

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

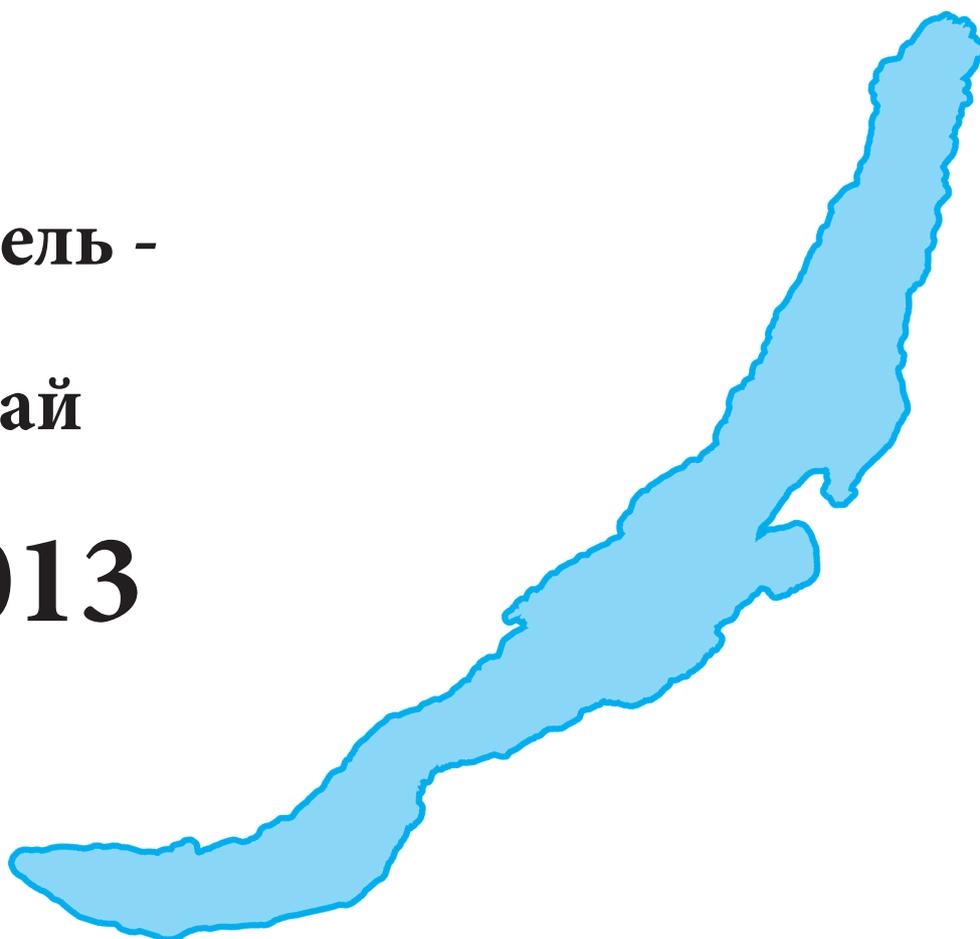
---

**3**

**апрель -**

**май**

**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 25.04.2013  
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

---

**№ 3**

**апрель -**

**май**

**2013**

**ТОМ 118**

**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 2540100000 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

Якубович А.И., Новицкая Н.Н., Баранчук Н.И. Психосоматические аспекты патогенеза псориаза . . . . .	5
Борисова М.В. К вопросу о стратификации риска у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности . . . . .	8
Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении . . . . .	12
Онучина Е.В. Статины: баланс между пользой и риском с точки зрения гастроэнтеролога . . . . .	15

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микитенко Д.А. Украина: региональные аспекты генетического груза врожденной и наследственной патологии . . . . .	18
Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Наследование гена транспортера серотонина у детей с аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности . . . . .	23
Бунова С.С., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Усачева Е.В., Назаров А.Н. Качество жизни у пациентов с хроническим <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированным гастритом при использовании эрадикационной терапии первой линии совместно с висмута трикалия дицитратом . . . . .	26
Копысова В.А., Пименов В.Ф., Кутков А.А., Агафонов Н.Е., Кузмичев Б.Г. Способы лечения больных с неосложненными переломами трубчатых костей кисти . . . . .	29
Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией . . . . .	33
Махмудова Н.Ш. Биоэлектрический профиль зрительной и сенсомоторной областей коры мозга крыс различного возраста, плодный период беременности прошедших в условиях гипокинезии . . . . .	36
Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах . . . . .	38
Соловьева И.А., Мартынова Г.П., Савченко А.А. Параметры иммунной системы в прогнозе реактивации хронического вирусного гепатита В у подростков . . . . .	40
Сорокина Е.А., Морова 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 . . . . .	44
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 . . . . .	47
Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Влияние особенностей суставного синдрома на развитие инвалидизирующих исходов у детей с ювенильным артритом . . . . .	51
Суховский В.С., Тетенев Ф.Ф., Суховская В.В. Влияние дыма лесных пожаров на биомеханику дыхания у здоровых лиц . . . . .	53
Бурмаа Б., Отгонбаяр Р., Чимэдсүрэн О., Сэр-од Х. Некоторые аспекты медицинской помощи при артериальной гипертензии в Монголии . . . . .	57
Куренкова Г.В., Лемешевская Е.П. Природные источники ионизирующего излучения на рабочих местах: проблемы оценки условий труда и радиационного риска . . . . .	59
Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А. Массоростовые предикторы выявления туберкулеза легких . . . . .	63
Мыщик А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Возможности морфометрической характеристики синапсов неокортекса человека при иммуногистохимической верификации . . . . .	66
Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Бородулина И.И., Кохан С.Т., Бородулина Н.В. Влияние экстракта молочая Фишера на репарацию кожной раны в эксперименте . . . . .	69
Кропотина Т.В., Морова Н.А., Гудинова Ж.В., Кокухина Н.С. Факторы риска и прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом . . . . .	72
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 . . . . .	76

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сабаев А.В. Динамика летальности по данным центра острых отравлений города Омска за 2002-2011 гг. . . . .	79
Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбак-оол Р.Ч. Медицинская помощь больным с инсультом на этапах скорой помощи . . . . .	81

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Колоскова Т.П., Фефелова В.В., Мартынова Г.П. Прогностическая значимость определения компонентного состава тела у детей больных острыми кишечными инфекциями . . . . .	84
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) . . . . .	87
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 . . . . .	89
Гречкина Л.И., Карандашева В.О. Характеристика показателей физического развития подростков – уроженцев Магадана . . . . .	91
Шукиль Л.В. Опыт оказания специализированной фармакологической помощи больным сахарным диабетом в Омской области . . . . .	94

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Батгэрэл Лувсанишарав, Амбага Миэзгомбо, Саранцэцэг Банди, Цэнд-Аюуш Дамба. Гипогликемические и гиполлипидемические эффекты препарата «Антидиабет-3» у кроликов с аллоксан-индуцированным диабетом . . . . .	96
Зыкова И.Д., Ефремов А.А. Состав эфирного масла надземной части репешка обыкновенного, произрастающего в Сибирском регионе . . . . .	98
Мурашкина И.А., Гордеева В. В., Горячкина Е. Г. Оптимизация технологии сухого экстракта побегов рододендрона золотистого . . . . .	100
Корнопольцева Т.В., Асеева Т.А. Марь остистая – лекарственное растение тибетской медицины . . . . .	102

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Кайгородова И.Н. Клиническое наблюдение секвестрации лёгкого . . . . .	104
Расулов Р.И., Зубков Р.А., Дворниченко В.В., Сонголов Г.И., Загайнов А.С. Полностью имплантируемые системы для венозного доступа: анализ осложнений . . . . .	105
Осипок Н.В., Черных С.Ю., Казакова Р.В. Проблемы ведения больных с системной красной волчанкой . . . . .	108
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 . . . . .	110
Скворцов М.Б. Локальная пластика рецидивной послеоперационной грыжи передней брюшной стенки (длительные клиничко-анатомические наблюдения) . . . . .	113
Орлов П.Э., Козлова Н.М. Болезнь Кароли . . . . .	117
Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Черных С.Ю., Горяев Ю.А., Антипова О.В., Казанцева Н.Ю. Паранеопластический миозит . . . . .	120

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шевченко Е.В., Коржув А.В. Исследование радиоактивных изотопов углерода и водорода как источников внутреннего фонового облучения человеческого организма в 40-50-х гг. прошлого столетия (исторический аспект) . . . . .	123
Пинский С.Б., Белобородов В.А. История развития и перспективы эндокринной хирургии в Иркутской области . . . . .	126

## ЛЕКЦИИ

Майборода А.А. Гены и белки апоптоза . . . . .	130
--	-----

## ПЕДАГОГИКА

Сонголов Г.И., Галеева О.П. Пироговские традиции формирования элементов профессиональной компетенции в процессе преподавания топографической анатомии и оперативной хирургии . . . . .	135
--	-----

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

Ходакова О.В., Шильникова Н.Ф., Куйдина Н.А. Оценка факторной обусловленности правовой информированности врачей в области законодательства об охране здоровья граждан . . . . .	138
---	-----

## ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Неделько Н.Ф. Об одном из указов императрицы Анны Иоанновны . . . . .	141
---	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ЯКУБОВИЧ А.И., НОВИЦКАЯ Н.Н., БАРАНЧУК Н.И. – 2013  
УДК: 616.5:616-053.9

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПСОРИАЗА

*Андрей Игоревич Якубович, Наталья Николаевна Новицкая, Наталья Ивановна Баранчук*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.И. Малов, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович)

**Резюме.** Псориаз представляет хроническое, мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением кожи, имеющее генетическую и иммунологическую основы. В обзоре представлены исторические и современные взгляды на психосоматические аспекты патогенеза псориаза, необходимость поиска адекватных подходов к лечению и профилактике заболевания с использованием психотропных препаратов, наряду с общепринятым лечением.

**Ключевые слова:** псориаз, психодерматология, психосоматический.

## THE PSYCHOSOMATIC ASPECTS OF PSORIASIS PATHOGENESIS.

*A.I. Yakubovitch, N.N. Novitskaya, N.I. Baranchuk*  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Nowadays, psoriasis is considered as a chronic, multifactorial disease, mainly affecting the skin, which has a genetic and immunological basis. The paper describes historical and contemporary perspectives on psychosomatic aspects of the pathogenesis of psoriasis, also necessity to look for appropriate approaches to treatment and prevention of the disease with use of psychotropic drugs, along with the standard treatment.

**Key words:** psoriasis, psychodermatology, psychosomatic.

Проблема взаимоотношения психики и кожи как предмет научного познания уходит корнями в историю человечества. Издавна врачами отмечалось особое место психического компонента в структуре целого ряда кожных заболеваний. Отголоски подобного подхода можно найти ещё в трудах Гиппократа, который, формулируя свою идею о природе человеческой сущности в виде четырёх основополагающих черт характера, отметил единые формирующие механизмы и для кожных заболеваний [3,12,16,31].

Начало психосоматического подхода в дерматологии было положено в конце XVIII века, когда W. Falconer в 1788 году впервые предпринял попытку связать активность кожного процесса с нарушением иннервации поражённых участков кожи [52]. В дальнейшем теория патологической иннервации кожи достаточно долгое время служила предметом дискуссии. В свете этой концепции рассматривалось происхождение «невроза кожи», выделенного E. Wilson в 1867 году. Указанным термином автор определял кожные заболевания, в основе которых лежали те или иные «невротические конфликты» [15,20,21,25]. В 1916 году Джеллифф и Эванс описали случай псориаза и утверждали, что первостепенное этиологическое значение имели психологические факторы, в частности эксгибиционистские наклонности [3]. В 1933 году немецкий дерматолог W. Sack в своём труде «Психика и кожа» впервые описал принцип экспериментальной деятельности в психосоматической дерматологии, подчёркивая большое значение статистических методов [66]. Он предполагал, что симптомы кожных заболеваний развиваются в зависимости от ряда факторов: наследственной предрасположенности, конституциональных особенностей, окружающей среды и, самое главное, индивидуального жизненного пути человека. Подчёркивая демонстративность соматопсихических отношений между кожными покровами и психикой, W. Sack предложил принимать состояние кожи как один из показателей состояния психики индивидуума [66]. Американский психоаналитик F. Alexander в 1968 году впервые показал, что кожа обладает свойством специфической органной предрасположенности к реакции на стресс. Главная идея автора выражалась простой мыслью о том, что патологический

кожный процесс включает в себя не только локальный очаг, но и разум больного [3]. Австралийский психоаналитик F. Whitlok в работе «Психофизиологические аспекты кожных болезней» (1980) ввел понятие «психодерматология» [67].

В России проблема психодерматологии интересовала многих учёных. В первую очередь следует отметить серию работ основателя российской научной дерматологии А.Г. Полотебнова, объединённых под общим названием «Нервные болезни кожи» (1886-1887 гг.). Алексей Герасимович Полотебнов рассматривал псориаз и другие дерматозы в тесной связи с патологией внутренних органов, обменом веществ и состоянием нервной системы. Такое представление тесно увязывалось с его учением о кожных заболеваниях, согласно которому патология кожи является отражением функционального состояния систем организма [41].

В начале прошлого столетия почти все неинфекционные кожные болезни (в том числе и псориаз) рассматривались как в свете теории нервизма И.М. Сеченова, так и психофизиологического учения И.П. Павлова [21]. П.В. Никольский (1901), отмечая причинное значение эмоциональных расстройств в патогенезе кожных заболеваний, рассматривал псориаз как своеобразный трофоневроз, при котором нарушены адаптационные механизмы [35]. Этой проблеме уделяли большое внимание и другие ученые. Так, А.И. Картамышев (1936) опубликовал первую в СССР монографию «Гипноз в дерматологии» [23], М.М. Желтаков (1950) также работал в области гипнотерапии («Электросон и гипноз в дерматологии») кожных болезней [19]. Из отечественных работ следует отметить исследования В.Н. Гороховой (1974) [10], В.Ю. Елецкого (1986) [18], изучавших нервно-психические нарушения у больных псориазом и нейродерматозами.

Наибольший интерес для дерматолога представляют, прежде всего, психосоматические болезни. Психосоматические болезни с кожными поражениями – это соматические расстройства, которые возникают под влиянием или при участии эмоционального напряжения, в частности психических воздействий, испытанных кожным больным в прошлом или в настоящее время [1]. Отнесение псориаза к разряду психосомати-

ческих заболеваний кожи основано на огромном клиническом материале, позволяющем проследить взаимосвязь между эмоционально-стрессовыми ситуациями и манифестацией дерматоза [8,30,31]. Если сам факт этой взаимосвязи не вызывает сомнений, то пути реализации нейрокутаных воздействий во многом остаются неясными [40].

Провоцирующая роль психогенных факторов на возникновение и течение псориаза издавна отмечалась врачами. Ещё в прошлом столетии отечественные авторы подчёркивали значение нервно-психических факторов: описаны многочисленные наблюдения, подтверждающие роль психогенной травмы, умственного переутомления в происхождении и развитии псориаза [7,12,46,47]. По данным С.И. Довжанского (2006) у 52,5% больных обострение псориаза наблюдались после острых нервно-психических потрясений, отрицательных эмоций и нервного перенапряжения. С тяжёлыми психическими потрясениями и выраженными негативными эмоциями развитие псориаза связывали более 50% больных, причем интервал между причиной и следствием у 1/3 этих больных составлял около 2-14 дней, а у остальных – не более 3 недель [13]. Толчком к возникновению болезни могут быть несчастные случаи или смерть близких, семейные ссоры или конфликты на службе, общественные проблемы, нравственные потрясения, тяжкие заботы, нанесённые обиды и многие другие неприятности.

