. №302, фактически размер федеральных субвенций на осуществление переданных с 01.01.2013 г. полномочий не увеличен. Кроме того, в структуру этих субвенций не включены расходы на повышение квалификации сотрудников лицензирующих органов, в связи с чем, прохождение своевременного повышения квалификации за счет субвенций невозможно и может быть квалифицировано как нецелевое использование федеральных бюджетных средств.

Таким образом, проведенный анализ норм действующего федерального законодательства в разделе лицензирования медицинской деятельности, выявил имеющиеся несоответствия и противоречия, которые необходимо устранять в оперативном порядке. Надлежащее нормативно-правовое регулирование любого направления работ – это основа качественной и профессиональной деятельности государственных структур, осуществляющих предоставление государственных услуг, а также физических и юридических лиц, осуществляющих медицинскую деятельность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон Российской Федерации от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».
2. Постановление Правительства РФ от 16.04.2012 г. №291 «О лицензировании медицинской деятельности».
3. Федеральный закон Российской Федерации от 27.07.2010 г. №210-ФЗ «Об организации предоставления государственных и муниципальных услуг».
4. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».
5. Приказ Минздрава России от 11.03.2013 г. №121н «Об утверждении Требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), палли-

- тивной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях».
6. Федеральный закон Российской Федерации от 26.07.2006 г. №135-ФЗ «О защите конкуренции».
7. Постановление Правительства РФ от 04.10.2012 г. №1006 «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг».
8. Федеральный закон Российской Федерации от 26.12.2008 г. №294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля».

## REFERENCES

1. Federal Law of the Russian Federation dated 04.05.2011 № 99-FZ «On licensing certain types of activities.» (in Russian)
2. Government Decree of the Russian Federation dated 16.04.2012 № 291 «On licensing of medical practice.» (in Russian)
3. Federal Law of the Russian Federation dated 27.07.2010 № 210-FZ «On the organization of public and municipal services.» (in Russian)
4. Federal Law of the Russian Federation dated 21.11.2011 № 323-FZ «On the basis of health protection in the Russian Federation.» (in Russian)
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11.03.2013 № 121n «On Approval of the Requirements for the organization and execution of works (services) in the provision of primary health care, specialized (including high-

- tech), emergency (including emergency specialist), palliative care , providing medical care for spa treatment, during medical examinations, medical examinations, medical examinations and anti-epidemic (preventive) measures in the provision of medical care in transplantation (transplantation) bodies and (or) tissues and blood circulation (or) its components for medical purposes» (in Russian)
6. Federal Law of the Russian Federation dated 26.07.2006 № 135-FZ «On Protection of Competition» (in Russian)
7. Government Decree of the Russian Federation dated 04.10.2012, № 1006 «On approval of the medical organizations providing paid medical services.» (in Russian)
8. Federal Law of the Russian Federation dated 26.12.2008 № 294-FZ «On protection of legal entities and individual entrepreneurs in the implementation of state control (supervision) and municipal control.» (in Russian)

### Информация об авторах:

Колядо Елена Владимировна – научный сотрудник, к.м.н., доцент, 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, e-mail: burolicmed@inbox.ru; Лазарев Виталий Сергеевич – начальник отдела, 656099, г. Барнаул, пр. Красноармейский, 95-а, тел. (3852) 623341; Перфильев Алексей Анатольевич – главный специалист, к.м.н.

### Information About the Authors:

Kolyado Elena – Researcher, Ph.D., associate professor, 656024, Barnaul, ul. Lyapidevsky 1, e-mail: burolicmed@inbox.ru; Lazarev Vitaly – Head, 656099, Barnaul, etc. Krasnoarmeysky 95, tel. (3852) 623341; Perfil'ev Alexey - Chief Specialist, MD

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В. – 2013

УДК: 615.8

### ЮБИЛЕЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Юрий Васильевич Зобнин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов)

**Резюме.** Представлена информация о Второй научно-практической конференции Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием, проходившей в г. Екатеринбург 19-20 сентября 2013 г. Освещено современное состояние токсикологической службы в Свердловской области, эпидемиология острых отравлений в Уральском федеральном округе и в других регионах России.

**Ключевые слова:** конференция, информация, острые отравления, эпидемиология, организация специализированной помощи.

### ANNIVERSARY OF TOXICOLOGICAL SERVICE OF SVERDLOVSK REGION

Yu. V. Zobnin

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

**Summary.** The information on the Second Scientific Conference of the Urals Federal District in clinical toxicology with international participation, held in Yekaterinburg-city on 19-20 September 2013 is presented. The present state of toxicological services in the Sverdlovsk region, the epidemiology of acute poisoning in the Ural Federal District and other regions of Russia have been reported.

**Key words:** conference information, acute toxicity, epidemiology, organization of specialized care.

В Екатеринбурге, 19-20 сентября состоялась Вторая научно-практическая конференция Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием «Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями», посвященная 40-летию организации службы по лечению острых отравлений Свердловской области и 25-летию юбилею Свердловского областного центра острых отравлений.

По давно сложившейся традиции, конференция собралась токсикологов не только Уральского федерального округа, но и всей России, а также коллег из Эстонии и Казахстана. На сегодняшний день, Свердловская область обладает, самой совершенной в Российской Федерации службой оказания специализированной медицинской помощи больным с острыми отравлениями. Начинаясь в 1967 г. с создания токсикологических бригад скорой медицинской помощи, затем в мае 1973 г. – Свердловского центра по лечению острых отравлений на базе городской клинической больницы скорой медицинской помощи, продолжившаяся открытием в сентябре 1988 г. в структуре областной наркологической больницы объединения «Психиатрия» отделения для лечения заболеваний, связанных с зависимостью, реорганизованного в Областной центр по лечению острых отравлений. В течение 1991-1992 гг. в составе многопрофильных больниц были организованы межрайонные токсикологические центры в городах, Краснотурьинске, Первоуральске, а в 1997 г. – в Каменск-Уральском. В 2001 г. токсикологическое отделение было организовано в г. Н. Тагил. В Свердловской области впервые создана система токсикологического мониторинга, позволяющая регистрировать каждый случай острого отравления и принимать профилактические меры. В области создана многоуровневая система стандартизации токсикологической службы. Опыт развития токсикологической медицинской службы в Свердловской области получил отражение при разработке приказа МЗ РФ от 08.01.2002 № 9 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ». Создание такой службы привело не только к повышению качества медицинской помощи непростой категории больных, но и способствовало созданию целой научной школы, что подтверждено соответствующим сертификатом № 00740, выданным в 2013 г.

В 1995 г. в Уральской государственной медицинской ака-

демии была организована кафедра профессиональных болезней и токсикологии, реорганизованная в 2009 г. в кафедру токсикологии. На кафедре подготовлено около трех тысяч курсантов не только для Свердловской области, но и для Иркутской, Челябинской, Новосибирской, Оренбургской, Тюменской и других областей России. Сотрудниками кафедры, аспирантами, соискателями разработаны и внедрены в клиническую практику инновационные технологии, успешно защищены 6 докторских и 22 кандидатских диссертации, издано 32 монографии, опубликовано более 600 научных трудов.

Основателем Уральской школы клинической токсикологии является главный токсиколог УФО, заведующий кафедрой токсикологии Уральского государственного медицинского университета, научный руководитель областного центра по лечению острых отравлений, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Валентин Геннадьевич Сенцов.

В.Г. Сенцов и доктор медицинских наук, профессор кафедры токсикологии УГМУ, заведующий отделением № 13 Областного центра по лечению острых отравлений К.М. Брусин стали авторами главы «Токсикологическая кардиология» в вышедшем из печати в 2012 г. Национальном руководстве «Медицинская токсикология».

Участников конференции приветствовали: советник Департамента по социальной политике аппарата полномочного представителя Президента РФ по УФО Л.И. Кузьмина, Представитель МЗ РФ в УФО, ректор Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., професор С.М. Кутепов, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственной премии СССР и Правительства РФ, руководитель научного отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, заведующий кафедрой клинической токсикологии РМАПО, академик РАМН, д.м.н., профессор Е.А. Лужников, главный внештатный токсиколог МЗ РФ, директор Научно-практического токсикологического центра ФМБА России, доцент Ю.Н. Остапенко, директор Института токсикологии ФМБА России, д.м.н. Е.Ю. Бонитенко и др.

Среди большого количества прозвучавших докладов, посвященных различным аспектам организации токсикологической службы (В.Г. Сенцов Екатеринбург; Ю.Н. Остапенко, Москва), эпидемиологии (Б.Б. Яцинюк, Ханты-Мансийск), клиники, диагностики и лечения острых отравлений (Г.Н. Суходолова, Москва; Г.А. Ливанов, Санкт-Петербург; С.Е.



Хорошилов, Москва; R. Paasma, Пярну, Эстония), в том числе проблемам экспериментальной токсикологии (Е.Ю. Бонитенко, Н.В. Лапина, Санкт-Петербург) особенно тревожно прозвучали сведения о неуклонном росте в различных регионах России числа острых отравлений, так называемыми «дизайнерскими» и синтетическими наркотиками.

Так, по данным В.Г. Сенцова и доцента Б.Б. Яцинюка, главного специалиста-эксперта по токсикологии ДЗ ХМАО-Югры, заведующего курсом реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины Ханты-Мансийской государственной медицинской академии» в Свердловской области в 2008-2012 гг. число отравлений наркотиками и психодислептиками увеличилось на 31,3%.

В докладе С.А. Васильева и соавт. (Санкт-Петербург) «Особенности клинического течения и интенсивная терапия острых отравлений синтетическими опиатными наркотиками (опиоидами)» указывается на десятикратное с 2010 г. увеличение числа острых отравлений метадонем, летальность при которых превышает таковую при отравлениях героином (2,65% и 1,75% соответственно).

Отравления 3,4-метилдиоксиэпидуралероном (MDPV) и психостимуляторами только за период с января по август 2013 г. составили 11% и 16% в этиологической структуре острых отравлений Екатеринбургского токсикологического центра (О.Ю. Волков и соавт.). Число случаев обнаружения MDPV в биологических средах трупов, по сравнению с 2011 г. увеличилось в 11 раз, а декстрометорфана – в 3 раза по данным судебно-химических исследований Свердловского областного бюро судебно-медицинской экспертизы (Т.В. Макаренко). Уникальному опыту взаимодействия клинических токсикологов с судебно-медицинскими экспертами при установлении диагноза «отравление» были посвящены доклады С.Л. Соколовой, О.Б. Долговой (Екатеринбург).

Изменения в структуре и тактике лечения острых отравлений кардиотропными лекарственными средствами представлены в докладе К.М. Брусина (Екатеринбург). Отмечено увеличение доли отравлений бета-блокаторами, блокаторами Са-каналов, ингибиторов АПФ, по сравнению с отравле-

ниями клофелином, сердечными гликозидами, трициклическими антидепрессантами. Указывается на эффективность применения для лечения этих отравлений высоких доз инсулина/глюкозы, жировых эмульсий и новых кардиотоников (левосимендан и др.).