Помимо чисто временной зависимости между воздействием эмоционального стресса и проявлениями кожной патологии, нередко отмечается четкий параллелизм между тяжестью, распространённостью, активностью течения, давностью заболевания и интенсивностью психоэмоциональных расстройств [14,33,36]. Данные зарубежных исследований [51,54,57,65], посвящённых изучению развития псориаза, показали, что обострение псориаза на протяжении 4 недель после воздействия стрессового события можно ожидать более чем у 80% страдающих этой болезнью. Однако после распределения больных на группы по степени тяжести стрессового события (высокая степень стресса или низкая степень стресса) было выявлено, что больные с высокой степенью стресса чаще жалуются на ухудшение состояния, обнаруживают более высокие показатели по индексу PASI и предъявляют больше жалоб, связанных с болезнью, чем больные низкой степенью стресса [36]. Сведения о наличии корреляции между стрессом и обострениями псориаза подтверждаются также психотерапевтическими исследованиями. Так, методики улучшения релаксации и совладения со стрессом привели не только к улучшению самочувствия, но и к нормализации состояния кожного покрова [61,64].

Исследования состояния нервной системы у больных псориазом выявили существенные сдвиги, свидетельствующие об изменении силы и динамики основных процессов в коре головного мозга, нарушении проводимости периферических нервов (в очагах поражения больных псориазом имеется снижение тактильной, болевой и температурной чувствительности), понижение возбудимости симпатического отдела вегетативной нервной системы. У больных псориазом выявлена высокая распространённость вегетативной дисфункции, которая диагностируется у 71% больных в виде преобладания тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, нарушения адекватности вегетативного реагирования и вегетативного обеспечения деятельности [2]. Выявлена связь между состоянием вегетативной и иммунной систем [48]; отмечено нарушение ответа аденилатциклазной системы на стимуляцию катехоламинами, что говорит об истощении симпатической нервной системы и снижении уровня катехоламинов, которые регулируют содержание цАМФ и оказывают влияние на пролиферацию клеток [33].

Известно, что стресс может привести к активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с гиперсекре-

цией кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), при этом было показано, что КРГ обладает провоспалительными свойствами, приводя к активированию тучные клетки, стимуляции ангиогенеза и модулированию иммунных клеток. Установлено, что в псориазической бляшке нарушена регуляция как КРГ, так и его рецепторов [59,60]. Не исключено, что стресс может также провоцировать экзацербацию псориаза путём стимуляции высвобождения различных противовоспалительных олигопептидов (так называемых нейропептидов), таких как субстанция Р (СР), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), нейропептид Y (NY), а также соматостатина из дермальных нервных окончаний [64].

Изучение психонейроиммунных взаимодействий в современной дерматологии стало одним из приоритетных направлений [39]. Однако довольно сложно провести грань между нарушениями нейроэндокринной и иммунной систем, которые возникают в результате действия психогенных факторов и способствуют развитию псориаза, и теми, которые обусловлены наличием псориазических поражений, т.е. являющихся по своей сути следствием псориаза [38]. В современной медицине псориаз рассматривается как хроническое мультифакторное заболевание с преимущественным поражением кожи, имеющее аутоиммунный компонент и развивающееся как следствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающего воспалительный процесс с Th1-цитокинным профилем [57]. Безусловно, псориаз имеет в своём развитии, прежде всего, генетическую и иммунологическую основу, психогенные же факторы выступают в качестве звена в череде последовательных событий и приводят к возникновению или обострению дерматоза лишь в тесной связи с основными факторами патогенеза. Вместе с тем, детальное изучение патогенеза дерматоза (в частности, исследование обмена и функций нейропептидов, во многом предопределяющих течение патологических процессов при псориазе) позволяет объективизировать механизмы психогенного воздействия на кожный процесс и свидетельствует о значимой роли психических травм и неблагоприятных ситуаций в развитии и течении заболевания [37]. Реализация генетической программы, приводящей к манифестации псориазического процесса, осуществляется под контролем и при участии нейро-эндокринной системы. В тоже время именно нейро-эндокринная система первая реагирует на внешние воздействия (стресс), то есть является своеобразным посредником между внешней средой и кожным покровом. Кроме того, тесные взаимоотношения между кожей и центральной нервной системой обусловлены общностью их эмбрионального происхождения [5,6,20].

Е. Farber и соавт. (1990), изучая роль центральной и периферической нервной системы, определяли биохимическую основу негативного влияния стресса при псориазе. Авторами установлено, что многие характерные признаки псориаза (феномен Кёбнера, горизонтальное чередование слоёв паракератоза в псориазических бляшках, симметричность высыпаний и др.) могут возникать вследствие высвобождения нервными волокнами нейропептидов, которые при псориазе выступают связующим звеном между неврологическими и воспалительными реакциями. Согласно выдвинутой авторами гипотезе, под влиянием экзо- и эндогенных раздражителей из нервной ткани освобождаются нейропептиды (субстанция Р и др.), которые активизируют иммунокомпетентные клетки (макрофаги, лимфоциты и др.) и медиаторы воспаления, инициируют цепь иммунных и метаболических процессов (высвобождение гистамина, гепарина, лейкотриена, простагландина D2, протеиназ), что приводит к усилению проницаемости сосудов и вазодилатации, способствуя развитию изоморфной реакции. При этом на клетках эпидермиса в очагах поражения увеличивается количество рецепторов неврального фактора роста [53]. Следовательно,

высвобождение нейропептидов из нервных окончаний во время стресса может привести к эскалации существующих псориатических поражений кожи либо к формированию новых [49]. Нейропептиды высвобождаются в коже в основном из нервных окончаний, они также могут образовываться некоторыми клетками (дендритическими, фибробластами и даже кератиноцитами) непосредственно в коже [49,63]. Обнаружение мРНК проэнкефалина А в поражённой коже при псориазе указывает на продукцию в ней метэнкефалина; поскольку метэнкефалин тормозит пролиферацию кератиноцитов, его присутствие в очагах может рассматриваться как компенсаторное [40].

Немаловажную роль в психонейроиммунных взаимодействиях играет и сама кожа. Доказано, что она не только содержит рецепторы практически ко всем нейромедиаторам и пептидным гормонам гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы, но и может их синтезировать [11,39]. Кроме того, кожа обладает иммунными функциями. В настоящее время её рассматривают как лимфоэпителиальный орган, обеспечивающий лимфоцитам оптимальное окружение и условия для реализации иммунного ответа. Всё это позволяет считать кожу органом, непосредственно участвующим как в реакции организма на стресс, так и в осуществлении иммунного ответа [24,40].

Особый интерес представляет исследование В.И. Кулагина, О.В. Павловой (2006) [37], в котором авторы рассматривают проблемы патогенеза атопического дерматита и псориаза у больных, страдающих шизофренией. Полученные данные заставляют пересмотреть распространённые представления о том, что дерматоз может быть первичным либо вторичным по отношению к нервно-психическим расстройствам. Исходя из принципа целостности организма, одни и те же патологические процессы, которые на нервно-психическом уровне проявляются в виде раздражительности, утомляемости, склонности к депрессии, тревожности и т.д., на уровне кожи проявляются в виде высыпаний. Если основой атопического дерматита, по мнению исследователей, является общебиологический механизм персеверации

(повторного ответа), то основой псориаза является общебиологический механизм ретенции (задержанного ответа), который имеет отношение к состоянию тревоги и реакции организма на стресс, однако обеспечивает не столько разрядку возбуждения в том или ином звене функциональной системы, сколько сохранение инертности такого звена. Именно этим и можно объяснить полученные другими исследователями данные, согласно которым личностная тревожность при псориазе выше реактивной [26]. Таковы проявления действия механизма ретенции на психологическом уровне. Частое совпадение обострений псориаза с обострениями шизофрении, по-видимому, указывает на роль подготовительной фазы тревоги (в соответствии с механизмом ретенции) при том и другом заболевании.

Таким образом, в настоящее время становится всё более очевидным, что привычное разделение между «органическими» и «функциональными» заболеваниями основано на спорных предположениях. Получены дальнейшие подтверждения того, что болезнь часто возникает вследствие влияния множественных факторов (псориаз – яркий пример такого заболевания). В связи с этим возник особый интерес к той роли, которую могут играть психологические и социальные факторы. Исследования в этом направлении привели к тому, что практическая медицина расширяет своё поле зрения: больной больше не является лишь носителем какого-то заболевшего органа (например, кожи), и поэтому необходимо большее внимание уделять общему лечению больного, поскольку «болезнь является следствием неправильного развития отношений между индивидуумом и социальными структурами, в которые он включён». Несомненно, в терапии псориаза, ассоциированного с психическими расстройствами, наиболее целесообразным считается комплексный подход, предусматривающий сочетанное использование дерматотропных и психотропных средств. При этом некоторые авторы [50,55,56] отмечают, что недооценка стрессорных факторов и психических расстройств при псориазе лишает эффективного лечения не менее 40% обращающихся к ним больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адашевич В.П., Дуброва В.П. Психологическое сопровождение пациента в дерматологии (некоторые советы психолога) // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2003. – №1. – С.51-56.
2. Айзатулов Р.Ф., Юхименко В.В. Значение факторов риска в возникновении и течении псориатической болезни // Вестн. дерматол. – 2001. – №1. – С.41-43.
3. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение – Пер. с англ. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.
4. Ахмеджанов Э.Р. Психологические тесты. – М., 1996. – 320 с.
5. Белоусова Т.А., Дороженко И.Ю. Нозогенные реакции у больных дерматозами фациальной локализации // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №1. – С.41-45.
6. Белялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. – 3-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 256 с.
7. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. – М.: ПЕРСЭ, 2006. – 528 с.
8. Бройтгамм В., Кристиан П. Психосоматическая медицина. – Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 376 с.
9. Великанова Л.П., Шевченко Ю.С. Первичная профилактика психосоматических расстройств // Журнал неврол. и психиат. – 2005. – №5. – С.41-45.
10. Горихова В.Н. Нервно-психические нарушения у больных экземой, нейродермитом, псориазом и особенности их психотерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Курск, 1974. – 20 с.
11. Гребенников В.А., Дакиева Л.М. Психологический статус больных псориазом в условиях хронического стресса // Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. – СПб., 2003. – Т. 1. – С.33-34.
12. Гройсман А.Л. Медицинская психология: монография.

– М.: Магистр-Пресс, 2002. – 452 с.

13. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №1. – С.14-19.
14. Довжанский С.И. Псориаз или псориатическая болезнь. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1992. – 174 с.
15. Дороженко И.Ю., Львов А.Н. Психические расстройства в дерматологической практике (учебное пособие). – М., 2006. – 64 с.
16. Дороженко И.Ю. Современные аспекты психотерапии психодерматологических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – №6. – С.274-276.
17. Дороженко И.Ю., Львов А.Н. Терапия психических расстройств в дерматологической практике: современный взгляд на проблему // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №4. – С.16-21.
18. Елецкий В.Ю. Пограничные психические расстройства у больных псориазом и нейродермитом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1986. – 25 с.
19. Желтаков М.М., Скрипкин Ю.К., Сомов Б.А. Электросон и гипноз в дерматологии. – М., 1963. – 307 с.
20. Иванов О.Л. Проблемы психодерматологии в трудах представителей Рахмановской школы // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №4. – С.7-10.
21. Иванов О.Л., Львов А.Н. Психодерматология: история, проблемы, перспективы // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 1999. – №1. – С.28-38.
22. Иванова И.Н., Мансуров Р.А. Психосоматическое состояние больных красным плоским лишаем // Вестн. дерматол. – 2003. – №5. – С.28-30.
23. Картамышев А.И. Гипноз в дерматологии. – М., 1936. – 95 с.
24. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и её роль в патогенезе псориаза // Вестн. дерматол. – 2005. – №1. – С.19-22.

25. Квасенко А.В., Зубарев Ю.Г. Психология больного. – Л.: Медицина, 1980. – 184 с.
26. Керимов С.Г., Исмаилова М.Ю. Особенности психоэмоционального состояния больных псориазом в период обострения // Первый конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. – СПб, 2003. – Т. 1. – С.47.
27. Китаева И.И. Психоневрологические синдромы у больных псориазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2003. – 27 с.
28. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Дерматологическое качество жизни как психосоматический симптом дерматоза // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №4. – С.11-15.
29. Львов А.Н., Иванов О.Л. Краткие очерки истории психодерматологии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – №6. – С.266-267.
30. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В. Психосоматический больной на приеме у врача. – СПб., 1994. – 167 с.
31. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: новейший справочник. – М.: Эксмо, 2003. – 928 с.
32. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: справочник практического психолога. – М.: Эксмо, 2005. – 992 с.
33. Налди Л., Рзани Б. Псориаз // Доказательная медицина. – 2003. – Т. 2. №6. – С.1862-1888.
34. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1987. – 167 с.
35. Никольский П.В. Причины кожных болезней. (Вступ. лекция, чит. в Имп. Варшавск. ун-те 1-го сент. 1900 г.). – Варшава: тип. Варшавского учебного округа, 1901.
36. Нимайер Ф., Кунфер Й. Образовательные программы в дерматологии: данные доказательных исследований при atopическом дерматите и псориазе – Пер. с англ. // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2008. – №1. – С.11-21.
37. Павлова О.В. Иммуномодулирующая терапия псориаза у больных с сопутствующими шизотипическими расстройствами // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №4. – С.21-23.
38. Павлова О.В., Скрипкин Ю.К. Новые аспекты патогенеза псориаза: психонейроиммунные взаимодействия // Вестн. дерматол. – 2007. – №3. – С.9-11.
39. Павлова О.В. Новые аспекты патогенетической терапии псориаза // Вестн. дерматол. – 2005. – №6. – С.36-39.
40. Павлова О.В. Проблемы современной психодерматологии. – М., 2004. – 165 с.
41. Полотебнов А.Г. Дерматологические исследования. – СПб.: Типография М.М. Стасюлевича. – Вып. 1 и 2. – С.1886-1887.
42. Раева Т.В., Ишутина Н.П. Психологические аспекты качества жизни больных псориазом // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2006. – №4. – С.32-35.
43. Смулевич А.Б. Психические расстройства в дерматологической клинике // Психические расстройства в общей медицине. – 2006. – №1. – С.4-9.
44. Смулевич А.Б., Иванов О.Л. Современная психодерматология: анализ проблемы // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2005. – №6. – С.33-39.
45. Смулевич А.Б., Тхостов А.Ш. Клинические и психологические аспекты реакции на болезнь (к проблеме нозогений) // Журнал неврол. и психиат. – 1997. – №2. – С.4-9.
46. Собенников В.С., Белялов Ф.И. Психосоматика: монография. – Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 2008. – 170 с.
47. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. – М.: Медицина, 1986. – 384 с.
48. Шинаев Н.Н., Ермеев М.С. Иммунная система и нейрогормональные изменения у больных псориазом // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2000. – №1. – С.31-33.
49. Щенитовски Я., Райх А. Психодерматологические аспекты // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2007. – №4. – С.17-21.
50. Baker B.S., Fry L. The immunologie of psoriasis // Br. J. Dermatol. – 1992. – Vol. 126. – P.1-9.
51. Basavaraj K.H., Navya M.A., Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update // International Journal of Dermatology. 2011. – Vol. 50. №7. – P.783-792.
52. Falconer W. Dissertation on the Influence of the Passions Upon Disorders of the Body. – London: Dilli a. Phillips, 1788.
53. Farber E.M., Lanigan S.W., Rein G. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum // Gutis. – 1990. – Vol. 46. №4. – P.314-316.
54. Ghajarzadeh M., Ghiasi M., Kheirkhah S. Associations between skin diseases and quality of life: a comparison of psoriasis, vitiligo, and alopecia areata // Acta Medica Iranica. 2012. – Vol. 50. №7. – P.511-515.
55. Gupta M., Gupta A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis // Br. J. Dermatol. – 1998. – Vol. 139. – P.846-850.
56. Gupta M., Gupta A. The Use of Psychotropic Drugs in Dermatology // Dermatol. Clin. – 2000. – Vol. 18. – P.711-725.
57. Hayes J., Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits // Dermatologic Therapy. 2010. – Vol. 23. №2. – P.174-180.
58. Koblenzer C.S. Psoriatic arthritis // Dermatol. Clin. – 2005. – Vol. 23. №4. – P.619-627.
59. Koo J.Y., Lee C.S. Psychocutaneous Medicine. – 2003. – 477 p.
60. Krueger J.C. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 46. – P.1-23.
61. Matussek P. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum // Psychoter. and Psychosom. – 1985. – Vol. 43. – P.120-125.
62. Mease P.J. Cytokine blockers in psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P.37-40.
63. Pacan P., Szepietowski J. C., Kiejna A. Psoriasis // Dermatol. Psychosom. – 2003. – Vol. 4. – P.142-145.
64. Peters E. M., Kuhlmei A. Immunology of psoriasis // Brain Behav. Immunol. – 2005. – Vol. 19. – P.252-262.
65. Rieder E., Tausk F. Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments // International Journal of Dermatology. 2012. – Vol. 51. №1. – P.12-26.
66. Sack W. Haut und Psyche. // Jadassohn, J. (Hrsg.). Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. – Berlin: Springer, 1933.
68. Whitlock FA. Psychophysiological aspects of skin disease. – London: Saunders, 1980.