Член бюро Европейской ассоциации токсикологических центров и клинических центров (ЕАРССТ) R. Paasma (Пярну, Эстония) рассказал о пятидесятилетней деятельности ЕАРССТ и о подготовке к юбилейному конгрессу в Брюсселе.

Уникальным опытом профилактики отравлений поделилась директор Эстонского информационного токсикологического центра M. Oder (Таллинн, Эстония). Деятельность Центра способствовала сокращению случаев отравлений, использованию адекватных мер первой помощи на месте отравления, улучшению качества помощи в результате образования медицинских работников по вопросам лечения и профилактики отравлений.

К.М. Брусин (Екатеринбург) проанализировал деятельность сайта www.toxrus.ru русскоязычного токсикологического сообщества, как средство объединения токсикологов, говорящих на русском языке, и пригласил коллег активнее участвовать в работе сайта.

Проблемам преподавания клинической токсикологии в рамках реализации требований ФГОС-3 был посвящен доклад Г.А. Биктимировой (Уфа). Опыт подготовки врача-токсиколога в Уральском государственном медицинском университете поделилась доцент О.В. Новикова (Екатеринбург). Кафедра токсикологии УГМУ проводит обучение студентов 4 и 5 курсов по разделу «Токсикология и медицинская защита», последипломное обучение врачей в клинической ординатуре, аспирантуре, на циклах профессиональной переподготовки и тематического усовершенствования.

Воздание заслуженных почестей уральским токсикологам, в связи с солидными юбилеями, не омрачила даже озабоченность ситуацией с отравлениями новыми наркотиками, ведь будни и редкие праздники – это неразрывные части повседневного служения врачей-токсикологов.

#### Информация об авторе:

Зобнин Юрий Васильевич — доцент кафедры, к.м.н., председатель Правления Иркутского отделения МРБО «Ассоциация клинических токсикологов», 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: zobnine@mail.ru

#### Information About the Author:

Zobnin Yuri – Associate Professor, MD, PhD, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: zobnin@mail.ru

## РЕЦЕНЗИИ

© КАЛЯГИН А.Н. – 2013  
УДК: 614.2

### РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Н.Ф. КНЯЗЮК, И.С. КИЦУЛ «МЕТОДОЛОГИЯ ПОСТРОЕНИЯ ИНТЕГРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ» (М.: МЕНЕДЖЕР ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, 2013)

*Алексей Николаевич Калягин, Юрий Аркадьевич Горяев*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Представлена рецензия на монографию Н.Ф. Князюк, И.С. Кицул «Методология построения интегрированной системы менеджмента медицинских организаций» (М.: Менеджер здравоохранения, 2013). Подчеркивается её значимость для современного этапа развития здравоохранения в России.

**Ключевые слова:** рецензия, монография, система менеджмента медицинских организаций.

### REVIEW OF THE MONOGRAPH N.F. KNYAZYUK, I.S. KITSUL «METHODOLOGY FOR BUILDING AN INTEGRATED MANAGEMENT SYSTEM OF MEDICAL ORGANIZATIONS» (MOSCOW: MENEDGER ZDRAVOOKHRANENIA, 2013)

*Alexey N. Kaliagin, Yu. A. Gorjaev*  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Presented a review of the monograph N.F. Knyazyuk, I.S. Kitsul "Methodology of the integrated management system of medical institutions" (Moscow: Menedger zdравookhraneniya, 2013). Emphasizes its importance for the modern development of public health in Russia.

**Key words:** review, monograph, management system of medical organizations.

Современная медицинская организация представляет собой живой и развивающийся организм, важнейшим двигателем которой является интегрированная со всеми функциональными единицами и очень динамичная система управления.

В рамках актуальных направлений развития российской экономики, а также нормативно-правовой базы, государственных и муниципальных медицинских организаций, сложившиеся ещё в рамках советского и постсоветского здравоохранения, основанного на принципах бесплатности медицинской помощи и её полного бюджетного обеспечения, безусловно, проигрывают. Возникающие проигрыши больно бьют по финансовому обеспечению медицинской организации: возникает задолженность перед поставщиками медикаментов и изделий медицинского назначения, происходят невыплаты заработной платы сотрудникам, снижался её уровень по сравнению с другими медицинскими организациями, что влечёт увольнение квалифицированных работников и снижение качества медицинской помощи. Иначе говоря, нарушался главный принцип здравоохранения любой страны – сохранение и укрепление состояния здоровья населения.

В этой связи реальным выходом из ситуации для медицинской организации является создание интегрированной системы менеджмента, представляющей собой единый упорядоченный механизм управления всеми процессами медицинской организации, направленный на достижение наилучшего качества медицинской помощи. Основой такого подхода должна стать методология менеджмента качества, изложенная в принятых на сегодня международных стандартах серии ISO 9000 (The International Organization for Standardization) и принципов всеобщего управления качеством (Total Quality Management).

Монография Н.Ф. Князюк и И.С. Кицул «Методология построения интегрированной системы менеджмента медицинских организаций» представляет собой полноценное руководство, которое отражает современные тенденции в создании и построении системы менеджмента медицинской организации. Она является не только хорошим анализом литературы по данному вопросу, но и результатом многолетнего практического опыта по созданию, внедрению и развитию системы менеджмента в Иркутском областном клиническом консультативно-диагностическом центре.

Структура монографии построена очень логично. Авторы знакомят читателя с историей формирования понятия «качество» в менеджменте и социальной сфере, принципами и подходами к менеджменту качества, которые были заложены «гуру качества» Ф. Тейлором, Г. Файоном, В. Шухартом, А. Файгенбаумом, Э. Демингом, И. Джураном, К. Исикава и др. Далее рассматривают деятельность международных организаций в области качества, подходы к стандартизации, существующие в мире и в России.

Позднее представлены очень важные главы, посвящённые разработке и внедрению системы менеджмента качества

в организации. Особо стоит подчеркнуть, что авторами рассматривается сам процесс управления проектом разработки и внедрения системы менеджмента качества, т.к. в ряде случаев он может стать трудно контролируемым. Энтузиасты любой организации легко могут потерять контроль над процессом и привести к появлению ненужных структур и механизмов, которые будут тормозить систему в целом, не повышая её устойчивость и эффективность, а, наоборот, делая неповоротливой. Дополняется этот блок глав рассмотрением ответственности руководства организации и требованиями к документации.

Особого внимания заслуживает процессный подход. Авторы рассматривают процессы в контексте медицинской организации, что выгодно выделяет данную монографию среди всех других работ, посвящённых менеджменту качества вообще, т.к. чаще всего эти работы рассматривают в качестве основы какие-то производственные процессы. Процессы же медицинской организации – уникальны! Их понимание и изложение с позиции методологии качества является очень ценным. Интересным является и пример применения процессного подхода для экспертной оценки качества медицинской помощи и принятия решения по изменению, анализу и улучшению системы менеджмента качества на этой основе.

Ещё один актуальный раздел – это риск-менеджмент медицинской организации. Сам по себе риск-менеджмент является крайне востребованным разделом менеджмента. В медицине же он приобретает особую значимость, т.к. риски связанные с медицинским оборудованием, медикаментами, изделиями медицинского назначения, санитарно-эпидемиологическим благополучием, квалификацией, ритмом работы, уровнем здоровья сотрудников, юридическими вопросами, являются компонентами самого главного риска – риска неблагоприятного исхода для конкретного пациента, потребителя услуг данной медицинской организации.

Инструментом снижения рисков авторы называют интегрированную систему менеджмента качества, а таковая система просто немыслима без информационного обеспечения, которое будет собирать и мониторить определённые показатели функционирования этой системы, чему тоже уделяется достаточное внимание в данной монографии.

Отдельно рассматриваются вопросы оценки эффективности системы менеджмента медицинской организации и затрат на качество, которые интересуют, прежде всего, руководителя организации, т.к. расходы на внедрение системы, обучение сотрудников, создание программных сред, поддержание системы в работоспособном состоянии очень и очень велики.

Таким образом, монография Н.Ф. Князюк и И.С. Кицул является блестящим опытом описания системы менеджмента медицинской организации. Её стоит рекомендовать для изучения организаторам здравоохранения и специалистам, интересующимся вопросами менеджмента качества, процессного подхода к управлению и риск-менеджмента.

#### Информация об авторе:

Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе и последипломному образованию, представитель руководства по качеству, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru

#### Information About the Author:

Kaliagin Alexey Nikolaevich – Vice Rector of the medical work and postgraduate education, the representative of the quality manual, PhD, MD, Professor, 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@mail.ru

# ЮБИЛЕИ

УДК: 616 (092)

## СЕРГЕЙ МАТВЕЕВИЧ НИКОЛАЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

## SERGEY MATVEEVICH NIKOLAEV (70TH ANNIVERSARY)



1 января 2014 года исполняется 70 лет со дня рождения и 46 лет врачебной, научной и педагогической деятельности заведующего отделом лабораторно-экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, доктора медицинских наук профессора, заслуженного деятеля науки республики Бурятия и Российской Федерации Сергея Матвеевича Николаева, одного из ведущих фармакологов нашей страны.

Родился С.М. Николаев в селе Голуметь, Черемховского района, Иркутской области. В 1969 году окончил Иркутский государственный медицинский институт, в 1973 – аспирантуру при кафедре фармакологии и фармакотерапии Московского института им. И.М.Сеченова. В 1976 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С 1976 года работа С.М. Николаева неразрывно связана с Отделом и лабораторией экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. В 1988 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в 1992 году – ему присвоено ученое звание профессор.

Многоплановая научная деятельность С.М. Николаева посвящена фармакологии природных лекарственных средств, лекарственным и нелекарственным методам лечения больного человека, интеграции тибетской медицины с современным здравоохранением. Активный участник международных, всесоюзных, российских и республиканских конгрессов и конференций. Проходил стажировку в Индии, Непале, Китае, Монголии и Швейцарии.

Профессор С.М. Николаев большой знаток лекарственных растений Сибири, автор серии фитопрепаратов, вошедших в арсенал клинической медицины; он «глубоко пустил корни» в тайны тибетской медицины. Опубликовал более 500 научных работ, 11 монографий и учебных пособий, 43 патента, включая диплом за научное открытие в области медицины, которое связано с установлением нового молекулярно-биологического механизма в развитии болезней и обоснования патогенетической терапии антиоксидантами ишемии и инфаркта органов, что стимулировало поиск новых препаратов, ингибирующих свободнорадикальное окисление биомолекул при развитии распространенных болезней.

Под руководством С.М. Николаева выполнены 17 докторских и 45 кандидатских диссертации.

С.М.Николаев – член Объединенного Ученого Совета по медико-биологическим наукам при Президиуме СО РАН, председатель диссертационного Совета Института общей и экспериментальной биологии СО РАН.