**Информация об авторах:** 664025, Иркутск, ул. Российская, 16, Клиника кожных болезней ИГМУ, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, тел. (3952) 243126, 242313, e-mail: divanand@mail.ru, Якубович Андрей Игоревич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Новицкая Наталья Николаевна – ассистент кафедры, к.м.н./; Баранчук Наталья Ивановна – аспирант кафедры.

© БОРИСОВА М.В. – 2013  
УДК 616.1/4

## К ВОПРОСУ О СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Марина Валерьевна Борисова

(Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, ректор – д.м.н., проф. Р.Е. Калинин, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. С.С. Якушин)

**Резюме.** Однолетняя летальность у больных с клинически выраженной ХСН достигает по данным разных авторов от 12 до 50%. Такой высокий уровень летальности определяет актуальность оценки факторов риска неблагоприятных исходов заболевания. В статье представлен обзор имеющихся сведений о факторах риска неблагоприятного прогноза у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая декомпенсация сердечной недостаточности, прогноз, летальность, факторы риска.

## ABOUT RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

M. V. Borisova  
(Ryazan State Medical University, Russia)

**Summary.** 1-year lethality in patients with clinically evident congestive heart failure reaches, by different authors, from 12 to 50%. Such a high value defines the urgency of assessing the risk factors of adverse outcomes. The paper presents the review of currently available data on the risk factors of adverse prognosis in patients with acute decompensated heart failure.

**Key words:** acute decompensated heart failure, prognosis, lethality, risk factors.

Несмотря на успехи в области изучения патогенеза и поиска эффективных путей лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН стало известно, что истинная распространенность ХСН в РФ составляет 7% случаев. Распространенность терминальной ХСН (III-IV ФК) достигает 2,1% случаев [6]. Для нашей страны характерна высокая частота госпитализации больных по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). После перенесенного эпизода декомпенсации кровообращения в течение последующих 6 месяцев повторно госпитализируется до 50% таких больных, в том числе не менее 2 раз – до 16%. Смертность таких больных в течение 30 дней с момента госпитализации составляет, по различным данным, 5-10%, в течение 6 месяцев после выписки из стационара – 15-28% и до 50% – в течение ближайшего года [2,8,14]. В связи с этим в последнее время все большее внимание исследователей привлекают системные проявления ХСН и коморбидные состояния, которые значимо влияют на течение основного заболевания и прогноз больного. Не менее актуальной задачей является определение предикторов неблагоприятного прогноза у больных с ОДСН.

Основные исследования ХСН не включали больных с ОДСН, поэтому большая часть информации о данном синдроме исходит из крупных многоцентровых регистров, таких как ADHERE, OPTIMIZE-HF, EURO HF. ХСН является одной из классических моделей системной ишемии и гипоксии у человека. Наиболее рано из органов-мишеней в патологический процесс вовлекаются почки, что способствует дальнейшему прогрессированию ХСН. Ухудшение функции почек у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, так называемый кардиоренальный синдром, является прогностически неблагоприятным фактором. При этом возможность уменьшить симптомы застоя с помощью лекарственных средств может быть ограничена дальнейшим снижением функции почек. Поэтому понимание взаимодействия сердца и почек является одной из главных задач планирования лечения пациентов с ОДСН.

Существует мнение, что ухудшение функции почек при ОДСН происходит вследствие уменьшения внутрисосудистого объема и/или низкого сердечного выброса. Gottlieb и соавт. показали, что у 47% больных, госпитализированных по поводу ОДСН произошло ухудшение функции почек в первые 3 дня госпитализации, когда у больных еще сохранялась гиперволемия [23]. Избыточный диурез и снижение давления наполнения потенциально могут ухудшить функцию почек, но не они являются причиной этого ухудшения более чем в половине случаев госпитализаций по поводу ОДСН. При ОДСН происходит выделение сосудосуживающих и удерживающих натрий нейрогормонов, таких как ангиотензин II, эндотелин, аденозин и антидиуретический гормон (АДГ). Однако также выделяются сосудорасширяющие и натрийуретические гормоны, такие как натрийуретические пептиды, простагландины, брадикинин и оксид азота, которые уравновешива-

ют эти влияния. Дисбаланс между вазоконстрикцией/задержкой натрия и вазодилатацией/натрийурезом в пользу первых является основой для ухудшения функции почек и задержки натрия у больных с сердечной недостаточностью. Также дисфункция почек у больных с ОДСН может быть вызвана и усугублена контрастными веществами, НПВС и другими нефротоксичными препаратами.

У значительного числа больных с ОДСН изначально имеется почечная недостаточность. При этом еще более важным является изменение функции почек в течение госпитализации. Gottlieb и соавт. показали, что даже небольшое повышение содержания креатинина в сыворотке ухудшает прогноз больного. Также следует отметить, что значительное повышение уровня креатинина обычно происходит в первые 3 дня от госпитализации [23]. Так, смертность в регистре ADHERE для всех больных была равна 4%, однако у больных со значительной почечной недостаточностью (креатинин крови > 340 мкмоль/л) смертность составила 9,7%, а длительность пребывания в стационаре была выше, чем у больных с сохраненной функцией почек [25].

В другом исследовании с участием 1681 больного, поступивших в стационар по поводу ОДСН, Krumholz и соавт. отметили ухудшение функции почек в течение госпитализации у 28% больных [30]. Госпитальная летальность в этой группе была более чем вдвое выше по сравнению с группой больных без ухудшения функции почек (7% против 3%). Эта разница сохранялась на 30-й день (10% против 6%) и на 6-й месяц (25% против 19%) [30]. Группа исследователей SHARM также изучали предикторы исхода у 2680 больных в течение 34 месяцев. Они обнаружили, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин. повышает относительный риск сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации на 10% [26]. Поэтому даже небольшие изменения уровня креатинина у больных с ОДСН оказывают важное влияние на летальность как на госпитальном этапе, так и при последующем наблюдении [23,26].

Fonarow и соавт. при анализе данных регистра ADHERE отметили, что содержание азота мочевины в крови более 43 мг/дл при поступлении являлось более точным прогностическим фактором смертности у больных с ОДСН [18]. Вторым и третьим по важности факторами были низкое систолическое АД и высокий креатинин сыворотки соответственно. Это влияние азота мочевины было подтверждено в другом ретроспективном анализе OPTIME-CHF. Klein и соавт. в своем анализе показали, что не только уровень мочевины при поступлении, но и изменение мочевины за время госпитализации имели важное влияние на исход в течение 60 дней [28].

Гипонатриемия – часто встречающееся состояние у больных с ОДСН. Lee и соавт. показали, что гипонатриемия была связана с более высокой смертностью при ХСН. Это также характерно и для больных с ОДСН. В анализе регистра OPTIME-CHF 19,7% больных госпитализировались с гипонатриемией (Na <135 ммоль/л) [21]. Примечательно, что частота встречаемости гипонатриемии сопоставима в регистрах и клинических исследованиях, включая OPTIME-CHF [29] (27%) и

ESCAPE [20] (24%). Низкое содержание натрия в сыровотке не только связано с более высокой смертностью во время госпитализации и после выписки, оно также коррелирует с более высоким риском повторной госпитализации по поводу ОДСН в течение 6 месяцев при сравнении гипонатриемии с нормонатриемией (62% против 43%; ОР=1,52, р=0,03). Однако в настоящее время отсутствуют данные, что коррекция гипонатриемии приводит к улучшению прогноза выживаемости у больных с ОДСН [22].

Важный вклад в прогрессирование ХСН вносит анемия. Распространенность анемии среди больных ХСН различной этиологии варьирует в достаточно широком диапазоне, составляя от 4 до 60% [11,31]. Механизм развития анемии при ХСН, безусловно, многокомпонентен. Развитие отечного синдрома с задержкой натрия и воды почками приводит к гемодилюции. За ухудшением функции почек может последовать относительная недостаточность эритропоэтина [16]. Возникающее при ХСН воспаление и повышение продукции цитокинов может подавлять эритропоэз в костном мозге. Дефицит нутриентов и витаминов также нередко встречается у больных с ХСН и может вносить вклад в развитие анемии.

Факт увеличения общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных с ХСН подтвержден в большом количестве исследований. Так, анализ базы данных исследования SOLVD показал, что снижение гематокрита на 1% увеличивает общую смертность больных ХСН на 2,7% [9]. Исследование OPTIME продемонстрировало увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 120 г/л [15]. При этом более тяжелый функциональный класс ХСН по NYHA ассоциировался с более низким уровнем гемоглобина и высоким уровнем креатинина. Имеются данные о наиболее худшем прогнозе относительно сердечно-сосудистой смертности при железодефицитной анемии по сравнению с другими видами анемии [38]. В ряде небольших исследований показано значительное улучшение исходов у больных с ХСН при повышении уровня гемоглобина до 120-130 г/л [36]. С другой стороны, в исследовании SNOIR [37] применение эпоэтина альфа у больных с хронической болезнью почек и анемией привело к увеличению числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Более того, наблюдалось статистически значимое повышение частоты смертей и сердечно-сосудистых событий. В настоящее время проводится ряд исследований (RED-HF и др.), результаты которых будут иметь важное влияние на определение целевого уровня гемоглобина при тяжелой ХСН.

Также следует отметить, что для больных с выраженной ХСН чрезвычайно велика опасность интеркуррентных респираторных инфекций, особенно в России с ее холодным климатом и неразвитой системой сезонных профилактик [6]. По данным А.Н. Калягина, относительный риск декомпенсации ХСН у больных с ревматическими пороками сердца на фоне простудных заболеваний составляет 1,6 [3,5]. При развитии пневмонии у больного с сердечной недостаточностью, последняя может прогрессировать и стать рефрактерной к лечению. Внебольничная пневмония является одним из частых осложнений ХСН, а в ряде случаев – причиной ОДСН. Поэтому для уменьшения риска прогрессирования ХСН ряд авторов считает целесообразным проведение вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции [4]. Так, в работе А.Н. Калягина продемонстрировано, что вакцинопрофилактика гриппа позволяет добиться существенного уменьшения частоты госпитализаций больных с ревматическими пороками сердца по поводу прогрессирования ХСН [3,5].

В оценке тяжести состояния больных с ОДСН имеет значение и ряд лабораторных показателей. Так, натрийуретические пептиды являются хорошо изученными и, безусловно, наиболее значимыми маркерами ХСН [5].

Повышенное содержание мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и N-концевого фрагмента МНУП, по данным многих зарубежных и отечественных работ, четко ассоциировано с наличием избыточного напряжения стенок миокарда, возникающего в начальной стадии и усугубляющегося при прогрессировании и декомпенсации ХСН. Результаты работы французских ученых показывают, что больные со сниженным уровнем МНУП в процессе лечения по поводу острой декомпенсации ХСН имели значительно более низкий уровень смертности на 30-й и 180-й день по сравнению с больными, у которых отмечено незначительное повышение или нормальный уровень МНУП [13]. Harrison и соавт. оценили прогностическую значимость повышения содержания МНУП у больных с ХСН, поступавших в неотложное отделение. У больных с ХСН с содержанием МНУП >480 пг/мл при поступлении вероятность смерти, повторной госпитализации или поступления в неотложное отделение в течение 6 месяцев составила 51% против 2,5% у больных с содержанием МНУП < 230 пг/мл [24]. Поэтому повышенное содержание МНУП у больных с ХСН позволяет не только предвидеть прогрессирование заболевания, но и определить риск смертности у этих больных.

В отличие от натрийуретических пептидов, роль D-димера при ХСН значительно менее изучена. По данным R. Marcucci с соавт. [32], D-димер является независимым предиктором смертности больных ХСН в течение 1 года. По другим данным [25], повышенный уровень D-димера, хотя и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (смерть или госпитализация вследствие ХСН), но при этом не является независимым предиктором. Известно, что ХСН является прокоагулянтным состоянием и сопровождается повышением плазменных концентраций ряда компонентов системы гемостаза, в том числе D-димера. В работе Н.М. Воробьевой и соавт. [1] было выявлено повышенное содержание D-димера почти у 80% больных с декомпенсированной ХСН при отсутствии тромбоэмболических осложнений. По мнению авторов, повышенный уровень D-димера при декомпенсированной ХСН может быть не только маркером состояния декомпенсации, но и предиктором неблагоприятного прогноза. Но для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие крупные проспективные исследования с целью уточнения диагностической и изучения прогностической значимости D-димера.

Сердечные тропонины I и T – высокоспецифичные и чувствительные маркеры повреждения миокарда. В ретроспективном анализе данных крупного многоцентрового регистра ADHERE повышенный уровень сердечного тропонина оказался независимым предиктором госпитальной смерти у больных с ОДСН. В целом у 6,2% больных, поступавших в стационар по поводу ОДСН, был положителен анализ на тропонин (тропонин I > 1 мг/дл или T > 0,1 мг/л), что не сочеталось с какими либо изменениями ЭКГ или признаками острой ишемии. У больных с положительным анализом на тропонин было ниже систолическое АД при поступлении, ниже фракция выброса и выше госпитальная смертность (8,0% против 2,7%, p<0,001), чем у больных с отрицательным результатом. Больным с положительным анализом на тропонин потребовались более активная консервативная терапия, большее число инвазивных процедур и более длительная госпитализация. Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что определение тропонина дает дополнительную прогностическую информацию в первоначальной оценке больных ОДСН и должно рассматриваться как важная часть ранней стратификации риска у таких больных. Предполагаемые патогенетические механизмы, ответственные за гибель кардиомиоцитов при ОДСН, включают чрезмерную адренергическую стимуляцию, активацию РААС, систему эндотелина, продукцию воспалительных цитокинов, оксидативный и механический

стресс. Поскольку в регистре ADHERE диагноз острого коронарного синдрома (ОКС) объективно не подтверждался дополнительными исследованиями, в данный анализ могли войти больные с ХСН и ОКС. Тем не менее, среди больных с неишемической природой ОДСН повышенный уровень тропонина также оставался независимым предиктором неблагоприятного краткосрочного исхода [34]. Так, в недавно опубликованной статье M.N. Zairis с соавт. показано, что повышенные уровни МНУП и сердечного тропонина I являются предикторами 31-дневной летальности у больных ХСН III-IV ФК, госпитализированных в связи с ОДСН [40].

Данные анализов регистров и клинических исследований показывают, что большинство больных с ХСН имеют ИБС. В исследовании CHRISTMAS Cleland и соавт. показали, что у 60% больных с ОДСН имеется гипертрофический миокард, который особо восприимчив к ишемии [12]. Это существенно, учитывая повышение уровня тропонина I и T как маркеров повреждения миокарда у больных с ОДСН, поступавших в стационар. При ОДСН повышенное давление в левом желудочке, ИБС и активация нейрогормонов предрасполагают к повреждению миокарда. Недавний анализ OPTIMIZE-HF показал, что госпитальная смертность у больных с ИБС была на 14% выше, чем у не имевших ИБС (3,7% против 2,9% ОР=1,29, 95% ДИ 1,14-1,46,  $p < 0,0001$ ) [35]. Смертность в период с 60-го по 90-й день после выписки также была выше на 37% при наличии ИБС. Это влияние не зависело от функции ЛЖ. Среди больных с ИБС, перенесших коронарную реваскуляризацию, смертность была такой же, как и при отсутствии ИБС. Поэтому важно принимать во внимание ИБС у больных, госпитализируемых по поводу ОДСН, так как им,

возможно, потребуется коронарное вмешательство.

Wang и соавт. в ретроспективном анализе исследования EVEREST обнаружили, что у 44% больных при включении в исследование длительность QRS была более 120 мс. Длительность QRS не изменялась в течение госпитализации и после выписки; однако удлинение QRS ассоциировалось с незначимым повышением риска смерти на 30% и значимым повышением на 41,6% риска сердечно-сосудистой смерти или повторной госпитализации через 3 месяца [39]. Эти результаты подчеркивают важность использования кардиоресинхронизирующих устройств в этой категории больных.

Острая декомпенсация сердечной недостаточности на данный момент представляет собой существенную и во многом не решенную клиническую проблему. Смертность и частота повторных поступлений у больных с ОДСН неприемлемо высоки, составляя от 20 до 50% [7,8]. Госпитальная смертность при ОДСН в регистрах и клинических исследованиях сходна. Она составила 3,2% и 3,8% в регистрах OPTIMIZE-HF и ADHERE [17,19] соответственно, и 3,8% и 4,8% в клинических исследованиях OPTIME-HF и ESCAPE [10,14] соответственно. Поэтому своевременное выявление состояния, приводящих к ОДСН, способствует поддержанию стабильного клинико-гемодинамического состояния таких больных в течение как можно более длительного времени, тем самым способствуя снижению риска их повторных госпитализаций. Выявление предикторов неблагоприятного прогноза необходимо для выработки тактики ведения: больным с высоким риском смерти требуются более интенсивный контроль, более активная медикаментозная терапия и, возможно, хирургическое вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Значимость D-димера как маркера декомпенсации хронической сердечной недостаточности // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. №1(63). – С.36-41.
2. Воронков Л.Г. Предупреждение декомпенсации кровообращения у больных с хронической сердечной недостаточностью // Укр. кардиол. журн. – 2009. – №1. – С.97-101.
3. Калягин А.Н. Возможности предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности за счет применения вакцин против возбудителей респираторных инфекций // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 82. №7. – С.46-48.
4. Калягин А.Н. Особенности ведения больных с ревматическими пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью // Современная ревматология. – 2009. – №3. – С.24-29.
5. Калягин А.Н. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности при ревматических пороках сердца, методика ведения больных и воздействия на факторы риска: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2009. – 48 с.
6. Мареев В.Ю. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11. №1. – С.1-62.
7. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P.154-235.
8. Ahmed A., Campbell R.C. Epidemiology of chronic kidney disease in heart failure // Heart Failure Clinics. – 2008. – Vol. 4. №4. – P.387-399.
9. Al-Ahmad A., et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. №4. – P.955-962.
10. Binanay C., et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The

ESCAPE trial // JAMA. – 2005. – Vol. 294. №13. – P.1625-1633.

11. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure // Circulation. – 2003. – Vol. 107. №2. – P.223-225.
12. Cleland J.G., et al. The Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial; Marker of Success (CHRISTMAS) // Eur J Heart Fail. – 1999. – Vol. 1. №2. – P.191-196.
13. Cohen-Solal A., et al. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment in associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. №25. – P.2349-2352.
14. Cuffe M.S., et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial // JAMA. – 2002. – Vol. 287. №12. – P.1541-1547.
15. Felker G.M., et al. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function // Am Heart J. – 2006. – Vol. 151. №2. – P.457-62.
16. Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease // Heart Failure Clinics. – 2008. – Vol. 4. №4. – P.401-410.
17. Fonarow G.C., et al. Influence of a performance-improvement initiative on quality of care for patients hospitalized with heart failure: results of the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF) // Arch Intern Med. – 2007. – Vol. 167. №14. – P.1493-1502.
18. Fonarow G.C., et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression analysis // JAMA. – 2005. – Vol. 293. №5. – P.572-580.
19. Fonarow G.C., et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatment and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // Am Heart J. – 2007. – Vol. 153. №6. – P.1021-1028.
20. Gheorghiade M., et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial // Arch Intern Med. – 2007. – Vol. 167. №18. – P.1998-2005.
21. Gheorghiade M., et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF

registry // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P.980-988.

22. Gheorghiadu M., et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials // JAMA. – 2007. – Vol. 297. №12. – P.1332-1343.

23. Gottlieb S., et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // J Card Fail. – 2002. – Vol. 8. №3. – P.136-141.

24. Harrison A., et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea // Ann Emerg Med. – 2002. – Vol. 39. №2. – P.131-138.

25. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: Lessons from the ADHERE database and treatment options // Heart Failure Reviews. – 2004. – Vol. 9. №3. – P.195-201.

26. Hillege H.L., et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // Circulation. – 2006. – Vol. 113. №5. – P.671-678.

27. Jug B., et al. Prognostic impact of haemostatic derangements in chronic heart failure // Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 102. №2. – P.314-20.

28. Klein L., et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) // Cir Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. №1. – P.25-33.

29. Klein L., et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: Results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIMECHF) study // Circulation. – 2005. – Vol. 111. №19. – P.2454-2460.

30. Krumholz H.M., et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients >or =65 years of age with heart failure // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 85. №9. – P.1110-1113.

31. Maggioni A.P., et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice // J Card Fail. – 2005. – Vol. 11. №2. – P.91-98.

32. Marcucci R., et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. №5. – P.1017-1022.

33. Mohammad S., Masoumi A., Schrier R.W. Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. №12. – P.2013-2026.

34. Peacock W.F. IV, et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P.2117-2126.

35. Rossi J.S., et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. №12. – P.1215-1223.

36. Silverberg D.S., et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 37. №7. – P.1775-1780.

37. Singh A.K., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P.2085-2098.

38. Varma A., et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting // Minerva Cardioangiologica. – 2010. – Vol. 58. №1. – P.1-10.

39. Wang N.C., et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P.2656-2666.

40. Zairis M.N., et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 141. №3. – P.284-290.

**Информация об авторе:** Борисова Марина Валерьевна – аспирант, 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, 96, тел./факс (4912) 975093, e-mail: dr.mv.borisova@gmail.com

© СМОЛИН А.И. – 2013  
УДК: 616.74-009.17-039.31-036.1

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ

Александр Иванович Смолин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков)

**Резюме.** В статье приведены литературные данные последних лет о механизмах возникновения, особенностях течения и новых методах диагностики миастении. В обзоре отражено влияние патологии вилочковой железы на клинические проявления заболевания. Освещены шкалы для оценки степени выраженности мышечной слабости при миастении.

**Ключевые слова:** миастения, шкалы количественной оценки, мышцы, антихолинестеразные препараты.

## THE MODERN ASPECTS OF CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS OF MYASTHENIA

A.I. Smolin

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The literary data about pathogenetic mechanisms, clinical features and diagnostics of myasthenia have been presented. The review presents the influence of thymus pathology on clinical features of a disease. The scales for an estimation of expressiveness degree of muscular weakness in myasthenia have been described.

**Key words:** myasthenia, quantity assessments scales, muscles, anticholinesterase drugs.

### Определение понятия

Миастения – тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главной клинической чертой которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [11,12,25]. Частота миастении в настоящее время составляет 20 случаев на 100 000 населения. По сравнению с данными 70-х годов прошлого

столетия (3-7 человек на 100 000 населения), отмечается тенденция к увеличению заболеваемости миастенией [1,17,18,24]. Полагают, что число больных, у которых это заболевание не выявлено, в 2-3 раза больше [22]. Соотношение мужчин и женщин равно 1:3. Дебют заболевания у женщин происходит в 20-30 лет, у мужчин – в 30-40 лет, при этом развитие миастении может произойти в любое время от первых дней жизни (миа-

стения новорожденных) до пожилого возраста [21]. Заболевание имеет прогрессирующий характер, быстро приводит к нарушению трудоспособности и инвалидизации, снижению общего качества жизни больных, как и при других заболеваниях нервной системы, в связи с чем возрастает актуальность реабилитации в неврологии [4,8,19]. Дыхательная недостаточность приводит к летальному исходу у 10-14% больных генерализованной миастенией [23].

#### История изучения вопроса

Впервые миастения описана Thomas Willis (1672), затем работы W. Wilks (1877), W. Erb (1879), S. Goldflam (1893), F. Jolly (1895), J. Campbell и P. Bromwell (1900) позволили выделить миастению в отдельную нозологическую форму. В 1894 году Ж. Жолли (J. Jolly) установил электрофизиологические характеристики миастении: миастеническую реакцию – быстрое истощение сокращения мышцы при повторных раздражениях фарадическим током и восстановлением амплитуды сокращения мышцы после отдыха. Он же предложил название для данной патологии *myasthenia gravis pseudoparalytica*. В 1896 году А.Я. Кожевников описал случаи миастенического бульбарного паралича. R. Laquer и K. Weigert (1901), B. Bell (1917) выявили при миастении нарушение морфологии вилочковой железы, включая тимому и гиперплазию. Mary Walker (1934) выявила, что антикурарезирующие – антихолинэстеразные препараты (АХЭП) улучшают состояние больных миастенией [14-16]. E. Sauerbruch (1911) провел первую тимэктомию из шейного доступа при миастении, а A. Blalock (1936) выполнил первую успешную операцию из трансстернального доступа и к 1944 году опубликовал результаты 20 операций, твердо установив роль тимэктомии в лечении этих больных. В нашей стране первую тимэктомию у больной миастенией выполнили в 1940 г. А.М. Дыхнов и Е.А. Злотникова [15].

#### Иммунопатогенез

Среди всех аутоиммунных заболеваний миастения занимает особое место в связи с тем, что механизмы ее развития тесно связаны с патологическими изменениями тимуса [2,5,7,17]. Органом-мишенью при миастении являются структуры синапса и непосредственно мышечная ткань [10]. Механизм нарушения нервно-мышечной проводимости при миастении связан с выработкой антител к никотиновым ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны мышц [3,5,6,7]. Большую роль в патогенезе миастении играет патология как клеточного, так и гуморального иммунитета [12]. На ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антигенпредставляющей клетки холинорецептора и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют, хотя при целенаправленном опросе можно выявить жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы. Затем происходит активация Т-лимфоцитов, стимулирующих выработку антител к холинорецепторам в крови и в ткани тимуса при миастении [7]. Клинически эти иммунологические изменения в организме больных сопровождаются локальной мышечной слабостью (парез глазодвигательных или фарингеальных мышц), либо генерализованной слабостью [7,11]. В сыворотках крови 80-90% больных миастенией с тимомой обнаружены антитела к титину (IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub>, обладающие способностью активировать белки системы комплемента). Титин – это гигантский мышечный белок, который управляет расположением саркомера и обеспечивает его эластичность [9].

#### Клинические проявления миастении

Типичными клиническими проявлениями миастении являются различной степени выраженности нарушения функции поперечнополосатой мускулатуры, приводящие к затруднению или невозможности выпол-

нения определённых движений. Для миастении типично хроническое течение с периодическими обострениями и ремиссиями и возможным развитием тяжёлых состояний, называемых кризами. Ведущий клинический симптом при всех формах миастении – слабость и патологическая мышечная утомляемость, усиливающаяся на фоне физических нагрузок и уменьшающаяся после отдыха или приёма антихолинэстеразных препаратов. Для миастении с ранним началом характерно частое вовлечение экстраокулярной (80%), мимической (92%) и бульбарной (65%) мускулатуры, относительно редкое поражение жевательных (40%) и дыхательных (20%) мышц, а также мышц шеи (30% случаев). У большинства больных выявляют слабость мышц туловища и конечностей, причём снижение силы в трёхглавой мышце выражено в большей степени (60%), чем в дельтовидной (35% случаев). У больных миастенией, сочетающейся с тимомой, и больных с поздним началом болезни без тимомы существенно чаще поражаются бульбарная и жевательная мускулатура (80%), мышцы шеи (65%) и дельтовидная мышца (75% случаев). Для серонегативной миастении характерно относительно редкое вовлечение экстраокулярных (10%) и туловищных (35%) мышц, а также более частое поражение бульбарной (90%) и дыхательной (65% случаев) мускулатуры. Внезапные нарушения витальных функций, называемые кризами, наблюдаются у 10-15% больных. Кризы при миастении бывают миастенические, холинергические и смешанные. Миастенические кризы возникают при недостаточном лечении АХЭП. Для миастенического криза характерно быстрое развитие (в течение часов или минут), мидриаз, сухость кожи, повышение АД и тахикардия, задержка мочеиспускания, парез кишечника, отсутствие фасцикулярных подергиваний в мышцах, нарушение дыхания. Холинергический криз развивается при передозировке АХЭП. Он характеризуется медленным развитием (сутки и более), миозом, гипергидрозом, снижением АД и брадикардией, учащением мочеиспусканием, усилением перистальтики кишечника и диареей, в мышцах наблюдаются фасцикулярные подергивания, больной страдает от нарушения дыхания. Нарушение дыхания проявляется лабильностью ритма, цианозом, включением в процесс дыхания вспомогательной мускулатуры, возбуждением, изменением сознания [6,9].

#### Диагностика миастении

При сборе анамнеза заболевания обращает на себя внимание наличие в прошлом кратковременных эпизодов слабости и утомляемости, полностью или частично регрессировавших самопроизвольно или на фоне неспецифического лечения. В 90% случаев в процесс вовлекаются экстраокулярные мышцы, что проявляется диплопией и птозом. Значительно реже отмечают эпизоды бульбарных расстройств или слабости туловищной мускулатуры. Также имеет значение семейный анамнез (наличие у родственников нервно-мышечных, аутоиммунных и онкологических заболеваний). Для мышечной слабости при миастении характерны избирательное поражение отдельных мышечных групп, несоответствие локализации слабости зоне иннервации отдельных нервов, лабильность клинических проявлений слабости, уменьшение слабости после приёма антихолинэстеразных препаратов [9].

#### Шкалы для оценки клинических проявлений миастении

Для оценки степени выраженности двигательных расстройств используется шкала силы мышц конечностей, предложенная A. Szobor (1976), при этом сила мышц может варьировать от 0 (выраженный парез) до 5 баллов (норма). Для объективной оценки тяжести клинических проявлений миастении используют количественную шкалу QMGs (quantitative myasthenia gravis score), предложенную R.J. Varohn и соавт. [18]. Она предусматривает оценку выраженности (0, 1, 2, 3) вовлечения в патологический процесс различных мышц (глазодвигательных, бульбарных, мимических, дыха-

тельных, проксимальных и дистальных мышц конечностей, а также мышц шеи). Для выполнения исследования необходимы секундомер, динамометр, спирометр, а также стакан с водой. Исследование проводят после предварительной отмены антихолинэстеразных препаратов. Общий количественный показатель миастении может составлять от 0 (отсутствие каких-либо глазодвигательных и бульбарных нарушений), а также мышечной слабости – полная ремиссия) до 39 баллов (наибольшая выраженность глазодвигательных и бульбарных нарушений, а также мышечной слабости). Для оценки формы и тяжести миастении, а также обобщения данных, касающихся объема терапии и результатов лечения, используется классификация, предложенная группой ведущих исследователей американского комитета по изучению миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA) для проведения всех исследований по генерализованной миастении [20].

#### Фармакологический тест

Наиболее значимый критерий диагностики миастении – фармакологический тест с введением антихолинэстеразных препаратов. Используют неостигмина метилсульфат (при массе тела пациента 50-60 кг – 1,5 мг; 60-80 кг – 2 мг; 80-100 кг – 2,5 мг 0,05% раствора) или пиридостигмина бромид (при массе тела больного 50-60 кг – 10 мг; 60-80 кг – 20 мг; 80-100 кг – 30 мг). У детей доза указанных препаратов составляет 1,0 мл или 5 мг соответственно. При возникновении мускариновых эффектов антихолинэстеразных препаратов после оценки эффективности теста вводят атропин (0,2-0,5 мг 0,1% раствора). Оценку результатов теста проводят в интервале от 40 мин до 1,5 ч после введения препарата. Полную компенсацию двигательных нарушений выявляют у 15% больных миастенией (полная компенсация предполагает восстановление силы мышцы до

нормальных значений, то есть 5 баллов независимо от степени её исходного снижения). У большинства больных миастенией (75%) отмечают неполную реакцию на введение препаратов, то есть увеличение силы мышцы на 2-3 балла, но не до нормы. При полной и неполной компенсации двигательных нарушений пробу считают позитивной, при частичной – сомнительной, при отсутствии реакции – негативной [9].