В его Совет входят специалисты города Иркутска, Томска, Улан-Удэ. Совет отличает тщательное изучение предоставляемых на его суд диссертаций, строгий, но доброжелательный их разбор. Характерно, что защита часто носит характер дружеского разговора и помогает диссертанту полнее и глубже всмотреться в собственные материалы. Работа рассматривается с энциклопедической тщательностью, а председатель Совета отличается точным знанием всех новейших положений ВАКа, проявляя завидные дипломатические способности, освещенные восточной мудростью.

В 1989 году С.М. Николаев при поддержке Министерства здравоохранения Республики Бурятия организовал филиал Иркутского института усовершенствования врачей с кафедрой фито- и рефлексотерапии, которую возглавлял до 1996 года. Первый декан медицинского факультета Бурятского государственного университета (1996-2007).

*Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», сотрудники Иркутского государственного медицинского университета, Бурятского государственного университета, Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, товарищи по работе сердечно поздравляют юбиляра, желают ему доброго здоровья, активной и плодотворной научной и практической деятельности!*

*Г.Ф. Жигаев, М.П. Рябов, Л.А. Усов*



## СОДЕРЖАНИЕ №№ 1-8, 2013

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Архипкин С.В., Кох И.А., Горбунов Н.С., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Чикун В.И., Шеховцова Ю.А. Исследования, применяемые в диагностике смерти от патологии сердечно-сосудистой системы. – № 4. – С.5-7.

Астапов Д.А., Назаров В.М., Желтовский Ю.В., Исаев М.В., Демидов Д.П., Каганская Н.А. Ксенобиологические протезы в левых отделах сердца. – № 1. – С.13-17.

Белинов Н.В. Эволюция оперативных методов лечения переломов шейки бедренной кости. – № 5. – С.22-25.

Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. – № 2. – С.5-9.

Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б. Применение экзогенного лютеинизирующего гормона в протоколах контролируемой овариальной стимуляции. – № 6. – С.12-16.

Борисова М.В. К вопросу о стратификации риска у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. – № 3. – С.8-12.

Бощенко В.С., Гудков А.В. Современные возможности ретроградная контактная литотрипсии при лечении мочекаменной болезни. – № 5. – С.31-35.

Быков Ю.Н., Смолин А.И. Лечение и реабилитация больных миастенией. – № 4. – С.7-9.

Гири А.О., Какуля Е.Н., Иванов К.А., Ушакова Н.Г., Чугулев И.А., Шакирова З.А. Интраоперационная инфузионная терапия. – № 1. – С.29-33.

Енисеева Е.С. Гепарининдуцированная тромбоцитопения. – № 4. – С.27-29.

Ильичева Е.А., Махутов В.Н., Григорьев Е.Г. Изолированная агенезия легочной артерии у взрослых: эпидемиология, диагностика и лечение. – № 7. – С.9-13.

Карюхин И.В. Современный подход к лечению кист поджелудочной железы при хроническом панкреатите. – № 5. – С.5-12.

Киргизова О.Ю., Ушаков В.В. Боль в спине: современные возможности немедикаментозной терапии. – № 6. – С.8-11.

Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковалев В.М. Физиологические основы возможности применения минимально инвазивной хирургии у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни. – № 5. – С.17-22.

Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Махов А.Н. Технологические основы минимально инвазивной хирургии у новорожденных и детей первых 3-х месяцев жизни. – № 6. – С.24-29.

Корьяк В.А., Сороковиков В.А., Свистунов В.В., Шарова Т.В. Эпидемиология коксартроза. – № 8. – С.39-45.

Левина Т.В., Краснова Ю.Н. Эпидемиология табакокурения. – № 6. – С.5-8.

Леонова З.А., Флоренсов В.В. Синтез и функции женских половых гормонов. – № 2. – С.10-13.

Макарова К.С., Сайфутдинов Р.Г. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы. – № 1. – С.27-29.

Марханова Е.С. Этнические особенности ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии. – № 8. – С.5-10.

Марьян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Крупская Т.С. Алкоголь, как один из вредных факторов, влияющих на плод: распространенность фетального алкогольного синдрома. – № 7. – С.5-9.

Машанская А.В., Киргизова О.Ю. Метаболический синдром как комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и немедикаментозные методы лечения и профилактики у детей и подростков. – № 6. – С.16-21.

Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Витамин D, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и нарушения репродуктивной функции у женщин. – № 7. – С.13-18.

Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. – № 8. – С.26-31.

Михалева О.Г., Бардымова Т.П., Березина М.В. Профилактика йододефицитных состояний. – № 6. – С.21-24.

Мунир А.Р., Калягин А.Н. ИБС и гипотиреоз: проблемы коморбидности. – № 5. – С.25-31.

Мунхжаргал Б., Петрунько И.Л., Цэрэндаш Б.-У. Портальная гипертензионная гастропатия: вопросы диагностики. – № 1. – С.17-21.

Назаров В.М., Железнев С.И., Желтовский Ю.В., Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В., Демин И.И., Лавинюков С.О., Смолянинов К.А. Коррекция митральной недостаточности с помощью опорных колец при дисплазии соединительной ткани. – № 8. – С.31-38.

Небесных А.Л. Особенности проявлений метаболического синдрома в разных этнических группах. – № 7. – С.19-24.

Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.М. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека (сообщение 1). – № 2. – С.13-16.

Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А. Механизмы влияния свинцовой интоксикации на сердечно-сосудистую систему (сообщение 2). – № 4. – С.15-17.

Онопко В.Ф., Зеленкова С.В., Сысин С.А., Шаров В.Н. К вопросу о коралловидном нефролитиазе. – № 1. – С.9-12.

Онучина Е.В. Статины: баланс между пользой и риском с точки зрения гастроэнтеролога. – № 3. – С.15-18.

Пинский С.Б., Белобородов В.А., Баторов Ю.К., Дворниченко В.В. Актуальные проблемы в терминологии и классификации нейроэндокринных опухолей. – № 4. – С.23-26.

Пинский С.Б., Белобородов В.А., Баторов Ю.К., Дворниченко В.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – № 5. – С.12-17.

Попов И.В., Корнилов Д.Н. Хирургия поврежденных сухожилий сгибателей на уровне кисти (аналитический обзор литературы). – № 1. – С.22-27.

Пушкарев Б.Г. Центральные и миокардиальные контуры механизмов формирования аритмий сердца (сообщение 1). – № 5. – С.36-39.

Рыбалко В.О., Собенников В.С., Аитов К.А. Непсихотические психические расстройства и приверженность к лечению высокоактивной антиретровирусной терапией у ВИЧ-инфицированных. – № 4. – С.10-15.

Сафохонов Д.Т. Роль среднего медицинского персонала первичного звена в ведении пациентов с артериальной гипертензией. – № 8. – С.15-21.

Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении. – № 3. – С.12-15.

Тепляшина Е.А., Лопатина О.Л., Екимова М.В., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Роль окситоцина и окситоциновых рецепторов в регуляции репродуктивных функций и фолликулогенеза. – № 8. – С.21-26.

Толкачев К.С., Щербатых А.В. Влияние паховой грыжи и герниопластики на состояние репродуктивного здоровья у мужчин. – № 1. – С.5-8.

Усольцев И.Н., Леонова С.Н., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г. Использование металлов в травматологии и ортопедии: история вопроса. – № 4. – С.18-22.

Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра. – № 8. – С.11-15.

Шкерская Н.Ю., Зыкова Т.А. Новые данные о влиянии витамина D на организм человека. – № 7. – С.24-32.

Якубович А.И., Новицкая Н.Н., Баранчук Н.И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза. – № 3. – С.5-8.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Агеева Е.С., Саранчина Ю.В., Иптышев В.М., Штыгашева О.В. Роль IL-2 и IL-4 в регуляции апоптоза лимфоцитов крови у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*. – № 2. – С.64-66.

Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. – № 3. – С.38-40.

Аксененко М.Б., Рукиша Т.Г. Оценка взаимосвязи инги-

бирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. – № 2. – С.56-58.

Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В., Царенок С.Ю. Гипертоническая болезнь у пациентов с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли: фокус на дыхательную систему. – № 1. – С.66-68.

Алексеева О.В., Ильенкова Н.А., Россиев Д.А., Соловьева Н.А. Оптимизация дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. – № 2. – С.37-41.

Анциферова О.В., Решетник Л.А., Голубев С.С. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии. – № 5. – С.61-64.

Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П. Особенности функционального состояния микрососудистого эндотелия при гипертонической болезни. – № 5. – С.69-71.

Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Корреляционные взаимосвязи между показателями системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при коморбидных состояниях. – № 7. – С.64-67.

Базадаева Е.Ю. Дисперсия QT и QTc у больных с острым коронарным синдромом спустя один час после реперфузии миокарда. – № 4. – С.76-79.

Багрец А.Н., Кузнецов В.А., Рукуша Т.Г. Антиоксидантный статус и экспрессия цитохрома P450sc в кератиноцитах эпидермиса больных угревой болезнью. – № 1. – С.63-66.

Багрец А.Н., Кузнецов В.А., Рукуша Т.Г. Изменение уровня 21-гидроксилазы в клетках кожи больных акне. – № 7. – С.51-53.

Баринов С.В., Шамина И.В., Чуловский Ю.И., Белкова Т.Н., Барбанчик И.А., Чеканцева Ю.А. Факторы риска и причины развития кефалогематом в современных условиях. – № 1. – С.47-49.

Бахтина Т.П., Ковалев В.В. Характеристика липидного обмена и перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией различной степени тяжести. – № 6. – С.73-76.

Белобородов В.А., Олифирова О.С. Прогноз рецидивного зоба. – № 4. – С.89-90.

Белоногов А.В., Лалетин В.Г., Барышников Е.С., Маточкин В.В., Ищенко А.А. Метод профилактики кровотечения при эндоскопической резекции слизистой желудка. – № 4. – С.41-43.

Бобров А.С., Ковалева А.В., Рожкова Н.Ю. Темперамент и черты характера у больных непсихотической депрессией. – № 6. – С.64-69.

Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В. Нарушение выделительной функции почек после множественной скелетной травмы в эксперименте. – № 5. – С.86-88.

Бунова С.С., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Усачева Е.В., Назаров А.Н. Качество жизни у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом при использовании эрадикационной терапии первой линии совместно с висмута трикалия дицитратом. – № 3. – С.26-29.

Бурлак Е.Ю., Мирошников Е.Г., Кириллов О.И. Функциональные особенности дыхательной системы у профессиональных водолазов. – № 7. – С.44-46.

Бурмаа Б., Отгонбаяр Р., Чимэдсүрэн О., Сэр-од Х. Некоторые аспекты медицинской помощи при артериальной гипертензии в Монголии. – № 3. – С.57-59.

Бутавин Н.Ю., Зубарева Г.М. Влияние глицина, аланина и их смеси на водный компонент модельных растворов. – № 4. – С.71-73.

Буторин Н.Н., Амельчугова О.С., Цуканов В.В., Штыгашева О.В. Морфометрическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом коренных и пришлых жителей Хакасии. – № 1. – С.35-38.

Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н., Карпунина Н.С., Щербенев В.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца. – № 1. – С.50-52.