#### Лабораторные исследования

Важным критерием диагностики миастении является исследование сыворотки крови на уровень аутоантител. Изучение уровня аутоантител к титин-белку наиболее часто встречается у больных миастенией, сочетающейся с тимомой (повышение этого показателя отмечено в 78% случаев), а также у больных с поздним началом миастении без тимомы (84%). При миастении, сочетающейся с тимомой, важным показателем считают увеличение уровня антител к риадиноновым рецепторам саркоплазматического ретикулула (выявляют в 35% случаев), свидетельствующее о тяжёлом течении заболевания. Аутоантитела к мышечно-специфической тирозинкиназе обнаруживают у 40-50% больных с серонегативной миастенией [9].

#### Инструментальные исследования

На сегодняшний день общепризнанными критериями диагностики являются данные электромиографии (ЭМГ), посредством которых можно выявить нарушение нервно-мышечной передачи. Электромиографически для верификации диагноза используется метод непрямой ритмической супрамаксимальной стимуляции мышцы с регистрацией М-ответа поверхностными электродами (декремент-тест). Исследование ЭМГ показывает снижение (декремент) амплитуды М-ответа более чем на 10% [10-13].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В.В., Волошина Н.П., Егоркина О.В. Современные взгляды на диагностику и лечение миастении // *Нейро News*. – 2009. – №1. – С.50-53.
2. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении. – Л.: Медицина, 1971. – С.255.
3. Гехт Б.М., Санадзе А.Г. Миастения: диагностика и лечение // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил. 1. – С.49-52.
4. Гурьева П.В., Быков Ю.Н. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №5. – С.17-20.
5. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – С.182-199.
6. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения. – М.: Медицина, 1984. – С.233-246.
7. Ланцова В.Б., Септ Е.К. Иммунобиохимические особенности IgG антител при миастении // *Журнал экспериментальной биологии и медицины*. – 2002. – Т. 133. №6. – С.678-680.
8. Николайчук С.В., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2004. – Т. 43. №2. – С.99-104.
9. Санадзе А.Г. Миастения // *Неврология. Национальное руководство* / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с.
10. Санадзе А.Г. Электрофизиологические особенности нарушений нервно-мышечной передачи у больных с различными клиническими формами патологии синаптического аппарата мышцы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 48 с.
11. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Гехт Б.М. и др. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в диагностике миастении и других форм, связанных с патологией нервно-мышечной передачи // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил. 1. – С.19-20.
12. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Давыдова Т.В. и др. Антитела к мышцам (антититиновые антитела) у больных с поздним началом миастении: клинические и электрофизиологические корреляции // *Неврологический журнал*. – 2003. – Т. 8. Прил.

1. – С.23-26.
13. Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Миастения. Современные подходы к хирургическому и традиционному лечению. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 94 с.
14. Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 4. Часть 1 – С.93-100.
15. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты использования тимэктомии при лечении миастении // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №5. – С.61-72.
16. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Тимэктомия – обоснование и ее роль в лечении миастении // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2009. – №3. – С.15-23.
17. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М.: Трида-Х, 1998. – 232 с.
18. Barohn R.J., McIntire D., Herbelin L., et al. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 841. – P.769-772.
19. Drachman D.B. Myasthenia gravis. *Biology and Treatment*. – New-York, 1987. – 912 p.
20. Jaretzki A.III, Barohn R.J., Ernstoff R.M., et al. Myasthenia gravis: re-recommendations for clinical research standards // *Ann Thorac Surg*. – 2000. – Vol. 70. – P.327-334.
21. Kalb B., Matell G., Pirskanen R., Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: A population-based study in Stockholm, Sweden // *Neuroepidemiology*. – 2002. – Vol. 21. №5. – P.221-225.
22. Levinson A.I., Zweiman B., Lisak R.P. Pokeweed mitogen-induced immunoglobulin secretory responses of thymic B cells in myasthenia gravis: selective secretion of IgG versus IgM cannot be explained by helper functions of thymic T cells // *Clinical immunology and immunopathology*. – 1990. – Vol. 57. №2. – P.211-217.
23. Oosterhuis H.J. Long-term effects of treatment in 374 patients with myasthenia gravis. – *Monogr Allergy*, 1988. – P.75-85.
24. Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis // *Ann N Y Acad Scie.* – 2003. – Vol. 998. – P.407-412.
25. Vincent A., Beeson D., Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P.6717-6728.

**Информация об авторе:** Смолин Александр Иванович – аспирант, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: smolines@mail.ru

© ОНУЧИНА Е.В. – 2013  
УДК: 616.36-002:615.065(048.8)

## СТАТИНЫ: БАЛАНС МЕЖДУ ПОЛЬЗОЙ И РИСКОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

*Елена Владимировна Онучина*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

**Резюме.** Гепатотоксичность статинов – серьезная медико-социальная проблема, способная снизить частоту их назначения врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. В обзоре представлены современные данные о возможности применения статинов у больных с дислипидемиями, исходно имеющими заболевание печени. Рассмотрены ключевые препараты, используемые в лечении поражений печени ассоциированных с приемом статинов.

**Ключевые слова:** дислипидемия, статины, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит С, адеметионин, УДХК, фосфоглив.

## STATINS. BALANCE BETWEEN BENEFIT AND RISK FROM THE POINT OF VIEW OF GASTROENTEROLOGIST

*E. V. Onuchina*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Hepatotoxicity of statins – a serious medical and social problem that can reduce the frequency of their use by doctors, patients' adherence to treatment and, as a consequence – the efficiency of cardiovascular prevention. This review presents the recent data on the possible use of statins in patients with dyslipidemia, initially associated with liver disease. The key drugs, used in the treatment of liver disease, associated with taking statins have been considered.

**Key words:** dyslipidemia, statins, non-alcoholic fatty liver disease, chronic viral hepatitis C, ademetionin, UDCA, Phosphogliv.

Статины, ингибиторы 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, высоко эффективны для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [16,27,28]. Однако возможные побочные эффекты, прежде всего – гепатотоксичность, вызывают озабоченность у врачей и пациентов, что может привести к снижению частоты назначения препаратов врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. С другой стороны, устойчивая глобальная тенденция к эпидемическому росту распространенности заболеваний печени, поднимает еще один вопрос: возможно ли применение статинов у пациентов с дислипидемиями (ДЛ), исходно их имеющими? Каков в этих случаях риск гепатотоксичности?

В соответствии с классификацией лекарственно-индуцированных повреждений печени, статины относятся к медикаментам, оказывающим преимущественно гепатоцеллюлярное, реже холестатическое воздействие на гепатоциты, с патогенетических позиций развивающееся по типу реакций идиосинкразии – метаболических и иммуноаллергических [2,20]. Механизм гепатотоксичного действия статинов до конца не изучен. Известно, что статины ингибируют 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, ограничивая конвертацию ГМГ-КоА в мевалонат, вызывая снижение содержания внутриклеточного холестерина и дисрегуляцию экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), понижают концентрацию последних в сыворотке крови. Между тем, помимо холестерина, мевалонат также является субстратом для синтеза farnesylpyrophosphate, geranylgeranylpyrophosphate, coenzyme Q, dolichol, isopentenyladenosine и других изопреноидов. Их истощение приводит к нарушению, прежде всего, гликозилированию белков и митохондриального транспорта электронов, детерминируя повреждение биологических мембран и нарушение функции ферментных систем гепатоцитов [14].

Основными фенотипами гепатотоксичности статинов считают: асимптомное повышение уровня транс-

аминаз (ТА), острый гепатит, фульминантную печеночную недостаточность и индукцию аутоиммунного гепатита [15]. Насколько часто встречаются указанные формы побочных эффектов?

В одном из ранних мета-анализов (13 трайлов, 49 275 пациентов), посвященных гепатотоксичности статинов, была установлена низкая доля пациентов с гипертрансаминаземией как в группе лиц, получавших статины (1,14%), так и плацебо (1,05%, OR 1,26; CI: 0,99-1,62, p=0,07) [21]. Только применение флувастатина было связано со значительным увеличением вероятности патологии: флувастатин 1,13% по сравнению с плацебо 0,29% (OR 3,54; CI: 1,1-11,6).

В другом более крупном мета-анализе, включившем 18 исследований, 71 108 пациентов и 301 374 человеко-лет наблюдений, был сделан вывод о том, что лечение 1000 больных статинами предотвращало 37 сердечно-сосудистых событий, но сопровождалось 5 побочными эффектами [35]. Терапия статинами увеличивала риск любого побочного эффекта на 39% (OR = 1,4; CI: 1,09-1,80, p = 0,008) по сравнению с плацебо. Миалгии и повышение уровня ТА были ответственны за две трети побочных эффектов. Аторвастатин ассоциировался с большим риском побочных эффектов, флувастатин – с наименьшим. У симвастатина, правастатина и ловастатина шансы побочных эффектов были сопоставимыми.

Согласно данным европейского исследования случай-контроль общая частота статинассоциированных повреждений печени составила 10,9% от всех – 1254 побочных лекарственных эффектов, зарегистрированных с января 1990 по май 2005 в Италии [26].

В другом исследовании, проведенном Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, в период 1988-2010 г.г. выявили 124 случая лекарственно-индуцированного поражения печени, обусловленного статинами, что составило 1,2 эпизода на 100 тыс. пользователей. При этом прием аторвастатина имел место в 41% случаев, симвастатина – в 38%, флувастатина – 15%. Средняя продолжительность лечения до появления признаков гепатотоксичности составила 90 дней (30-120), из них 120 (39-

248) для аторвастатина и 75 (30-150) для симвастатина. Аторвастатин в основном был ассоциирован с холестатическим поражением печени, тогда как повреждение гепатоцитов чаще наблюдали на фоне приема симвастатина. Двое больных умерли от острой печеночной недостаточности, один подвергся трансплантации печени и у 25 (34%) имела место желтуха [17].

Согласно данным Agency The Food and Drug Administration, на период до 2004 года в США общее число «печеночных событий» у больных, принимающих статины, колебалось от 6,1 до 12,8 на 10 тыс. человеко-лет. Частота гепатитов/печеночной недостаточности составила 0,69 случаев на 1 млн рецептов статинов, что было сопоставимо с аналогичными показателями во взрослой популяции в целом [10].

Из известных на данный момент факторов, определяющих развитие побочных лекарственных реакций [3], ключевыми предикторами гепатотоксичности статинов являются: доза и степень липофильности статина, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст пациента и наличие исходного заболевания печени.

В мета-анализе M. Silva и соавт. (2007), включившим 108 049 человеко-лет наблюдений установлено, что интенсивная терапия аторвастатином или симвастатином в дозе 80 мг/сутки связана с повышенным риском развития нарушений функции печени (OR 4,48; CI: 3,27-6,16) [34]. По данным американских авторов, частота гипертрансаминаземии (более 3 норм) составляет 0,2% при дозах аторвастатина 10 или 20 мг/сутки, 0,6% – 40 мг/сутки и 2,3% – 80 мг/сутки [18]. Аналогичная тенденция наблюдается при назначении других статинов [19].

По степени липофильности статины подразделяют на высоко (церавастатин, ловастатин, симвастатин) и умеренно липофильные (правастатин, розувастатин, аторвастатин, флувастатин). У первых шанс повышения уровня ТА составляет 1,56; CI:0,81-3,05, вторых – 3,54; CI: 1,83-6,85. Предполагается, что более длительное время прохождения цитоскелета гепатоцитов умеренно липофильными статинами сопровождается замедлением их биотрансформации, повышая вероятность образования реактивных метаболитов и их токсических эффектов [12].

Важную роль в метаболизме большинства статинов играет система цитохрома P450 печени. Каждая изоформа цитохрома отвечает за биотрансформацию нескольких медикаментов. Частота лекарственного поражения печени возрастает при совместном приеме статинов с другими препаратами, метаболизирующимися данным ферментом. Так, концентрация аторвастатина в плазме увеличивается при одновременном введении с ингибиторами изофермента CYP3A4: противогрибковыми препаратами, макролидами, антагонистами кальциевых каналов, амиодароном и другими. Уменьшается – на фоне приема индукторов CYP3A4: карбамазепина, фенобарбитала, кортикостероидов и других. Частой клинической ситуацией является совместное применение статинов и антиагрегационных средств. Клопидогрель также CYP3A4-зависимый. В результате конкурентной активации и чрезмерного потребления CYP3A4 замедляются тормозящее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов и печеночный клиренс статина, индуцируя гепатотоксичность последнего [23,38].

Пожилой возраст характеризуется инволютивным уменьшением иннактивации в печени и замедлением клиренса лекарственных средств, способствуя росту концентрации и продолжительности действия препарата. Кроме того, присущая старшим возрастным группам полиморбидность зачастую сопровождается полифармацией, что также повышает вероятность межлекарственных взаимодействий и токсического воздействия медикамента [7]. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012) отмечено, что пожилые больные подвержены большему риску развития побочных реакций при приеме гиполипидемических средств, поэтому начинать нормализацию нарушений липидного обмена в этой возрастной группе следует с немедикаментозных мер. Только при безуспешности проведения последних в течение 3 месяцев рекомендуется переходить к медикаментозной терапии с минимальной дозой препарата, постепенно повышая ее для достижения необходимого гиполипидемического эффекта, контролируя при этом уровни печеночных ферментов не реже 1 раза в месяц.

Анализу применения статинов у больных с фоновой патологией печени посвящен ряд недавних исследований. В одном из них, 326 больных с ДЛ и хроническими заболеваниями печени (64% – неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 23% – с хроническим вирусным гепатитом С) были рандомизированы на прием 80 мг/сутки правастатина и плацебо [22]. Правастатин значительно снизил уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сравнении с плацебо. При этом частота гипертрансаминаземий была сопоставимой в группе приема статина и плацебо.

По данным M. Segarra-Newnham и соавт. (2007), у мужчин с положительными маркерами вирусного гепатита С, имеющих риск развития ИБС, прием статинов в среднем в течение 22 месяцев привел к снижению на 22% содержания ЛПНП в плазме крови в отсутствие существенных изменений концентрации ТА [32]. В исследовании Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) 1600 больных ИБС (из них – 437 с исходно минимально или умеренно повышенным уровнем ТА и 1163 с нормальным уровнем ТА) в течение трех лет получали или не получали аторвастатин в дозе 24 мг/сутки [13]. В группе с исходно нормальным уровнем ТА и получавших статин число сердечно-сосудистых событий составило 4,6 на 100 пациенто-лет, не получавших – 7,6. В группах больных с исходно повышенным уровнем ТА этот показатель при отсутствии приема статина достиг 10,0, при этом концентрация ТА выросла еще в большей степени, тогда как на фоне приема статинов число сердечно-сосудистых событий было минимальным – 3,2 и сопровождалось снижением выраженности гиперферментемии. Из 880 больных, получавших статины, только 7 больных (менее 1%) прекратили прием препарата по причине гиперферментемии.

Согласно выводам недавнего систематического обзора M. Tzefos, J.L. Olin (2011) у пациентов с НАЖБП и хроническим вирусным гепатитом С нет свидетельств об увеличении риска гиперферментемии и гепатотоксичности на фоне приема статинов [37]. Более того, статины активно рекомендуются использовать для лечения самой НАЖБП [29,36].

В целом в отношении возможности приема статинов при патологии печени согласно международным и Российским стандартам можно сформулировать следующие рекомендации [4,8,25,30]:

– Перед началом лечения статинами больные должны быть обследованы на предмет наличия заболеваний печени с обязательной исходной оценкой АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина.

– Холестатические поражения печени со средним уровнем ДЛ не требуют лечения статинами, даже если соответствующие изменения липидного обмена обнаруживаются.