Вербицкая В.С., Остроглядова И.А., Корпачева О.В. Влияние L-аргинина на морфологические изменения пе-

чени и тонкой кишки при ушибе сердца. – № 8. – С.48-52.

Веркошанская Э.М., Локтионова Е.Б., Поликутина О.М., Григорьев Е.В. Показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма в позднем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. – № 2. – С.22-26.

Веркошанская Э.М., Лысенко Д.К., Поликутина О.М. Циркадные профили показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. – № 5. – С.72-74.

Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. – № 4. – С.32-36.

Винник Ю.С., Дябкин Е.В. Нарушения иммунной системы у больных с механической желтухой на фоне холеликтаза. – № 7. – С.67-70.

Гиривенко А.И., Низов А.А. Вариабельность ритма сердца у больных острым коронарным синдромом в зависимости от проводимой терапии. – № 8. – С.74-77.

Горбунов Н.С., Мишанин М.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Шеховцова Ю.А., Клак Н.Н., Горбунов Д.Н., Шабоха А.Д. Ретикулярная строма толстой кишки человека. – № 4. – С.74-76.

Горбунов Н.С., Чикун В.И., Горбунов Д.Н., Залевский А.А., Русских А.Н., Хлуднева Н.В., Архипкин С.В., Клак Н.Н. Особенности живота и передней брюшной стенки трупов мужчин при разных типах утопления. – № 7. – С.40-43.

Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Королькова Е.Л., Джагаркава И.З., Солошенко М.А. Оценка состояния периферического кровотока при хронических заболеваниях кишечника у детей. – № 5. – С.45-47.

Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Возрастная динамика моноаминергических нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости при аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности. – № 2. – С.34-37.

Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Наследование гена транспортера серотонина у детей с аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности. – № 3. – С.23-25.

Григорьева Е.В., Спасова Т.Е. Психоземональное состояние и вегетативная резистентность у больных функциональной диспепсией. – № 6. – С.54-57.

Гудков А.В., Титов Д.В. Исследование уродинамических, микроциркуляторных и гемореологических нарушений у детей с гиперактивным мочевым пузырем. – № 8. – С.46-48.

Гусева Е.С., Ларёва Н.В. Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, как предиктор нарушений ритма сердца у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. – № 7. – С.86-89.

Гуцол Л.О., Грубникова Т.И., Колесниченко Л.С., Гаврилов С.С. Диагностическая ценность капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи у пациентов с множественной миеломой. – № 4. – С.54-56.

Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова Л.В. Изменение системы гемостаза при лабильной артериальной гипертензии у детей. – № 7. – С.89-93.

Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Бакланова О.Н., Долгих В.Т., Лихолобов В.А., Баринов С.В., Седанова А.В., Баракина О.В. Антибактериальная активность гранулированных углеродных сорбентов аппликационного назначения. – № 7. – С.77-82.

Донгак Д.А., Карноухова О.Г., Коган Г.Ю., Распопина Л.А., Ботвинкин А.Д. Частота выделения и лекарственная резистентность грибов рода *Candida* от больных ВИЧ-инфекцией в Иркутске. – № 5. – С.57-59.

Емельянова А.Н., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм IL-10 и CRP у больных с циррозом печени вирусной этиологии. – № 4. – С.39-41.

Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Терешков П.П. Вариабельность ритма сердца и жирнокислотный состав мембран эритроцитов у больных хроническим простатитом. – № 1. – С.79-82.

Иванов А.В., Долгих В.Т., Орлов Ю.П., Лукач В.Н. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления у больных с травматической болезнью и их коррекция. – № 7. – С.71-74.

Иванова Л.А., Рожкова М.Ю. Атипичный антипсихотик кветиапин в комплексной терапии шизоаффективно-



го расстройства и параноидной шизофрении с эпизодическим течением. – № 6. – С.88-92.

Ишутина Н.А. Влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав периферической крови беременных с герпесвирусной инфекцией. – № 2. – С.50-52.

Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в периферической крови у беременных с герпесвирусной инфекцией. – № 3. – С.33-36.

Камека Д.Л., Федотченко А.А. Способ оценки динамики адаптационного потенциала человека под влиянием санаторных технологий с применением общих воздушных процедур экстремального холода. – № 6. – С.40-42.

Капустенская Ж.И., Деревцова С.Н., Зайцева О.И. Пропорциональность телосложения несовершеннолетних студентов-медиков. – № 1. – С.74-76.

Караваев В.М., Леванович В.В., Александрович Ю.С., Маньков А.В. Оценка совокупности повреждений при смертельной тупой сочетанной травме детей. – № 1. – С.82-84.

Карасев В.Е., Долгих В.Т., Леонов О.В. Опыт использования вакуумного аспирационного удаления доброкачественных новообразований молочной железы. – № 2. – С.20-22.

Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Гордиенко Н.Г., Кныш В.И. Оценка биохимических маркеров овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. – № 8. – С.52-56.

Козлова А.В., Витковский Ю.А., Терешков П.П., Козлов С.А., Максименя М.В. Влияние контактной коррекции при миопии на содержание в слезной жидкости сосудисто-эндотелиального фактора роста и его растворимых форм рецепторов I типа, II типа. – № 4. – С.82-84.

Колмацуй И.А., Барабаш Л.В., Левицкий Е.Ф. Цирканнуальная динамика клинико-лабораторных показателей у больных хроническим простатитом. – № 4. – С.36-38.

Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Недугов Г.В., Васильев С.Ю. Возможности неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. – № 8. – С.71-74.

Комендантова Н.С., Кулаков Ю.В., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы и цитокиновый профиль у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией. – № 7. – С.74-77.

Копысова В.А., Пименов В.Ф., Кутков А.А., Агафонов Н.Е., Кузмичев Б.Г. Способы лечения больных с неосложненными переломами трубчатых костей кисти. – № 3. – С.29-33.

Кореновский Ю.В., Шабалина Ю.В., Фильчакова О.Н., Чугунова Т.Н., Синельникова Л.М., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Ассоциация матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ с перинатальной гипоксией. – № 1. – С.38-40.

Костина И.Н. Влияние гипермобильности на развитие остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава. – № 1. – С.33-35.

Кочкин А.В., Филиппова Т.П., Батунова Е.В., Новицкая О.Н., Загорская И.В., Быков Ю.Н. Отклонения уровней нейротропных сывороточных аутоантител у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы. – № 6. – С.92-95.

Кривошеина Е.М., Фелелова Е.В., Бородулина И.И., Кохан С.Т., Бородулина Н.В. Влияние экстракта молочая Фишера на репарацию кожной раны в эксперименте. – № 3. – С.69-72.

Кропотина Т.В., Морова Н.А., Гудинова Ж.В., Кокухина Н.С. Факторы риска и прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. – № 3. – С.72-76.

Кувачева Н.В., Моргунов А.В., Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Хилажова Е.Д., Окунева О.С., Дробушевская А.И., Кутищева И.А. Влияние обогащенной среды на ранние этапы развития прогениторных клеток головного мозга у молодых и стареющих крыс. – № 5. – С.47-51.

Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Бураго А.Ю. Сравнительный анализ биоматериала, потенциально пригодного для создания про-

теза аортального клапана сердца для транскатетерной имплантации. – № 5. – С.66-69.

Кузнецова А.Н., Илларионова Е.А., Федорова Г.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Тержинан». – № 1. – С.68-71.

Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Природные источники ионизирующего излучения на рабочих местах: проблемы оценки условий труда и радиационного риска. – № 3. – С.59-63.

Куренкова Г.В., Дьякович М.П., Лемешевская Е.П. Методические подходы к оценке профессионального риска работников железнодорожных тоннелей. – № 7. – С.36-40.

Куртсеитов Н.Э., Дамбаев Г.Ц., Кошель А.П., Вусик А.Н., Соловьев М.М., Попов А.М. Влияние редуоденизации на течение хронического панкреатита. – № 2. – С.17-20.

Лалетин В.Г., Белоногов А.В., Димов А.А., Осипова Е.А. Лазерная и фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи. – № 4. – С.48-51.

Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. – № 2. – С.53-56.

Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Способы оптимизации репаративного процесса у пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. – № 1. – С.71-74.

Лепехова С.А., Григорьев Г.Е., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Постовая О.Н., Коваль Е.В., Гольдберг О.А. Результаты сравнительного анализа показателей фагоцитоза при заживлении инфицированных кожных ран в эксперименте. – № 6. – С.46-49.

Мазуров В.И., Авлохова С.Р. Исследование влияния терапии ритуксимабом на показатели активности воспаления и качества жизни у больных ревматоидным артритом. – № 4. – С.56-60.

Максименко Г.В., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Калачева Т.П., Ли Н.А. Особенности гистологических изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сочетании с бронхиальной астмой. – № 5. – С.75-77.

Малова И.О., Абдухаликова М.Л., Кенсовская И.М. Клиническая и фармако-экономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы *Acne vulgaris*. – № 1. – С.76-78.

Малова И.О., Сидорова И.А., Шеломенцева Н.Н. Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста: рациональный подход к терапии. – № 2. – С.46-50.

Маньков А.В., Горбачев В.И., Петрова И.Л., Батеха Н.Н., Лях Т.В., Неустроева О.А., Алексеева Т.П., Петров С.И. Клинико-экономический анализ лечения больных, оперированных по поводу дискогенного пояснично-крестцового радикулита, в условиях спинномозговой анестезии. – № 8. – С.77-80.

Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Барскова В.Г. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных подагрой. – № 1. – С.52-58.

Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Влияние особенностей суставного синдрома на развитие инвалидизирующих исходов у детей с ювенильным артритом. – № 3. – С.51-53.

Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Комплексная оценка изменений суставов при разных клинических вариантах ювенильного идиопатического артрита. – № 6. – С.49-52.

Махмудова Н.Ш. Биоэлектрический профиль зрительной и сенсорной областей коры мозга крыс различного возраста, плодный период беременности прошедших в условиях гипокинезии. – № 3. – С.36-38.

Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С., Сулова А.И., Ясько М.В., Егорова И.Э., Бахташова В.И., Булавинцева О.А., Леонова З.А. Малоновый диальдегид и система глутатиона в крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от длительности заболевания. – № 4. – С.67-69.

Микитенко Д.А. Украина: региональные аспекты генетического груза врожденной и наследственной патологии. – № 3. – С.18-23.

Мирошников Е.Г., Мирошникова О.Н. Влияние интенсивности подводных работ на состояние кардиогеодинамики и эритроциты водолазов. – № 5. – С.77-80.

Михайлов И.Н., Пусева М.Э. Отдаленные результаты



лечения пациентов с повреждением Монтеджи методом чрескостного остеостимуляционного. – № 2. – С.43-46.

Молюков Д.Д., Молюкова О.А. Гиперконстрикторные реакции мозговых сосудов при ангиорегуляторной пробе у здоровых и больных начальной дисциркуляторной энцефалопатией. – № 6. – С.76-82.