– Назначение статинов противопоказано у пациентов с выраженной или терминальной стадией поражения печени в связи с соответствующими нарушениями их метаболизма.

– Больные с острыми заболеваниями печени вирусной или алкогольной этиологии не должны получать статины до нормализации ферментов цитолиза.

– Пациенты с хроническим гепатитом могут принимать статины, если их сердечно-сосудистый риск высок и при условии тщательного наблюдения для быстрого распознавания усугубления повреждения печени.

– Преимущества статинов должны преодолеть риски у большинства пациентов с ДЛ, страдающих НАЖБП.

– Статины при наличии показаний могут быть назначены при компенсированном циррозе печени.

– ДЛ, индуцированную иммуносупрессивной терапией после трансплантации печени, можно лечить статинами под тщательным клиническим контролем.

– При принятии решения о назначении статинов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин должны быть проконтролированы в течение 3 месяцев от начала лечения, затем с 6 месячными промежутками в течение не менее 1 года.

– При повышении уровня АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы на фоне терапии статинами, необходимости в их отмене нет.

– При повышении активности трансаминаз печени более 3-х норм необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другое.

– Если появились признаки активного заболевания печени – статины нужно отменить.

– При титровании дозы в первую очередь следует ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов.

В случаях развития лекарственных поражений печени проводят патогенетическое лечение, используя прежде всего такие препараты, как адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [3,6]. Адеметионин участвует в ряде биологически важных реакций, таких как трансметилирование (важный этап в синтезе фосфолипидов, биотрансформации ксенобиотиков и некоторых других веществ), реакции транссульфурирования (играет ключевую роль в синтезе основного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона) и реакции трансаминирования (принимает участие в синтезе полиаминов, что имеет прямое отношение к регенерации печени), уменьшая выработку индуцибельной NO-синтазы и цитокиновый баланс, сдвигает последний в сторону

противовоспалительных цитокинов [1,9]. Применение УДХК при статининдуцированном поражении печени статинами считается обоснованным, благодаря её цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому действию [31,33]. Кроме того, применение УДХК в период отмены статина, за счет гиполипидемического эффекта препарата, может способствовать дальнейшему снижению уровня ЛПНП [24]. В числе потенциальных медикаментов для лечения статинассоциированного поражения печени следует рассматривать комбинированный препарат фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. Суммарный механизм действия компонентов препарата следующий: восстановление структуры и функции поврежденных мембран гепатоцитов; нормализация активности клеточных ферментных систем; противовоспалительное, антифибротическое и антиканцерогенное действие [11]. В клиническом наблюдении Е.В. Онучина с соавт. (2013) продемонстрировали быструю положительную клинико-лабораторную динамику у пожилой больной статининдуцированным поражением печени на фоне сочетания комбинированного препарата фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты с УДХК [5].

Итак, отвечая на вопросы, сформулированные в начале обзора, можно заключить, что доминирующей формой гепатотоксичности статинов является асимптомная гиперферментемия, однако ее частота не превышает 0,1-3%. Тяжелые повреждения печени казуистически редки. Все больные, получающие статины, и в особенности те из них, которые страдают фоновыми заболеваниями печени, нуждаются в тщательной исходной индивидуальной оценке пользы кардиопревенции и риска гепатотоксичности. Преимущества статинов при ДЛ с фоновыми заболеваниями печени, у большинства больных значительно перевешивают риск гепатотоксичности. Необходимо продолжить изучение возможности применения адеметионина, УДХК и фосфоглива для терапии и профилактики статинассоциированных поражений печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Российские медицинские вести. – 2010. – №4. – С.64-68.
2. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Стагиновый гепатит // Трудный пациент. – 2009. – №4-5. – С.44-49.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. – 2011. – №2. – С.54-60.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. V пересмотр. – М., 2012. – 48 с.
5. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А. Статининдуцированное поражение печени у пожилых // Практическая гериатрия: материалы IV конференции. – Иркутск, 2013. – С.19-21.
6. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственные поражения печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №3. – С.88-90.
7. Руководство по геронтологии и гериатрии. / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – Т. 2. Введение в клиническую гериатрию. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
8. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol.14 – P.215-224.
9. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P.1097-1109.
10. Arca M., Pigna G. Treating statin-intolerant patients // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2011. – Vol. 4. – P.155-166.
11. Archakov A.I., Sel'tsovskii A.P., Lisov V.I., et al. Phosphogliv: mechanism of therapeutic action and clinical efficacy // Vopr. Med. Khim. – 2002. – Vol. 48. – P.150-153.

12. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P.662-669.
13. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.1916-1922.
14. Bętkowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins – mechanisms and consequences // Curr. Drug Saf. – 2009. – Vol. 4. – P.209-228.
15. Bhardwaj S.S., Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. – 2007. – Vol. 11. – P.597-613.
16. Biasucci L.M., Stefanelli A., Biasillo G. Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective // Minerva Cardioangiol. – 2012. – Vol. 60. – P.147-156.
17. Björnsson E., Jacobsen E.I., Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P.374-380.
18. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P.577-584.
19. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85. – P.349-356.
20. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P.1135-1151.
21. de Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24. – P.584-591.
22. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S., et al. Pravastatin

in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P.1453-1463.

23. Liu Y., Cheng Z., Ding L., et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 48. – P.798-802.

24. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients // *Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 29. – P.117-118.

25. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P.89-94.

26. Motola D., Vargiu A., Leone R., et al. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P.73-79.

27. Nakagomi A., Seino Y., Kohashi K., et al. Effects of Statin Therapy on the Production of Monocyte Pro-Inflammatory Cytokines, Cardiac Function, and Long-Term Prognosis in Chronic Heart Failure Patients With Dyslipidemia // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P.2130-2138.

28. Nozue T., Yamamoto S., Tohyama S., et al. Comparison of Change in Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Versus Unstable Angina Pectoris Receiving Statin Therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Jan 18. [Epub ahead of print].

29. Oh M.K., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis

and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P.503-522.

30. Riley P., Al Bakir M., O'Donohue J., Crook M. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk // *Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 27. – P.216-220.

31. Roma P.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond.)*. – Vol. 201. – P.523-544.

32. Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper E.M. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27. – P.845-851.

33. Serfaty L., Poupon R. Therapeutic approaches for hepatobiliary disorders with ursodeoxycholic acid and bile-acid derivatives // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, Suppl 1. – S.1.

34. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P.253-260.

35. Silva M.A., Swanson A.C., Gandhi P.J., Tataronis G.R. Statin-related adverse events: a meta-analysis // *Clin. Ther.* – 2006. – Vol. 28. – P.26-35.

36. Tolman K.G., Dalpiaz A.S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P.1153-1163.

37. Tzefos M., Olin J.L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P.450-459.

38. Zahno A., Brecht K., Bodmer M., et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161. – P.393-404.

**Информация об авторе:** Онучина Елена Владимировна – ассистент, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: alek-a@mail.ru

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© МИКИТЕНКО Д.А. – 2013

УДК: 575.176

### УКРАИНА: РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Дмитрий Александрович Микитенко

(Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», Киев, директор – В.Д. Зукин)

**Резюме.** В статье на основании официальных данных проведена оценка величины генетического груза украинской популяции, обусловленного врожденной и наследственной патологией. Доказана несостоятельность существующего медико-генетического скрининга по выявлению носителей генетической патологии, проблема недостаточного качества и полноты диагностики, точности учета патологии. Обоснована медико-социальная и экономическая необходимость внедрения медико-генетического мониторинга.

**Ключевые слова:** генетический груз, врожденная и наследственная патология, медико-генетический мониторинг.

### UKRAINE: REGIONAL ASPECTS OF THE GENETIC LOAD OF CONGENITAL AND HEREDITARY PATHOLOGY

D.O. Mykytenko

(Clinic of Reproductive Medicine 'NADIYA', Kiev)

**Summary.** In the present paper on a basis of official statistical data there was carried out an estimation of the Ukrainian population's genetic load value, caused by congenital and hereditary disorders. It has been proved the inefficiency of the present medical-genetic screening, the problem of the inadequate quality and diagnostics depth, the accuracy of the pathology registration. The medical-social and economical necessity of the implementation of the medical-genetic monitoring has been validated.

**Key words:** genetic load, congenital and hereditary disorders, medical-genetic monitoring.

Важными информативными характеристиками, отражающими интегральное состояние генофонда и определяющими направленность течения генетических процессов популяции, являются величина и структура генетического груза популяции. Однако они подвержены широкому региональному варьированию, обусловленными исторически сложившимися аспектами, миграцией, условиями жизни населения на конкретной территории. Именно поэтому определение его характеристик является необходимым с целью прогнозирования динамики репродуктивного здоровья, особенно в условиях демографического кризиса и установившейся динамики снижения здоровья новорожденных.

Несмотря на внедрение и исполнение государственных программ в сфере охраны здоровья, последними десятилетиями в Украине наблюдается существенное нарушение здоровья и воспроизведения населения, что приведет к сокращению его численности. Есть основания полагать, что такое ухудшение связано в т.ч. с отрицательным течением генетических процессов в украинских популяциях [9]. Врожденная патология является одной из ведущих причин инвалидности и снижения качества жизни детей и взрослых как в экономически развитых странах, так и в странах, которые развиваются [23]. В соответствии с данными мировой литературы они диагностируются приблизительно у 5% новорожденных. Считают, что из 1000 детей, рожденных живыми, 30-50 детей имеют определенные наследственные или врожденные заболевания. И этого количества 5-14 человек страдают генными, 4-7 – хромосомными болезнями, 7-10 имеют заболевания с наследственной предрасположенностью, 19-22 – врожденные пороки развития (ВПР) [4].

Следует также добавить, что, по крайней мере, 30% случаев перинатальной и неонатальной смерти обусловлено именно патологией, вызванной преимущественно генетическим компонентом [4].

В современных условиях при постоянном сокращении численности населения страны приведенное придает особую актуальность определению размеров и структуры генетического груза, вызванного врожденной/наследственной патологией, что и стало целью представленной работы.

### Материалы и методы

Методологической основой исследования стало обобщение существующих наработок в области медицинской генетики и организации здравоохранения с использованием общенаучных способов анализа и синтеза. Информационной основой были периодические отечественные и зарубежные издания, Web-ресурсы, монографии, сборники, данные годовых отчетов и информационно-аналитических изданий.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Corporation, США).

### Результаты и обсуждение

**Врожденная патология.** Основываясь на данных Государственного комитета статистики Украины, можно рассчитать, что среднегодовое число новорожденных за последние 10 лет составляет 460 905 детей (со стат. отклонением до 10% – 45 184). То есть, около 23 045 новорожденных (5%) должны рождаться с признаками ВПР или наследственной патологии. При этом, вклад генетической компоненты в структуру ВПР в среднем оценивается около 50%, а другая половина рассматривается как следствие тератогенеза [4]. То есть, для Украины это составляет 11 523 человека в год, что составляет 2,5% от числа новорожденных. Но это расчеты. Попробуем сосредоточить внимание на фактических данных.

Объективным индикатором важности врожденной патологии является общее количество её случаев среди рожденных живыми, мертвыми и среди плодов, абортированных по генетическим показаниям со стороны плода [8]. В Украине среди новорожденных наблюдается определенный диапазон колебаний распространенности указанных состояний, связанный с различными причинами, среди которых не последнее место могут занимать: доступность медико-генетической помощи; качество и полнота диагностики; точность регистрации патологии; влияние мероприятий первичной и вторичной профилактики [6].

По данным официальной статистики Минздрава Украины можно заключить, что в 2002-2011 гг. частота диагностированных и зарегистрированных ВПР среди новорожденных в Украине составляла  $22,76 \pm 0,07 \text{‰}$  ( $2,276 \pm 0,007\%$ ), что представлено в таблице 1.

Таблица 1

Врожденные пороки развития среди живорожденных, Украина, 2002-2011 гг.\*

Год	Живорожденные	Всего ВПР	Врожденные пороки развития							
			Генетически обусловленные					Всего генетически обусловленные	Часть***, %	
			Хромосомная патология						от ВПР	от живорожд.
Q90-Q99**	из них Дауна с-м	из них Эдвардса с-м	из них Патау с-м	и них Тернера с-м						
2002	390687	11117	387	340	9	5	11	5752	51,74	1,47
2003	408591	10690	392	342	8	7	15	5541	51,83	1,36
2004	427259	9453	416	338	14	10	9	4934,5	52,20	1,15
2005	426085	9909	432	375	12	14	12	5170,5	52,18	1,21
2006	460368	10082	453	404	9	4	12	5267,5	52,25	1,14
2007	472657	10250	501	439	9	9	13	5375,5	52,44	1,14
2008	510588	10223	454	394	20	9	7	5338,5	52,22	1,05
2009	512526	10379	465	421	17	7	5	5422	52,24	1,06
2010	497689	10434	534	457	17	5	5	5484	52,26	1,10
2011	502595	10836	511	450	12	3	5	5673,5	52,36	1,13
M	460904,5	10337,3	454,5	396	12,7	7,3	9,4	5395,9	52,20	1,18
m.	45184,13	476,49	49,70	45,99	4,16	3,3	3,72	239,74	0,25	0,14

Примечание: \* Составлено на основании данных [8]. \*\* В соответствии с МКБ-10 «Хромосомные аномалии, не квалифицированные в других рубриках» Q90-Q99». \*\*\* - расчетные показатели (см. дальше по тексту).

Алгоритм построения таблицы был следующим: количество живорожденных, случаи ВПР и случаи хромосомной патологии среди ВПР являются абсолютными цифрами, основанными на официальных статистических данных МЗ Украины [8]. Показатель общего числа генетически обусловленных ВПР – расчетный показатель, в состав которого вошли случаи хромосомной патологии, а также ½ остатка ВПР (без хромосомных болезней), так как известно, что около половины случаев ВПР, независимо от клинического проявления, обусловлено именно генетическими факторами [20].

Как видно из представленных в таблице данных, часть генетически обусловленных ВПР имеет незначительную тенденцию к снижению. Но такое снижение не отмечалось ни по одной нозологии, которая относится к «сторожевым» ВПР [12]. Колебания величин показателей частоты ВПР можно объяснить, скорее всего, качеством и полнотой диагностики, точностью учета патологии, нежели влиянием мероприятий первичной

и вторичной профилактики. При указанных уровнях врожденной патологии, учитывая вклад генетической компоненты в возникновение врожденных пороков (до 50%), получим фактическую часть генетически обусловленных ВПР среди новорожденных  $1,18 \pm 0,14\%$  от среднего числа новорожденных – этот показатель и будет в дальнейшем использован нами для расчетов объема генетического груза.

Что касается диагностированных хромосомных болезней (Q90-Q99), то с 1993 по 2001 г. их частота среди рожденных живыми в Украине составляла  $0,97\%$  [6]. За 2002-2011 г., по существующим данным (табл. 1), она фактически не изменилась, составляя  $1,00 \pm 0,01\%$ . Для сопоставления приведем данные отдельного исследования распространенности хромосомной патологии среди детей Черновицкой области, проведенного на основании клинических данных на протяжении суток после рождения –  $1,9\%$  [3], что практически вдвое выше показателя, рассчитанного по официальным источникам.

Учитывая существенную разницу в распространенности патологии, казалось целесообразным сослаться на масштабное популяционное исследование, выполненное в Дании [25]: за 13 лет наблюдения частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляла  $8,45\%$  ( $0,845\%$ ).

Как видно, результаты расчетов и фактических данных отечественных и зарубежных исследователей отличаются существенно. Конечно, в таком случае необходимо дополнительно учесть возможное значительное отклонение украинских реалий от состояния других популяций вследствие определенной разницы в составе генофонда населения. Но, поскольку основания считать частоту врожденной патологии среди младенцев в Украине ниже, нежели в других странах, отсутствуют, то полученные данные можно считать свидетельством ограниченности доступа населения к медико-генетической помощи и неудовлетворительного уровня диагностики и регистрации [8].

Подчеркнем, что приведенное касается только случаев врожденной патологии, зафиксированной среди новорожденных. Между тем, оценка величины генетического груза, обусловленного врожденной и наследственной патологией, требует дополнительного учета генетически обусловленных болезней, которые манифестировали со временем и проявились позже [8]. В целом, как предполагает [7], общая частота хромосомных аномалий среди населения Украины может достигать  $3,8\%$  ( $0,38\%$ ). Указывают также [5], что в структуре обращений в медико-генетические центры доля хромосомной патологии составляет  $19,9\%$ . Т.е., фактически пятая часть медико-генетической помощи работает на этих больных, что свидетельствует о необходимости проведения прекоцепционных профилактических мероприятий в отношении зачатия ребенка с хромосомной аномалией и подтверждает важность комплексных программ пренатального скрининга, включительно с расчетом рисков анеуплоидии плода.

**Генная патология.** В соответствии с данными [5], генная патология в структуре обращений пациентов в медико-генетические центры/консультации занимает  $39,8\%$ . Среди всей общности генной патологии заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования составляют  $40,7\%$ , аутосомно-доминантным –  $38,1\%$ , спорадические формы –  $10\%$ , X-сцепленные рецессивные –  $4,8\%$ .

Предполагают, что общая частота генной патологии среди украинского населения составляет  $20\%$  ( $1:50$ ) [7]. Исходя из приведенных данных относительно структуры обращений пациентов в медико-генетические центры и частоты генной патологии среди украинского населения, возможно рассчитать генетический груз, обусловленный моногенной патологией. Соответственно, исходя из массовой части аутосомно-рецессивной патологии в целом, её частота будет составлять  $8,14\%$  ( $0,814\%$ ;  $\sim 1:123$ ). Это означает, что частота носительства

будет составлять  $1:5,54$  ( $18,05\%$ ). Частота носительства аутосомно-доминантной патологии –  $7,62\%$ . ( $0,76\%$ ;  $1:131,23$ ). Спорадическая патология составляет  $2\%$  ( $0,2\%$ ;  $1:500$ ).

Массовая часть патологии с иным типом наследования значительно меньше, потому её вклад в структуру генетического груза будет существенно ниже. Учитывая это, на данном этапе для упрощения расчетов позволим себе проигнорировать эти показатели.

Приведенные данные обуславливают возможность оценки величины генетического груза в украинских популяциях. При проведении расчета основывались на подходе, предложенном впервые Харрисом [24], который заключался в суммировании частот хромосомных нарушений и гетерозиготности популяции, игнорируя при этом возможность множественной гетерозиготности. В соответствии с ним  $20,19\%$  ( $1,18+18,05+0,76+0,2$ ) родительской популяции является носителем хромосомной перестройки или, по крайней мере, одного из наиболее распространенных генных заболеваний [8]. При этом, по данным [24] минимальная оценка гетерозиготности популяции составляет  $31\%$ , из которых  $20\%$  обусловлены сравнительно редкими (с частотой не более, чем  $1:1\,000\,000$ ) рецессивными заболеваниями. Если экстраполировать его расчеты на собственные результаты, получим  $40,19\%$  ( $20,19+20$ ) популяции, которые являются носителями хромосомной перестройки или мутации, что вызывает генное заболевание (в т.ч. сравнительно редкое).

С одной стороны, полученные данные согласуются с предположениями о том, что каждый человек является носителем 4-5 рецессивных генов [28] (или 5-7 генов по неопубликованным данным О.В. Дадали (V ежегодный международный симпозиум «Актуальные вопросы генных и клеточных технологий», Москва, 28 мая 2012)), которые уменьшают жизнеспособность его организма.

С другой стороны, результаты расчетов свидетельствуют о несостоятельности современного медико-генетического скрининга эффективно выявлять носителей генетической патологии. Так, в соответствии с нормативными документами Минздрава Украины в государстве должен проводиться биохимический скрининг новорожденных по следующим патологическим состояниям: муковисцидоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз и галактоземия. В Днепропетровской области дополнительно внедрена скрининговая программа по исследованию слуха новорожденных и, при необходимости, молекулярно-генетическое тестирование. Существующая система скрининга направлена на выявление больных детей, а не носителей мутации, что является принципиальным отличием. Между тем, в некоторых странах программы неонатального скрининга включают дополнительное генетическое тестирование на носительство 10-30 нозологий [8]. Из приведенного следует, что организация системы неонатального скрининга в Украине требует качественно нового подхода и может быть реализована в рамках предложенной ранее концепции медико-генетического мониторинга [13,14], который будет включать проведение дополнительных генетических исследований, создание единой базы регистров врожденной/наследственной патологии, спонтанных аборт, бесплодных пар и доноров половых клеток, а также систему оценки медико-социальной и экономической эффективности мониторинга [8].

Целесообразным будет также дополнить, что в наследие от бывшего СССР Украине осталась четкая организационная система медико-генетической помощи населению, которая позволяла предоставлять медико-генетическую помощь по двум из трёх рекомендованных ВОЗ [19] видах скрининга: пренатальном по врожденным порокам развития и хромосомными заболеваниями, а также неонатальном по фенилкетонурии. Но популяционный скрининг по носителям патологиче-

ских генов в полном объеме не проводился. В службе также отсутствовало подразделение, рекомендованное на международном уровне [20], которые бы занимались распространением среди населения информации о возможностях генетики в общем и медико-генетической службы конкретно, этическими проблемами планирования семьи с точки зрения генетики. В то же время последнее задание является общим с акушерской службой и может с успехом проводиться сетью кабинетов планирования семьи [2].

С третьей стороны, полученные данные требуют проведения мероприятий по противодействию и наследственной передаче хромосомных аномалий и генных мутаций. В этом разрезе более широко внедрения заслуживают методы преимплантационной диагностики эмбрионов как одной из форм профилактики наследственной передачи генетической аномалии [8]. В частности, предварительно нами было установлено, что обоснованная необходимость в циклах вспомогательных репродуктивных технологий с проведением преимплантационного генетического исследования эмбрионов для Украины составляет 1850 случаев в год, а фактически проводится в шесть раз меньше [15,16].

Обращают на себя внимание также сроки установления диагнозов. Так, по данным [7], практически половина случаев хромосомных перестроек определяется у пациентов в возрасте до 25 лет – 1,8% от числа рожденных живыми. После 25 лет еще дополнительно определяется 2%. Касательно моногенной патологии, то основное количество случаев заболеваний диагностируется уже в зрелом возрасте (3,6% и 16,4%, соответственно), что, возможно, объясняется более поздней манифестацией отдельных нозологических форм.

Большую и недостаточно исследованную группу составляют генетически ассоциированные мультифакторные заболевания и генетические нарушения соматических клеток с частотой 646,4% и 240%, соответственно [7]. Развитие патологии в этих случаях происходит при условии определенной комбинации генетических факторов и условий среды. Кроме того, значимость полиморфизмов ДНК, которые являются основой мультифакторной патологии, может варьировать в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов [18]. Потому величина вышеприведенных групп может служить непрямым показателем перегруженности генофонда украинского населения. Но, учитывая специфику мультифакторной патологии, привести ее характеристику по методу Н. Harris не представляется возможным.

С развитием новейших технологий все более широко внедряются в развитых странах методы молекулярно-цитогенетического анализа, в частности, сравнительная геномная гибридизация на чипах, SNP-эреи и секвенирование нового («второго») поколения. Как отмечает [8], их имплементация позволит перейти к качественно новой системе аккумуляции генетической информации, так как они обеспечивают скрининг одновременно всего генома и позволяют определить не только мелкие микродупликационные и –делеционные хромосомные нарушения, «невидимые» при стандартном кариотипировании, и скрытые мутации, но и характеризуют в разрезе всего генома CNV-полиморфизмы, а также полиморфизмы единичных нуклеотидов, которые ответственны за развитие экогенетической (мультифакторной) патологии, которая составляет около 92% спектра наследственных патологий и 94-96% всей хронической неинфекционной патологии [17]. Из приведенного выше вытекает необходимость внедрения единых общегосударственных регистров генетической и врожденной патологии.

**Экономический блок.** В условиях рыночной экономики принятие управленческих решений должно значительным образом базироваться на экономической эффективности проведенных мероприятий. К сожалению, существующие предложения к проведению гене-

тического мониторинга не предусматривают оценки эффективности и окупаемости использования средств, даже медицинская эффективность проведенных мероприятий оценивается по непрямым показателям [8].

В дополнение, существующие в реалиях современности неформальные отношения «пациент-врач», недофинансирование системы охраны здоровья и неполнота отчетной документации МЗ Украины делают невозможным проведение расчетов относительно общей стоимости лечения больных с генетической патологией на протяжении их жизни, а также соответствующих потерь государственного и местных бюджетов. Сведение этой информации воедино является проблемным даже в пределах одного областного управления охраны здоровья.

Между тем отмечают, что стоимость пожизненного лечения одного больного с генетически обусловленной патологией в среднем колеблется от 300 тыс. до 1 млн долл. США [27]. Так, например, лечение тяжелой формы муковисцидоза в экономически развитых странах в среднем обходится в 28 тыс. долл. США/год, а длительность жизни пациентов – до 40 лет [11]. В наших условиях обеспечение лечения преимущественно возлагается на плечи родителей больных детей. Учитывая, что стоимость фармпрепаратов в Украине не ниже среднемировой (а иногда даже и превышает её), во многих случаях обеспечить надлежащее лечение и присмотр за больными невозможно.

С целью сравнения можно привести следующие данные: в Москве затраты на обеспечение лекарственными средствами больного муковисцидозом составляют около 20 тыс. долл. США/год (600 тыс. руб.) [10], что, в сравнении с 2001 годом дало возможность уменьшить количество респираторных эпизодов в 1,5 раза, удлинив среднюю продолжительность жизни больных до 27 лет. В Украине на лечение одного больного муковисцидозом в среднем тратится 3-4 тыс. грн/мес. (12-16 тыс. руб.), а средняя продолжительность жизни, по разным данным, составляет от 10-12 до 14-16 лет [1,11].

Нами предварительно были проведены расчеты в отношении прибыли государственного бюджета от сохраненной работоспособности человека [13]. Экономическая прибыль будет составлять разницу суммарного вклада человека в ВВП государства за период трудовой активности и затрат госбюджета, связанных с обеспечением жизнедеятельности индивида, что может быть представлено следующей формулой:

$$E = \sum_{i=1}^{16 < n < 59} \frac{GDP_i}{N_{wi}} - \left( \sum_{i=1}^{16 < n < 59} \frac{C_i}{N_{wi}} + \sum_{i=1}^{0 < n < 16} \frac{Ed_i}{N_{edi}} + \sum_{i=1}^{0 < n < 67} \frac{SOC_i}{N_i} \right),$$

где  $E$  – экономическая прибыль государства;  $GDP_i$  – валовой внутренний продукт (англ.: gross domestic product) в период  $i$ ;  $N_{wi}$  – количество занятого населения в возрасте 16-59 лет в период  $i$ ;  $C_i$  – кассовые затраты социальной направленности в период  $i$ ;  $Ed_i$  – расходы на образование в период  $i$ ;  $N_{edi}$  – количество населения в возрасте до работоспособного (до 16 лет включительно) в период  $i$ ;  $SOC_i$  – прочие социальные затраты (социальная защита населения, охрана здоровья, расходы на духовное, физическое развитие и прочее) в период  $i$ ;  $N_i$  – общее количество населения в период  $i$ .

Прогнозирование изменения приведенных показателей с течением времени на определенный интервал времени проводилось на основании динамики показателей за предыдущие 10 лет.

Согласно полученным данным, экономическая прибыль государства от экономической деятельности индивида составляет 6 212 751,67 грн, или, с учетом паритета покупательской возможности, 493 602,14 долл. США.

На основании данных расчетов, определили, что прямые расходы госбюджета совместно с недополученной прибылью в Украине по причине потерянной

работоспособности генетического больного будут составлять около 6 млн 275 тыс. грн на каждого больного муковисцидозом человека, или, с учетом паритета покупательской способности, 502 тыс. 300 долл. США [8].

С учетом полученных данных становится понятной крайняя необходимость проведения мероприятий по профилактике наследственной передачи генетических нарушений и рождения детей с генетической/врожденной патологией. По данным «Preimplantation Genetic Diagnosis» [26], профилактика врожденной патологии относительно ее дальнейшего лечения является более дешевой в 23 раза! Таким образом, профилактическое направление системы охраны здоровья является не только декларированным высоким идеалом медицины, но и экономической необходимостью, особенно на пути экономического становления государства.

Рассчитанная величина генетического груза, обусловленного наследственной/врожденной патологией, позволяет заключить о перегруженности генофонда украинской популяции скрытыми генетическими нарушениями в составе хромосомных альтераций и генных мутаций. Однако, изложенное выше также дает основания отметить, что сегодня внимание врачей медико-генетической службы не концентрировано на выявлении носителей генетических мутаций. С другой стороны – существует проблема недостаточного качества и полноты диагностики, точности учета патологии. Фактически, каждый пятый житель Украины, без учета мультифакторных заболеваний, является носителем хромосомной перестройки или мутации, которая может привести к одному из наиболее частых генетических заболеваний. Это обуславливает целесообразность про-

ведения мониторинговых мероприятий по качественно новому подходу, который будет включать проведение дополнительных генетических исследований, создание единой базы регистров врожденной патологии, спонтанных аборт, бесплодных супружеских пар и доноров половых клеток, а также оценки медико-социальной и экономической эффективности мониторинга.

В свою очередь, развитие новых диагностических технологий может значительно расширить наши представления о качественном составе и величине генетического груза, однако стоимость их внедрения и структура системы организации охраны здоровья резко ограничивают их использование.