Мунхжаргал Б., Петрунько И.Л., Цэрэндаш Б. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных циррозом печени в сочетании с портальной гипертензивной гастропатией в Монголии. – № 6. – С.61-64.

Муравьева Н.Г., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности метаболизма лимфоцитов крови у детей с разными типами дисфункции желчного пузыря. – № 4. – С.43-46.

Мыцик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Возможности морфометрической характеристики синапсов неокортекса человека при иммуногистохимической верификации. – № 3. – С.66-69.

Надирадзе З.З., Бахарева Ю.А., Гвак Г.В., Незнахина Л.В., Еременко В.Г. Профилактика дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде у пациентов первого года жизни. – № 6. – С.82-85.

Назаров В.М., Желтовский Ю.В., Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Демин И.И., Афанасьев А.В., Лавинюков С.О. Профилактика разрывов задней стенки левого желудочка при протезировании митрального клапана. – № 6. – С.35-40.

Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А. Массоростовые предикторы выявления туберкулеза легких. – № 3. – С.63-66.

Насонова М.В., Лузгарев С.В., Бураго А.Ю., Дороница Н.В., Ежов А.Ю., Кудрявцева Ю.А. Тканевая реакция на имплантацию различных биодеградируемых мембран в эксперименте. – № 4. – С.63-67.

Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатъева А.В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология легочной ткани. – № 2. – С.61-64.

Петрова Д.В., Корнилова Т.А., Цеймах И.Я., Крамарь И.П., Белякова И.И., Соснова О.Л., Шойхет Я.Н. Особенности клинического течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от морфологического варианта. – № 3. – С.47-51.

Подкаменный В.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В., Шаравин А.А., Чепурных Е.Е., Бородашкина С.Ю., Ерошевич А.В., Медведев А.В. Сравнительные отдаленные результаты коронарного шунтирования «на работающем сердце» у больных ИБС старше 70 лет. – № 6. – С.69-73.

Полунин А.А., Мирошников В.М., Воронина Л.П., Полунин А.И. Особенности базального кровотока у больных хроническим бактериальным и застойным простатитом на фоне ишемической болезни сердца. – № 2. – С.28-32.

Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца. – № 5. – С.54-56.

Пономаренко Н.С., Кузлин И.А., Тишков Н.В., Зимина Л.А., Семенов А.В., Карасев И.С., Бубнов А.С., Верхотуров В.В. Определение прочности сухожилия подошвенной мышцы (экспериментальное исследование). – № 5. – С.88-90.

Попельнищева А.Э., Родиков М.В., Калягин А.Н. Подходы к определению оптимальной скорости снижения артериального давления у больных с ишемическим инсультом. – № 7. – С.93-98.

Променашева Т.Е., Козлова Н.М. Транзиторная эластография как метод неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени. – № 8. – С.56-60.

Проноза А.В., Калинин О.Б., Долгих В.Т., Степанов А.С., Коржук О.В. Оптимизация тактики оказания анестезиологической помощи в оперативной неинфекционной гинекологии. – № 4. – С.85-89.

Протасов К.В., Тарваа М. Распространенность метаболического синдрома среди работников железнодорожного транспорта Монголии. – № 1. – С.43-47.

Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Анализ случаев синдрома «пустых» фолликулов. – № 6. – С.42-45.

Пусева М.Э., Лебединский В.Ю., Селиверстов П.В., Михайлов И.Н., Нетесин Е.С., Верхозина Т.К., Пичугина У.В. Влияние стимуляции БАТ на состояние distraction-

ного регенерата костей предплечья в эксперименте. – № 8. – С.60-67.

Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Зубков Р.А., Загайнов А.С., Назаров Д.В. Хирургическая тактика лечения колоректального рака с метастатическим поражением печени. – № 2. – С.58-61.

Решина И.В. Некоторые факторы риска рецидивов хронического панкреатита. – № 5. – С.80-83.

Руденко П.Г., Дралюк М.Г., Абакумова Т.А., Николаев В.Г. Нарушения ауторегуляции позвоночных и основной артерий у пациентов с вестибулярными шванномами. – № 2. – С.26-28.

Русских А.Н., Шабоха А.Д., Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Залевский А.А., Деревцова С.Н., Шнякин П.Г., Макаров А.Ф., Роговенко А.А. Вариантная анатомия вен прямой кишки человека в зависимости от её формы. – № 7. – С.47-50.

Савченко А.А., Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В. Особенности метаболизма лимфоцитов у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе. – № 5. – С.51-54.

Самойленко И.Е., Шпынов С.Н., Якименко В.В., Рудаков Н.В. Изучение адаптации *Rickettsia raoultii* к основным переносчикам – клещам рода *Dermacentor* с использованием экспериментальных методов. – № 5. – С.59-61.

Семенецова Е.А., Абрамович С.Г., Стрельнева М.В., Бердницкая М.Е. Вкусовая чувствительность к поваренной соли у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. – № 6. – С.30-32.

Совалкин В.И., Соколова Т.Ф., Сабитова О.Н. Содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 у больных с различными клиническими факторами риска затяжной внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость. – № 7. – С.56-60.

Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В. Сердечные аритмии и кардиогемодинамические нарушения у больных с острым отравлением уксусной кислотой. – № 7. – С.53-56.

Соловьева И.А., Мартынова Г.П., Савченко А.А. Параметры иммунной системы в прогнозе реактивации хронического вирусного гепатита В у подростков. – № 3. – С.40-44.

Солонго Х., Наранцизэг Ж., Наранцизэг Б., Гомбосурэн Б., Амбага М. Исследование висцерального жира у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. – № 4. – С.60-63.

Сорокина Е.А., Морозова Н.А., Фокин В.А., Сафечук В.В., Ахмедов В.А., Мильченко М.В., Малков А.В. Оценка влияния препаратов висмута в составе комплексной терапии на сроки эпителизации эрозий гастродуоденальной зоны у кардиохирургических больных. – № 3. – С.44-47.

Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. Влияние профилактического применения олигомерных проантоцианидинов на липидный обмен и антирадикальную активность печени крыс при поражении четыреххлористым углеродом. – № 1. – С.60-63.

Стародубцев А.В., Коробейников И.В., Рожкова Н.Ю. Когнитивные нарушения у больных с очаговыми формами эпилепсии. – № 6. – С.101-103.

Степанов А.В., Цепелев В.Л., Мельникова С.Л. Иммуностимулятор из центрального органа гуморального иммунитета – сумки Фабрициуса. – № 2. – С.32-34.

Стефаниди А.В., Диденко Н.М., Духовникова И.М., Балабанова Ж.Н. Мышечно-фасциальные головные боли у лиц с нарушениями прикуса. – № 6. – С.95-97.

Судаков Н.П., Попкова Т.П., Новикова М.А., Катыев А.И., Никифоров С.Б., Пушикарёв Б.Г., Гольдберг О.А., Клименков И.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Константинов Ю.М. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови с активностью маркеров цитолиза при экспериментальной острой мелкоочаговой ишемии миокарда. – № 5. – С.83-86.

Сумин А.Н., Осокина А.В., Кочергина А.М. Клинические корреляции при различных типах адаптации у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. – № 7. – С.60-64.

Суховский В.С., Тетенев Ф.Ф., Суховская В.В. Влияние дыма лесных пожаров на биомеханику дыхания у здоровых лиц. – № 3. – С.53-56.

Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгайшева О.В. Липидный состав желчи у коренного и пришлого населения Хакасии при заболеваниях желчевыводящих путей. – № 4. – С.30-32.

Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгайшева О.В. Липиды сыворотки крови и их ассоциация с липидами желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии. – № 7. – С.32-36.

Трофименко И.Н. Факторы риска бронхиальной гиперреактивности при хронической обструктивной болезни лёгких. – № 6. – С.85-88.

Усанова И.Ю., Козлова Н.М., Лях Г.П. Особенности трехчасовой рН-метрии у пациентов молодого возраста с гастроэзофагеальное рефлюксной болезнью и избыточной массой тела. – № 4. – С.79-82.

Усачева Е.В., Бунова С.С., Заворотняя Н.Л., Бордадымова С.С., Сукончик А.О., Замахина О.В., Зуева И.М., Мажбич С.М. Оценка эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с коронарным атеросклерозом по показателям спонтанной агрегации тромбоцитов. – № 8. – С.67-70.

Усов К.И., Юшков Г.Г., Баденикова К.А. Установление параметров острой токсичности комбинации циклосерина и пиридоксина гидрохлорида в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс»). – № 5. – С.64-66.

Федоришина О.В., Протасов К.В., Куклин С.Г. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста. – № 6. – С.58-61.

Фефелова В.В., Струч С.В., Овчаренко Е.С., Ермошкина А.Ю. Здоровье и метаболизм клеток иммунной системы в период острой адаптации и в конце учебного года у первокурсников, занимавшихся по разным школьным программам. – № 4. – С.46-48.

Хантакова Е.А. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии. – № 4. – С.51-54.

Черемушников И.И., Сманцер Т.А., Барышева Е.С., Давыдова Н.О. Анализ механизмов психофизиологической адаптации студентов с учётом вегетативного компонента тревоги и индивидуально-типологических особенностей личности. – № 1. – С.41-43.

Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Клинико-функциональные особенности эволюции бронхиальной астмы у молодых пациентов, болеющих с детского возраста. – № 6. – С.52-54.

Чертковских М.Н. Сравнительные результаты хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия. – № 6. – С.98-101.

Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Беркасова И.В., Нурланбаев Е.К. Результаты лечения рубцовых послеожоговых сужений пищевода. – № 7. – С.82-86.

Чмелевская Н.В., Илларионова Е. А., Федорова Г.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Пикамилон». – № 4. – С.69-71.

Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Алферова Л.Н. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе комбинированных сочетаний циннаризина и психотропных лекарственных средств. – № 5. – С.40-42.

Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности у женщин с различными формами артериальной гипертензии. – № 3. – С.76-78.

Чурбакова О.В. Иммунологическое состояние детей с хроническим гепатитом В до и после проведения терапии. – № 1. – С.58-60.

Шпрах В.В., Сурикова Ж.В., Брегель Л.В. Поражение нервной системы в ранней стадии болезни Кавасаки. – № 6. – С.32-35.

Щербакова А.В., Никитина А.К. Скорость клубочковой фильтрации, тревога и депрессия у больных хроническим лимфолейкозом. – № 6. – С.57-58.

Яковлев В.М., Фетисова Е.С. Визуально-биофизическая диагностика предсердной экстрасистолии, ассоциированной с постинфарктным кардиосклерозом. – № 2. – С.41-43.

Яковлев В.М., Хайт Г.Я., Фетисова Е.С. Визуально-электрофизиологическая оценка влияния желудочковой экстрасистолии на возникновение функциональных бло-

кад в системе Гиса-Пуркинье при постинфарктном кардиосклерозе. – № 5. – С.42-45.

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Алексеевская Т.И., Софронов О.Ю. Нормативно-правовое обеспечение перехода органов и учреждений Роспотребнадзора на принципы бюджетирования, ориентированного на результат. – № 7. – С.103-105.

Алексеевская Т.И., Селедцов А.А. Проблема алкогольной смертности на современном этапе. – № 8. – С.86-88.

Астафьев В.А., Степаненко Л.А., Погорелов В.И. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области. – № 6. – С.110-113.

Балтахинова М.Е., Климова Т.М., Федорова В.И., Кривошапкин В.Г. Самооценка здоровья как индикатор физического и социального благополучия сельской коренной популяции Якутии. – № 7. – С.99-103.

Боева А.В., Лисовцов А.А. Характеристика медико-демографической ситуации в Иркутской области. – № 6. – С.116-119.

Булиева Н.Б. Дескриптивная эпидемиология некоторых форм гемобластозов в Ханты-Мансийском автономном округе в сравнении с Ульяновской областью за период 2004-2010 гг. – № 2. – С.67-70.

Верлан Н.В., Рыбалко М.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Гуменникова Е.Н. Проблемы мониторинга безопасного использования лекарственных средств. – № 6. – С.113-115.

Власова И.А. Экономическая оценка инвестиций в оздоровительные тренировки пожилых лиц. – № 6. – С.106-108.

Геллер Л.Н., Мироманова Е.В., Охремчук Л.В., Дядькина Е.Е. Анализ организации антимикробной терапии у детей г.Иркутска на амбулаторном этапе. – № 8. – С.88-91.

Дворниченко В.В., Панферова Е.В., Ушакова И.В., Крыжная Л.В., Климова И.Д. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность (популяционное исследование). – № 2. – С.70-73.

Дудко А.Н., Кицул И.С. Реализация функции планирования качества в деятельности медицинских организаций. – № 6. – С.119-120.

Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Козлов В.В. Сравнительный анализ заболеваемости раком почки в г. Красноярске и Красноярском крае. – № 8. – С.82-86.

Исаев Ю.С., Пащенко А.В., Воропаев А.В. Роль судебно-медицинской службы в предоставлении объективных данных о качестве оказываемой медицинской помощи населению на догоспитальном этапе (на примере деятельности бюро судебно-медицинской экспертизы Чукотского автономного округа). – № 1. – С.86-89.

Коженко М.А., Геллер Л.Н., Гравченко Л.А. Анализ локального фармацевтического рынка иммуномодуляторов, применяемых в комплексной фармакотерапии заболеваний репродуктивной системы. – № 7. – С.105-107.

Колядо Е.В., Перфильев А.А., Лазарев В.С. Рейтинговая оценка деятельности центральных районных больниц Алтайского края. – № 5. – С.91-94.

Крючкова Н.В., Бардымова Т.П., Дворниченко В.В., Березина М.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа и рака молочной железы в Иркутской области. – № 6. – С.108-110.

Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбак-оол Р.Ч. Медицинская помощь больным с инсультом на этапах скорой помощи. – № 3. – С.81-84.

Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбак-оол Р.Ч. Инсульт у лиц трудоспособного возраста в Республике Тыва. – № 4. – С.91-93.

Пащенко А.В., Воропаев А.В., Исаев Ю.С. К вопросу об особенностях суицидомании в Чукотском автономном округе. – № 1. – С.84-86.

Резвых Ю.А., Ковальская Г.Н. Современные подходы к совершенствованию системы обеспечения и контроля качества лекарственных средств на региональном уровне. – № 6. – С.104-106.

Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая регламентация: много вопросов без ответов. – № 2. – С.75-78.



Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение фармацевтических работников. – № 4. – С.93-95.

Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение населения. – № 8. – С.80-82.

Сабаев А.В. Динамика летальности по данным центра острых отравлений города Омска за 2002-2011 гг. – № 3. – С.79-81.

Уламбаяр Л., Хурэлбаатар Л., Амаржаргал Б., Мунхбт С. Результаты лекарственной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с применением фармако-экономического ABC/VEN –анализа. – № 8. – С.92-94.

Федчишин Н.О., Федчишин О.В. Некоторые современные проблемы деятельности по оказанию ортопедической стоматологической помощи населению. – № 6. – С.115-116.

Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В. Оценка эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу в Алтайском крае. – № 2. – С.73-75.

### ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Абрамович С.Г., Семенищева Е.А., Стрежнева М.В., Бердницкая М.Е. Качество жизни у больных артериальной гипертонией с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли. – № 6. – С.126-128.

Агаев А.А. Особенности пищевого поведения и его роль в формировании артериальной гипертонии среди населения г. Баку. – № 2. – С.79-81.

Алексеев И.В., Зайцев А.П. К вопросу об установлении причины смерти лиц, обнаруженных на пожарах. – № 7. – С.117-119.

Алексеева С.Н., Иванова О.Н. Влияние курения беременных на антропометрические показатели новорожденных. – № 2. – С.81-84.

Анганова Е.В., Маркова Ю.А., Духанина А.В., Чемезова Н.Н. Скорость размножения и ферментативная активность бактерий рода *Klebsiella*, возбудителей острых кишечных инфекций. – № 6. – С.133-134.

Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г. Распространенность ожирения у больных сахарным диабетом в г. Иркутске. – № 6. – С.130-132.

Батудаева Т.И., Спасова Т.Е., Занданов А.О. Минеральная плотность костной ткани как фактор риска остеопорозических переломов. – № 1. – С.95-97.

Боярчук О.Р., Банадыга Н.В., Гариян Т.В. Острая ревматическая лихорадка и вирусы семейства *Herpesviridae*: существует ли связь? – № 2. – С.90-92.

Буйнова С.Н., Дампилова О.В. Сравнительная оценка распространенности симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в городах Иркутске и Улан-Удэ. – № 6. – С.135-137.

Быхалов Л.С. Медико-социальная характеристика умерших от туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. – № 8. – С.94-97.

Горбунов Н.С., Чикун В.И., Горбунов Д.Н., Залеский А.А., Русских А.Н., Хлуднева Н.В., Шеховцова Ю.А., Архипкин С.В. Антропометрический портрет утонувших мужчин. – № 5. – С.98-100.

Гречкина Л.И., Карандашева В.О. Характеристика показателей физического развития подростков – уроженцев Магадана. – № 3. – С.91-94.

Деревцова С.Н., Капустенская Ж.И., Медведева Н.Н., Зайцева О.И., Терехов А.Н. Исследование параметров ходьбы разных соматотипов старших возрастных групп городского населения. – № 1. – С.109-111.

Долгих Т.И., Чекмарев Г.В., Сербаев Д.А., Кадыцина Т.В. Опыт разработки прогностической модели для оценки состояния репродуктивного здоровья социально-адаптированной молодежи. – № 8. – С.97-101.

Дубынина С.С. Химический состав растений Тулунского района Иркутской области. – № 5. – С.108-111.

Еркегул С., Савченков М.Ф. Эпидемиология и факторы риска развития сахарного диабета у работников железной дороги Монголии. – № 7. – С.108-110.

Захарова Ф.А., Голокова В.С. Здоровье и спорт в условиях Севера. – № 2. – С.84-86.

Зиядуллаев У.Х. Применение «ТАФ» Лакто-Флора при кандидозной вульвовагините у девочек-подростков. – № 5. – С.100-102.

Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Любимов Б.М., Малых А.Ф., Третьяков А.Б., Немцева А.А., Бидагаева Л.Ю., Корнюшин А.А. Острые отравления нестероидными противовоспалительными средствами у детей и взрослых г. Иркутска и г. Улан-Удэ. – № 1. – С.89-92.

Казимов М.А., Али Ф.М. Гигиеническая значимость исследования ферментативной активности почв примыкающих территорий. – № 1. – С.98-100.

Капустина Т.А., Маркина А.Н., Кин Т.И., Парилова О.В., Белова Е.В. Мероприятия по улучшению медицинской помощи населению с верифицированной хламидийной инфекцией верхнего отдела респираторного тракта. – № 2. – С.95-98.

Колоскова Т.П., Фефелова В.В., Мартынова Г.П. Прогностическая значимость определения компонентного состава тела у детей больных острыми кишечными инфекциями. – № 3. – С.84-86.

Круглова Е.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г., Распопина Л.А., Ботвинкин А.Д. Лекарственная резистентность условно-патогенных бактерий, выделенных от пациентов с ВИЧ-инфекцией. – № 5. – С.103-105.

Кулинич С.И., Чертовских М.Н. К вопросу об абортax. – № 6. – С.142-144.

Курчевенко С.И., Бодиенкова Г.М. Оценка цитокинового профиля у экспериментальных животных в зависимости от продолжительности воздействия вибрации. – № 1. – С.104-106.

Лахман О.Л., Калинина О.Л., Зобнин Ю.В., Седов С.К. Проблемы диагностики начальной формы профессионального флюороза у работников современного производства алюминия. – № 6. – С.137-140.

Марьянян А.Ю., Флоренсов В.В., Михалевиц И.М., Шевченко Е.Н., Гаспарян В.А. Течение беременности и родов у женщин с бессимптомной бактериурией. – № 1. – С.106-108.

Напрасникова Е.В. Санитарно-экологические функции почвенного покрова г. Черемхово. – № 7. – С.110-112.

Пищугина А.В., Белякова Н.А., Иванов А.Г., Лясникова М.Б. Особенности патологии щитовидной железы у работников промышленных предприятий йоддефицитного региона. – № 5. – С.105-108.

Поляк-Товт В.М., Горленко О.М., Поляк М.А. Биохимические и иммунологические маркеры коревой инфекции в ассоциации с глистной инвазией у детей. – № 7. – С.120-122.

Протасов К.В., Тарваа М. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенность, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска. – № 6. – С.122-126.

Савилов Е.Д., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А., Зарбуев А.Н. Генотип *LAM Mycobacterium tuberculosis* в Бурятии. – № 6. – С.140-142.

Савченков М.Ф., Анганова Е.В., Чемезова Н.Н., Духанина А.В. Профиль антибиотикорезистентности условно-патогенных энтеробактерий реки Ангары. – № 6. – С.120-122.

Савченков М.Ф., Астафьев В.А., Поткова С.М., Ракова Е.Б., Анганова Е.В., Степаненко Л.А. Актуальные направления профилактической работы в Сибири. – № 4. – С.98-101.

Самойлова И.Ю., Макаров О.А., Астафьев В.А. Санитарно-эпидемиологическая характеристика качества воды р.Лена и гигиеническая оценка ее влияния на состояние здоровья населения Республики Саха (Якутия). – № 3. – С.87-88.

Свиштунов В.В., Огарков О.Б., Гришина Л.П., Каян О.В. Сравнительная характеристика летальных исходов от туберкулеза а соматических и специализированных стационарах г. Иркутска в период 2008-2011 гг. по данным патологоанатомических исследований. – № 2. – С.87-90.

Сосновская Е.В. Влияние хронических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта на структуру общих показателей физического и психического здоровья. – № 5. – С.95-98.



Суслова М.Ю., Кравченко О.С., Косторнова Т.Я., Парфенова В.В. Санитарно-бактериологическая оценка качества вод в местах выходов минеральных источников долины реки Шумак (Тункинские Гольцы, Восточная Сибирь). – № 2. – С.92-95.

Ташежкина Н.В., Клишина М.Н. Организация школьного питания в современных условиях: проблемы и пути решения. – № 7. – С.113-117.

Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Ханхареєв С.С., Богданова О.Г. Гигиеническая оценка качества пищевых продуктов в Республике Бурятия. – № 1. – С.102-104.

Тонких Ю.Л., Цуканов В.В., Бронникова Е.П., Штыгашева О.В. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии. – № 3. – С.89-91.

Хлуднева Н.В., Исаев Ю.С., Горбунов Н.С., Чикун В.И., Воропаев А.В. Микрофитоценозы реки Енисей и их судебно-медицинское значение для установления обстоятельств утопления. – № 1. – С.111-113.

Цыренжапова Н.А., Погорелова И.Г. Анализ показателей физического развития детей дошкольного возраста г. Иркутска. – № 1. – С.101-102.

Шелехова Ю.В., Храмцова Н.А., Куклин С.Г., Маркелова В.А. Анализ заболеваемости и особенности течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки работников железнодорожного транспорта. – № 6. – С.128-130.

Шин Н.С., Савченков М.Ф., Макаров О.А., Николаева Л.А., Мануева Р.С., Охремчук Л.В. Анализ тиреоидной патологии в условиях загрязнения окружающей среды фтористыми соединениями у детей города Братска. – № 1. – С.92-95.

Широкопуп С.В., Халяпин Е.Б., Сафьянова Т.В. Некоторые характеристики развития эпидемического процесса краснухи в Алтайском крае на современном этапе. – № 4. – С.96-98.

Шукиль Л.В. Опыт оказания специализированной фармакологической помощи больным сахарным диабетом в Омской области. – № 3. – С.94-96.

Юдин С.А. Влияние медико-социальных факторов на развитие рецидивов туберкулеза (по данным социологического исследования). – № 8. – С.101-103.

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Ариунжаргал Н., Сэсрэгдорж С., Барху Д. Результаты рентгенологического исследования действия сбора «Жонш-5» на консолидацию перелома. – № 5. – С.120-123.

Бальжинимаев Э.Б., Жигаев Г.Ф., Рябов М.П. Комплексные фитосредства «Диабефит» и «Черникафорте» в лечении и профилактике непролиферативной диабетической ретинопатии. – № 5. – С.116-119.

Батгэрэл Лувсаншарав, Амбага Миэзгомбо, Саранцэцэг Банди, Цэнд-Аюуш Дамба. Гипогликемические и гиполлипидемические эффекты препарата «Антидиабет-3» у кроликов с аллоксан-индуцированным диабетом. – № 3. – С.96-98.

Буинов М.В., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Выделение и идентификация флавоноидов золотарника даурского. – № 5. – С.123-126.

Гармаев Д.Э., Шантанова Л.Н., Разуваева Я.Г., Николаев С.М. Анксиолитическое действие *Citricifuga dahurica*. – № 6. – С.154-155.

Горячкина Е.Г., Гордеева В.В., Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Оптимизация технологии экстра сухого листьев грушанки круглолистной. – № 2. – С.101-103.

Горячкина Е.Г., Буинов М.В., Федосеева Г.М. Товароведческие показатели сырья золотарника даурского. – № 4. – С.110-112.

Горячкина Е.Г., Данильцев И. А., Федосеева Г.М. Минеральный состав надземных органов некоторых видов рода герань. – № 5. – С.114-116.

Еруулт Ч., Наранхажид М., Чойжамц Г., Пурэвдорж И. Молекулярно-генетическое исследование *Dasiphora fruticosa* растущего в Монголии. – № 4. – С.106-110.

Ефремов Е.А., Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Компонентный состав эфирного масла и некоторых экстрактивных веществ *Pulmonaria mollis Hornem.* – № 7. – С.125-128.

Жданова Г.О., Вятчина О.Ф., Быбин В.А., Стом Д.И., Федосеева Г.М. Использование *Saccharotycus cerevisiae* для

оценки биологической активности лекарственных препаратов. – № 4. – С.104-106.

Зыкова И.Д., Кондратюк Т.А., Ефремов А.А. Исследование состава эфирного масла надземной части *Tagetes patula* L., культивируемых в Сибирском регионе. – № 2. – С.103-105.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Состав эфирного масла надземной части репешка обыкновенного, произрастающего в Сибирском регионе. – № 3. – С.98-100.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А., Нарчуганов А.Н. Компонентный состав эфирного масла корней пастернака лесного по данным хромато-масс-спектрометрии. – № 4. – С.102-104.

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Сравнительный анализ составов эфирных масел *Melilotus albus Medikus* и *Melilotus officinalis L. Pall.* – № 5. – С.112-114.

Корнопольцева Т.В., Асеева Т.А. Марь остистая – лекарственное растение тибетской медицины. – № 3. – С.102-104.

Лубсандоржиева П.Б., Болданова Н.Б., Попов Д.В. Количественный анализ флавоноидов в растительном средстве методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – № 1. – С.114-115.

Лубсандоржиева П.Б., Болданова Н.Б., Соктоева Т.Э. Химический состав эфирного масла гепатопротекторного сбора. – № 2. – С.99-101.

Мурашкина И.А., Гордеева В.В., Горячкина Е.Г. Оптимизация технологии сухого экстракта побегов рододендрона золотистого. – № 3. – С.100-102.

Николаев С.М., Торопова А.А., Федоров А.В., Разуваева Я.Г., Самбуева З.Г., Убеєва И.П., Лемза С.В. Влияние *Lomatogonium carinthiacum* на метаболические процессы в печени крыс при тетрациклиновом гепатите. – № 6. – С.145-147.

Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Верлан Н.В., Убеєва И.П., Базарова Н.Ц. Психотропное действие растительного средства «Ноофит». – № 6. – С.147-149.

Смагулова Т.Б., Хобракова В.Б. Фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Фитотон» при экспериментальном иммунодефиците. – № 5. – С.126-128.

Соседова Л.М., Мартынов А.М., Капустина Е.А., Титов Е.А. Исследование муколитических и противовоспалительных свойств спиртового экстракта фиалки одноцветковой и фитосбора. – № 6. – С.149-152.

Урбанова Е.З., Гуляев С.М., Николаев С.М., Туртуева Т.А. Мембраностабилизирующий эффект экстракта *Phlojodicarpus sibiricus*. – № 8. – С.104-105.

Устюжина Т.В., Горохова А.В., Иванова О.Н. Применение препарата экстракта родиолы розовой у детей инфекциями мочевыводящих путей. – № 5. – С.128-129.

Хобракова В.Б., Николаев С.М. Влияние растительного экстракта «Фитоуросепт» на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов. – № 6. – С.152-153.

Цыренжапов А.В., Горячкина Е.Г., Мазунова О.И., Федосеева Г.М. Изучение антиоксидантного действия некоторых представителей астровых Восточной Сибири. – № 7. – С.123-125.

#### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Алексеев И.В., Воропаев А.В., Зайцев А.П., Исаев Ю.С. Некоторые аспекты судебно-медицинской оценки степени интоксикации алкоголем и окисью углерода у трупов, обнаруженных на пожарах. – № 2. – С.106-107.

Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Черных С.Ю., Горяев Ю.А., Антипова О.В., Казанцева Н.Ю. Паранеопластический миозит. – № 3. – С.120-123.

Ахмедов В.А., Сезина И.А., Кузовкин А.Н., Керученко А.Л. Редкий случай метастатического поражения сердца как проявления злокачественного новообразования почки. – № 4. – С.113-115.

Баженова Ю.В., Шантуров В.А., Бойко Т.Н., Бойко Д.И., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике острого панкреатита. – № 6. – С.159-161.

Бакланова О.В., Батороев Ю.К., Кислицына Л.Ю., Ковалев Е.В., Зайганова Е.А., Попов И.П., Манькова Т.Л., Тараненко А.В. Случай редкой опухоли – метанефрогенной аденомы. – № 2. – С.115-116.

Бархатов М.В., Родиков М.В. Клинический случай па-

роксизмальных тонических подведений глаз вверх у ребенка. – № 8. – С.106-109.

Гуанда Цяо, Тишков Н.В., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Гуманенко В.В. **Способ моделирования нарушенной посттравматической регенерации костей голени.** – № 7. – С.131-134.

Дворниченко В.В., Мирочник М.В., Свирепик М.А. Эффект молочнокислого продукта на длительность использования голосовых протезов у ларингэктомированных пациентов. – № 1. – С.122-124.

Диденко Н.М., Вязьмин А.Я., Мамонова Н.В. Медико-статистическое исследование частоты головной боли у взрослых с аномалиями и деформациями прикуса. – № 1. – С.120-122.

Емельяничук Е.Ю., Анциферова Л.Н., Кириллова Е.П., Степанова О.С., Борисова М.В., Федоров А.В., Красицкий А.И. Трудный диагноз: клинический случай висцерально-токсокароза у ребенка. – № 1. – С.116-118.

Енисеева Е.С., Власюк Т.П. Острый стент-тромбоз у больного с гепарининдуцированной тромбоцитопенией. – № 5. – С.130-131.

Зайцев И.С. Показания к повторным операциям при альвеококкозе печени. – № 8. – С.110-112.

Зобнин Ю.В., Кутателадзе Р.Г., Малых А.Ф., Пазюков Е.А., Провадо И.П., Тетерина И.П. Острые отравления антикоагулянтами по данным Иркутского токсикологического центра. – № 5. – С.131-134.

Казакова Р.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А., Сергеева Л.В. Положительный вирусологический ответ на лечение интроном-альфа больной с циррозом печени вирусного С генеза. – № 2. – С.113-115.

Калягин А.Н., Григорьева Т.В., Антипова О.В., Большедворская О.А. Паранеопластический артрит. – № 5. – С.139-141.

Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Аникеев С.Г., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Особенности клеточной интеграции в инкубаторах из пористого никелида титана (ТН-П). – № 2. – С.117-119.

Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Лечение переломов, осложненных гнойной инфекцией. – № 5. – С.141-143.

Монастырев В.В., Сороковиков В.А., Васильев В.Ю., Пусева М.Э. Новый способ хирургического лечения застарелого заднего вывиха плеча. – № 5. – С.137-139.

Наумова О.В., Ахмедов В.А., Судакова А.Н. Оценка эффективности и безопасности применения комбинации напроксен+эзомепразол (вимова) у больных остеоартрозом. – № 7. – С.129-131.

Неделько Н.Ф., Буторина М.Н., Телегина Л.В., Зимина Л.А. Редкий случай установления характера формирования повреждений на костях черепа при пребывании трупа в водоеме с проточной водой. – № 2. – С.107-109.

Онопко В.Ф., Аргунов А.В., Чемезов А.П. Особенности течения воспалительных заболеваний урогенитального тракта у мужчин при условно-патогенной микрофлоре. – № 4. – С.115-116.

Орлов П.Э., Козлова Н.М. Болезнь Кароли. – № 3. – С.117-120.

Осипок Н.В., Черных С.Ю., Казакова Р.В. Проблемы ведения больных с системной красной волчанкой. – № 3. – С.108-110.

Перловская В.В., Дюков А.А., Неретина Е.В. Опыт лечения детей с минно-взрывной травмой. – № 6. – С.155-159.

Пономаренко Е.Н., Савватеева В.Г., Васильева Е.И., Наумова Е.С. Динамика неврологических симптомов при детском церебральном параличе у детей в процессе реабилитации в условиях закрытых детских учреждений. – № 4. – С.116-118.

Попельнищева А.Э., Калягин А.Н., Родиков М.В. Демографические различия уровня артериального давления у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. – № 6. – С.163-168.

Расулов Р.И., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Сонголов Г.И., Загайнов А.С. Полностью имплантируемые системы для венозного доступа: анализ осложнений. – № 3. – С.105-108.

Самборская И.С. Нарушение сердечного ритма у детей от 0 до года по материалам отделений Ивано-

Матренинской городской детской клинической больницы. – № 1. – С.118-120.

Скворцов М.Б. Локальная пластика рецидивной послеоперационной грыжи передней брюшной стенки (длительные клиничко-анатомические наблюдения). – № 3. – С.113-117.

Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Кайгородова И.Н. Клиническое наблюдение секвестрации лёгкого. – № 3. – С.104-105.

Сурэнжав У, Дашицэрэн И., Бямбаа А., Сурэнжав У. Возбудитель внебольничной пневмонии в Монголии: результаты исследования. – № 5. – С.135-136.

Толстикова Т.В., Михно Т.А., Гвак Г.В. Клинический случай тяжелого ветряночного энцефалита и миокардита. – № 6. – С.161-163.

Чарышкин А.Л., Солдатов А.А., Дементьев И.Н. Оптимизация хирургического лечения больных хроническим рецидивирующим парапроктитом. – № 2. – С.109-111.

Шведова М.В., Дамбаев Г.Ц., Вусик А.Н., Гюнтер В.Э., Просекина Н.М., Гуляев В.М., Попов А.М. Новый способ хирургического лечения хронического стерномедиастинита с использованием имплантата из никелида титана. – № 4. – С.119-121.

Энхжаргал Я., Алтайсайхан Х., Ангар Д., Цэрэндагва Д., Даваалхам Д. Оценка эффективности обучающих программ самоконтроля для больных с впервые выявленным сахарным диабетом второго типа в Монголии. – № 3. – С.110-112.

Якубович А.И., Чащин А.Ю., Бобкова Е.Н. Случай красного волосяного отрубевидного лишая. – № 2. – С.111-113.

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зобнин Ю.В., Седов С.К. Одержимый страстью познания. Страницы биографии академика К.Р. Седова (к 95-летию со дня рождения). – № 7. – С.134-140.

Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Макарова М.А., Арсентьева Н.И. Вклад Т.Д. Зыряновой в становлении, развитии и совершенствовании травматолого-ортопедической службы Восточной Сибири и Дальнего Востока (светлой памяти и к 85-летию со дня рождения посвящается). – № 8. – С.113-119.

Левента А.И., Усов Л.А. Историческая ретроспектива и современность кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета (к 90-летию со дня образования). – № 2. – С.122-128.

Окладников В.И., Быков Ю.Н., Васильев Ю.Н. Новые симптомы и синдромы патологии нервной системы, описанные сотрудниками кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета. – № 4. – С.122-123.

Пинский С.Б., Белобородов В.А. История развития и перспективы эндокринной хирургии в Иркутской области. – № 3. – С.126-129.

Решетник Л.А. Кафедре детских болезней Иркутского государственного медицинского университета – родоначальнице Иркутской педиатрической школы – 90 лет. – № 1. – С.124-127.

Федотченко А.А. История развития курортной науки в Приангарье. – № 6. – С.168-170.

Шаламов В.А. Санитарное просвещение Сибири в 1920-1930-е годы. – № 2. – С.120-122.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Исследование радиоактивных изотопов углерода и водорода как источников внутреннего фонового облучения человеческого организма в 1940-1950-х гг. прошлого столетия (исторический аспект). – № 2. – С.128-131.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Изучение гамма-излучения радиоактивных веществ, находящихся в почве как материал для последующей оценки вероятности различных заболеваний в СССР, США и в Европе в 50-е гг. XX века: исторический ракурс. – № 4. – С.123-126.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Оценка мощности доз и ионизации внешнего радиоактивного облучения человека в 50-х годах прошлого столетия. – № 8. – С.120-122.

Щербатых А.В. К 90-летию кафедры факультетской хирургии Иркутского государственного медицинского университета. – № 1. – С.127-134.

### ЛЕКЦИИ

- Бархатов М.В., Родинов М.В. Центральные причины головокружения у детей. – № 7. – С.140-143.
- Верлан Н.В. Новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных препаратов – улучшенная эффективность и безопасность. – № 4. – С.127-128.
- Галченко Л.И., Дворниченко В.В., Москвина Н.А. Лучевое лечение неопухолевых заболеваний. – № 6. – С.174-177.
- Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена лёгкого. – № 8. – С.123-130.
- Енисеева Е.С. Выбор антитромботической терапии после острого коронарного синдрома. – № 1. – С.138-141.
- Енисеева Е.С. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильной ишемической болезнью сердца. – № 7. – С.143-146.
- Майборода А.А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза. – № 1. – С.134-138.
- Майборода А.А. Гены и белки онкогенеза. – № 2. – С.132-138.
- Майборода А.А. Гены и белки апоптоза. – № 3. – С.130-135.
- Скворцова Р.Г. Современные подходы к организации клинико-диагностической лаборатории. – № 6. – С.170-174.
- Усова Н.Ф. Воспалительные заболевания пародонта: патогенез, принципы комплексного лечения. – № 1. – С.141-144.
- Усова Н.Ф., Усов Л.А. К проблеме предрака в стоматологии. – № 4. – С.129-131.
- Фалалеева С.О., Ильенкова Н.А., Анциферова Л.Н., Красовская Н.В., Лобанова С.М., Бекузаров С.С. Основополагающие принципы диагностики гломерулопатий в детском возрасте в практике врача-педиатра. – № 8. – С.130-133.
- Федчишин О.В., Федчишин Н.О. Современные методы диагностики в стоматологии. – № 6. – С.177-179.

### ПЕДАГОГИКА

- Алексеев И.В., Воропаев А.В., Зайцев А.П., Исаев Ю.С. К вопросу об оптимизации учебного процесса за счет внедрения авторских научных разработок. – № 1. – С.147-148.
- Воропаев А.В. Использование инновационных методов обучения медицинскому праву. – № 1. – С.148-149.
- Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С. Формирование мотивации учебной деятельности студентов на примере предмета судебной медицины. – № 1. – С.145-146.
- Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С. Внедрение некоторых инновационных технологий в учебный процесс на кафедре судебной медицины (психолого-педагогический аспект). – № 4. – С.132-136.
- Онучина Е.В. Молодежный научный кружок – важное звено в подготовке специалиста. – № 2. – С.141-144.
- Сонголов Г.И., Галева О.П. Пироговские традиции формирования элементов профессиональной компетенции в процессе преподавания топографической анатомии и оперативной хирургии. – № 3. – С.135-137.
- Сонголов Г.И., Галева О.П., Юдин А.А. Из педагогической сокровищницы Пирогова. – № 8. – С.134-137.
- Усов Л.А., Усова Н.Ф. Еще раз о проблемах и задачах высшего медицинского образования. – № 2. – С.142-144.
- Шуматов В.Б., Крулович Е.В., Трусова Л.Н., Рассказова В.Н. Публичный доклад как инструмент обеспечения информационной открытости и общественной оценки современного вуза. – № 2. – С.139-141.
- Яновский Л.М. Медико-педагогическая основа работы по санитарно-гигиеническому воспитанию населения. – № 8. – С.137-140.

### АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

- Даценко С.О., Кицул И.С. Современные ориентиры развития профессиональных медицинских сообществ в контексте нового законодательства по здравоохранению. – № 6. – С.179-180.
- Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Особенности административных правонарушений, выявленных в процессе лицензионного контроля медицинских и фармацевтических организаций. – № 4. – С.140-143.
- Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Законодательные ограничения, налагаемые на медицинских и фармацевтических работников при осуществлении ими профессиональной деятельности. – № 7. – С.147-148.
- Колядо Е.В., Лазарев В.С., Перфильев А.А. Обоснование необходимости совершенствования нормативно-правового регулирования лицензирования медицинской деятельности. – № 8. – С.140-143.
- Ободенко Н.С., Фадеев С.Н., Ерохин Е.В., Маслауская Л.С., Исаев Ю.С. К вопросу о медико-правовой оценке летального исхода в клинике. – № 7. – С.148-151.
- Ходакова О.В., Шильникова Н.Ф., Куйдина Н.А. Оценка факторной обусловленности правовой информированности врачей в области законодательства об охране здоровья граждан. – № 3. – С.138-141.
- Ходакова О.В. Анализ обращений граждан в системе обязательного медицинского страхования как инструмент урегулирования конфликтных ситуаций на досудебном этапе. – № 4. – С.137-140.
- Ходакова О.В., Шильникова Н.Ф. Значение уровня правовой грамотности населения в системе управления качеством медицинской помощи. – № 5. – С.144-147.

### ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

- Неделько Н.Ф. Об одном из указов императрицы Анны Иоанновны. – № 3. – С.141-144.

### ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Зобнин Ю.В. Юбилей токсикологической службы Свердловской области. – № 8. – С.144-145.
- Калягин А.Н., Антипова О.В., Янышева А.В., Гуляева Л.М. VI съезд ревматологов Олссии (14-17 мая 2013, Москва). – № 4. – С.144.
- Онопко В.Ф., Сысин С.А., Рожанский П.В. VI научно-практическая конференция урологов Восточной Сибири «Актуальные вопросы в урологии» и III Российско-Немецкий симпозиум «Фармакотерапия, эндоурология и урогенитальная хирургия» (г. Иркутск, 27-28 июня 2013 года). – № 7. – С.151-152.

### РЕЦЕНЗИИ

- Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Рецензия на монографию Князюк Н.Ф., Кицул И.С. Методология построения интегрированной системы менеджмента медицинских организаций (М.: Менеджмер здравоохранения, 2013). – № 8. – С.145-146.

### ЮБИЛЕИ

- Балабина Наталья Михайловна (к 60-летию со дня рождения). – № 1. – С.150-151.
- Злобин Владимир Игоревич (к 70-летию со дня рождения). – № 1. – С.151-152.
- Корытов Леонид Иннокентьевич (к 70-летию со дня рождения). – № 5. – С.148.
- Николаев Сергей Матвеевич (к 70-летию со дня рождения). – № 8. – С.147.

Содержание №№ 1-8, 2013. – № 8. – С.148-156.