Реалии украинской системы здравоохранения делают невозможным проведение точных расчетов стоимости лечения больных генетической патологией и определение соответствующих бюджетных потерь, а также адекватную оценку экономической эффективности системы генетического мониторинга. Но даже приблизительные расчеты потерь и недополученной прибыли госбюджета, проведенные нами [13], позволяют констатировать, что установленная величина генетического груза требует безотлагательного принятия мер по противодействию наследственной передаче мутаций и последующему отягощению генофонда, в том числе и более широкого внедрения методов преимплантационной диагностики эмбрионов как одной из форм профилактики наследственной передаче генетической аномалии. Профилактическая направленность системы охраны здоровья, по крайней мере, в разрезе генетической патологии, для государства является не только социальной, но и экономической необходимостью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аръяев Н.Л., Кононенко Н.А., Кукушкин В.Н. Продолжение традиций: новые технологии терапии бронхолегочной патологии при муковисцидозе у детей // Научно-практическая конференция «Новые технологии в педиатрической науке, практике и образовании, посвященной памяти академика Б.Я. Резника» // Перинатология и педиатрия. – 2011. – №1 (45). – С.99-101.
2. Барилляк И.Р., Сердюк А.М., Тимченко О.И. Пути улучшения медико-генетической помощи населению Украины // Педиатрия, акушерство, гинекология. – 1994. – №2. – С.3-6.
3. Бойчук Т.М., Сорочман Т.В., Ластивка И.В., Рызничук М.О. Распространенность хромосомной патологии среди детской популяции Черновецкой области // Буковинский медицинский вестник. – 2011. – Т. 15. №1 (57). – С.24-29.
4. Бочков Н.П. Теоретические и организационные основы профилактики наследственных болезней // Профилактика наследственных болезней: Сб. Трудов. / Под ред. Н.П. Бочкова. – М.: Всесоюзный онкологический научный центр, 1987. – С.5-22.
5. Галаган В.А. Медико-генетическое консультирование в системе генетического мониторинга населения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Киев, 2004. – 42 с.
6. Гречанина Е.Я. Катастрофы перинатального периода // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2001. – №14. – С.12-30.
7. Капранов А.Н. Фармакоэкономические аспекты лечения муковисцидоза: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 2005. – 113 с.
8. Микитенко Д.А., Лышчак О.В., Тимченко О.И. Генетический груз в украинских популяциях: врожденная и наследственная патология // Здоровье женщины: научно-практический журнал. – 2012. – №10 (76). – С.17-21.
9. Клименко В.А., Кандыба В.П., Колиушко Е.Г. и др. Клиническое наблюдение ребенка с муковисцидозом и бронхиальной астмой // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. №2. – С.84-86.
10. Лышчак О.В., Тимченко О.И. Генофонд и здоровье: направленность генетико-демографических процессов в условиях депопуляции. – К.: Мединформ, 2011. – 265 с.
11. Микитенко Д.А. Моделирование эффективности акушерско-генетической службы в трисекторном взаимодействии «Государственное строительство – управление охраной здоровья – экономическая выгода от сохраненной работоспособности человека» // Социально-экономическое развитие регионов в контексте международной интеграции: сб. науч. тр. – Херсон: Вышемирский, 2011. – С.166-174.
12. Микитенко Д.А., Зукин В.Д., Подгорная О.В. Новая парадигма преимплантационной генетической диагностики // Здоровье женщины. – 2011. – №8 (64). – С.24-32.
13. Микитенко Д.А., Тимченко О.И. Методические подходы к оценке экономической эффективности лечебно-профилактических мероприятий (на примере медико-генетической службы) // Профессиональное управление и инвестиции в систему охраны здоровья: Украинское измерение: Сб. науч. тр. (по матер. первой Всеукр. науч.-практ. конф. «Профессиональное управление и инвестиции в систему охраны здоровья: Украинское измерение» – Харьков: Точка, 2011. – С.91-101.
14. Микитенко Д.О., Підгорна О.В., Тимченко О.И. Застосування сучасних методів доімплантаційного генетичного дослідження // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16. №4. – С.25-34.
15. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протекта наследственной патологии: учеб. пособие. – 3 изд., перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 892 с.
16. Сердюк А.М., Тимченко О.И., Гойда Н.Г. и др. Генофонд и здоровье населения: методология оценки риска от мутагенов окружающей среды, направления профилактики генетически обусловленной патологии. – Киев, 2003. – 191 с [на украинском].
17. Сердюк А.М., Тимченко О.И., Елагин В.В. и др. Здоровье населения Украины: влияние генетических процессов // Журнал АМН Украины. – 2007. – Т. 13. №1. – С.78-92.
18. Тимченко О.И., Полька О.О., Микитенко Д.О. та ін. Генофонд і здоров'я: вроджені вади нервової системи: поширеність серед новонароджених, чинники ризику виникнення, профілактика: монографія. – К., 2011. – 166.
19. Advisory Group on Hereditary Diseases. Community approaches to the control of hereditary diseases. – Geneva: WHO. – 1985. – №4. – 35 p.
20. Community genetic services in Europe. Report on a survey: WHO // European Services. – Copenhagen. – 1991. – №38. – 137 p.
21. Czeisel A., Sankaranarayanan K. The load of genetic and partly genetic disorders in man. 1. Congenital anomalies: estimates of detriment in terms of life lost and years of impaired life // Mutation Research. – 1984. – Vol. 128. №1. – P.73-103.

22. Czeizel A. The activities of the Hungarian Center for Congenital anomaly Control // World Health Stat Q. – 1988. – Vol. 41. №3-4. – P.219-227.

23. EUROCAT Working Group. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999 // EUROCAT Report 8. – Belfast: University of Ulster. – 2002. – 7 p.

24. Harris H. The principles of human biochemical genetics, 4th ed. – North-Holland, Amsterdam, Oxford, 1980. – 473 p.

25. Neilsen J., Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence

study in Arhus, Denmark // Hum. Genet. – 1991. – Vol. 87. №1. – P.81-83.

26. Preimplantation Genetic Diagnosis / Ed. J. Harper. – 2nd edition. – Cambridge University Press, 2009. – 294 p.

27. Prevalence of Genetic Conditions / Birth Defects [Электронный ресурс] // Kansas City: University of Kansas Medical Center, 2012. – Режим доступа: <http://www.kumc.edu/gcc/prof/prevalnc.html>.

28. Reed S.C. A test for heterozygous deleterious recessives // J. Hered. – 1954. – Vol. 45. – P.17-18.

**Информация об авторе:** Микитенко Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент, Украина, Киев, 03037, ул. Максима Кривоноса, 19-а, Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», Лаборатория молекулярной диагностики, e-mail: mikitenko@ukr.net

© ГОРИНА А.С., GOETZE S., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2013  
УДК 577.112.3:616.89

## НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ, СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ИХ КОМОРБИДНОСТИ

Анна Сергеевна Горина<sup>1</sup>, Simon Goetze<sup>2</sup>, Лариса Станиславовна Колесниченко<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Sick Children Hospital, Toronto, Canada, президент – М. J. Haddad; <sup>2</sup>Клиника медицинского факультета Университета Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия, кафедра молекулярной биологии, зав. – Dr. S. Goetze;

<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии и биохимии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме.** Серотонинергическая система мозга играет важную роль в проявлении симптомов аутизма (синдрома Каннера) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Определялись содержание серотонина и 5-ОИУК в СМЖ, а также частота и перенос аллелей гена обратного транспортера серотонина (СЕРТ) у детей с аутизмом, сочетанным с СДВГ. У детей с СДВГ отмечено повышение в 2,3 раза частоты длинной аллели СЕРТ ( $p < 0,001$ ) и преобладание переноса длинной аллели от гетерозиготных родителей ( $p < 0,01$ ). Сходные отклонения имеют место и у детей с аутизмом, но в меньшей степени (в 2 раза,  $p < 0,001$ ). При сочетанности аутизма и СДВГ указанные отклонения выражены в наибольшей степени (в 3,6 раза,  $p < 0,001$ ). Среди родителей повышение частоты длинной аллели обнаружено только у родителей детей с СДВГ или аутизмом, сочетанным с СДВГ (в 1,2-1,3 раза,  $p < 0,05-0,01$ ). Это позволяет предположить, что СДВГ характеризуется, наряду с преимущественным наследованием длинной аллели СЕРТ, существует генетическая предрасположенность к повышенной частоте этой аллели. Аналогично повышенной частоте длинной аллели, понижение концентрации серотонина и 5-ОИУК в СМЖ имеет место как при СДВГ, так и при аутизме, но особенно (на 40-47%,  $p < 0,001$ ) выражено у детей с СДВГ и аутизмом, сочетанным с СДВГ.

**Ключевые слова:** аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обратный транспортер серотонина, серотонин, 5-ОИУК, аллели.

## INHERITANCE OF SEROTONIN TRANSPORTER GENE IN CHILDREN WITH AUTISM ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER AND THEIR COMORBIDITY

A.S. Gorina<sup>1</sup>, S. Goetze<sup>2</sup>, L.S. Kolesnichenko<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Sick Children Hospital, Toronto, Canada; <sup>2</sup>Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Brain serotonergic system plays important role in symptoms of autism (Kanner syndrome) and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD). We determined concentrations of 5-HT and 5-HIAA in CSF and also frequency and transmission of alleles of 5-HT transporter gene (SERT) in children with autism combined with ADHD. In children with ADHD there was a 2.3-fold increase in frequency of the long allele of SERT ( $p < 0,001$ ) and preferential transmission of the long allele from heterozygous parents ( $p < 0,01$ ). Similar changes occurred also in children with autism but to a lesser degree (2-fold,  $p < 0,001$ ). These changes are most pronounced in children having autism combined with ADHD (3,6-fold,  $p < 0,001$ ). Among parents, an increase in frequency of the long allele was observed only in parents of children having ADHD or autism combined with ADHD (1,2-1,3-fold,  $p < 0,05-0,01$ ). This allows hypothesizing that ADHD is characterized not only by preferential inheritance of the long allele but by genetic predisposition to the increased frequency of the long allele. Similarly to the increased frequency of the long allele, a decrease in CSF concentration of 5-HT and 5-HIAA occurs both in ADHD and autism but is more pronounced (by 40-47 percent,  $p < 0,001$ ) in children with ADHD and autism combined with ADHD.

**Key words:** Autism, Attention Deficit and Hyperactivity Disorder, serotonin transporter, 5-HT, 5-HIAA, alleles.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и аутизм (синдром Каннера) являются самыми распространенными и сложными с точки зрения ранней диагностики, этиологии и лечения заболеваниями нервно-психическими заболеваниями у детей. Частота СДВГ и аутизма в последние десятилетия растет. В настоящее время их встречаемость в разных странах составляет 132-140 на 1000 детей для СДВГ и 8,2-9,2 случая на 1000

детей для аутизма [10]. Аутизм – гетерогенный первичный синдром развития, с характерной триадой нарушения поведения: социальным дефицитом, нарушением языка и коммуникации и повторяющимися стереотипными движениями. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – расстройство развития, начинающееся в детском возрасте и проявляющееся в трудности концентрации и поддержания внимания,

гиперактивности, импульсивности, нарушениях обуче-  
ния, памяти и обработки информации.

Серотонин, как нейротрансмиттер, ассоциируется с подавлением агрессии и страха [8]. При нейрональной активности большинство серотонина транспортируется из синаптической щели обратно в нейрон с помощью мембранного транспортера (СЕРТ), оставшийся серотонин попадает в СМЖ. При аутизме способность к синтезу серотонина понижена, и симптомы (агрессивное и антисоциальное поведение) ассоциируются с понижением конечного метаболита серотонина – 5-ОИУК в СМЖ [2].

Нарушения активности СЕРТ имеют генетическую природу. Обычно рассматриваются две аллели гена СЕРТ. Промотор длинной содержит 16 повторяющихся последовательностей, короткой – только 14 повторов. Укороченная версия промотера ассоциируется с пониженной экспрессией СЕРТ. У детей с аутизмом может наследоваться преимущественно короткая аллель [7] или, напротив, длинная [3]. Среди возможных причин противоречия – гетерогенность аутизма как заболевания, и малый объем исследовавшихся групп пациентов. Также недостаточно исследована сочетанность аутизма с другими расстройствами, в частности СДВГ. Целью настоящего исследования был анализ наследования аллелей СЕРТ на больших группах детей с СДВГ и с аутизмом, в том числе аутизмом, сочетанным с СДВГ.

### Материалы и методы

Исследовались 537 детей из Клиники медицинского факультета Университета Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия и Sick Children Hospital, Торонто, Канада (средний возраст 6,71±2,68 лет, 316 мальчика и 221 девочка) и их родители. Диагноз аутизма и СДВГ определялся согласно международной классификации психических заболеваний МКБ-10. Группа сравнения состояла из 229 здоровых детей и их родителей. Средний возраст группы сравнения – 6,27±2,26 лет (108 мальчиков и 121 девочка). Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и получением добровольного информированного согласия родителей.

ДНК извлекалась из клеток цельной крови с использованием PicoPure® DNA Extraction Kit (Invitrogen, USA). Аллели определялись с помощью ПЦР в реальном времени с использованием системы TaqMan для дискриминации аллелей (Applied Biosystems, USA). Для амплификации участка, содержащего промотер, использовались два набора праймеров. Первый набор состоял из праймеров 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATTGC-3' и 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCCAC-3', амплифицирующих фрагмент 484/528 bp. Второй набор праймеров, 5'-TGAATGCCAGCACSTAACCC-3' и 5'-TCTGGTGCCACCTAGACGC-3' предназначался для амплификации фрагмента 406/450 в образцах, которые не удавалось амплифицировать по первому фрагменту. При выборе праймеров пользовались базой данных GenBank. Проводилась амплификация образцов объема 75 мкл, содержащих около 400 нг ДНК, 0,5 мкМ каждого праймера, 200 мкМ каждой dNTP, 2 единицы Taq полимеразы (AmpliTaq; Perkin-Elmer, Norwalk, CT, USA), 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ Tris-HCl, 50 мМ KCl и 0,001% (масса/объем) желатина. Образцы ам-

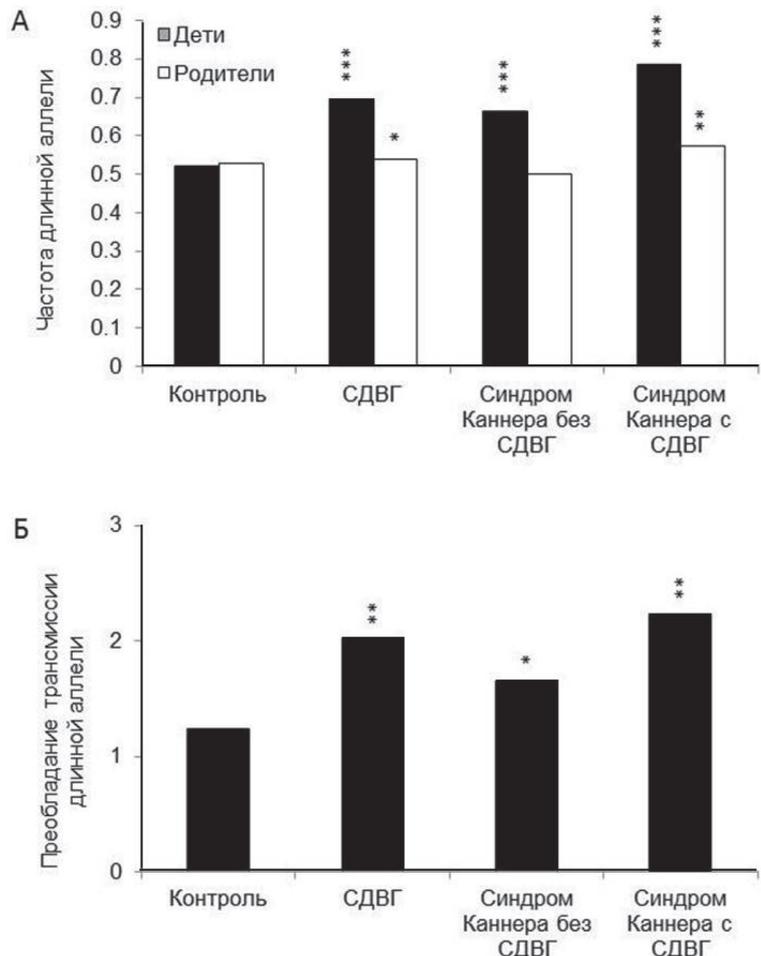
плифицировались на 9800 Fast Thermal Cycler (Applied Biosystems, USA), с первоначальной денатурацией в течение 2 мин при 95°C, последующими 40 циклами амплификации (денатурация в течение 15 с при 95°C, отжиг в течение 30 с при 57°C, элонгация в течение 60 с при 75°C) и финальной элонгацией в течение 10 мин при 72°C.

Образцы СМЖ отбиралась методом люмбальной пункции и подвергались стандартной обработке и хранению (при -70 °C). Серотонин и 5-ОИУК разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (HPLC-725 CAP, Tosoh Corp., Япония) и измерялись методом селективной флуориметрической детекции с использованием флуориметра Шимадзу RF-10AXL (Япония). Использовались реактивы фирм Beckman и Sigma (США).

Данные представлялись как среднее ± стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента, корреляция определялась по Пирсону, анализ частоты аллелей с использованием критерия  $\chi^2$ . Анализ передачи аллели от гетерозиготных родителей проводился методом TDT (Transfer Disequilibrium Test).

### Результаты и обсуждение

Трио (родители-ребенок) были генотипированы на полиморфизм по короткой и длинной аллели гена СЕРТ. У детей в группе сравнения и у их родителей (рис. 1) частота длинной аллели не отличалась статистически от частоты короткой. При аутизме частота длинной аллели была в 2,0 раза выше частоты короткой ( $\chi^2=39,67$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ), при СДВГ – в 2,3 раза у детей ( $\chi^2=60,21$ ,



Обозначение: А – частота длинной аллели у детей и их родителей; Б – преобладание трансмиссии длинной аллели от гетерозиготных родителей. Статистически значимые отличия от контрольной группы: \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$ .

Рис. 1. Частотный анализ аллелей гена СЕРТ при СДВГ, синдроме Каннера и их сочетанности.

df=1, p<0,001) и в 1,2 раза у их родителей ( $\chi^2=5,09$ , df=1, p<0,05), а при сочетанности аутизма и СДВГ – в 3,6 раза у детей ( $\chi^2=55,62$ , df=1, p<0,001) и в 1,3 раза у родителей ( $\chi^2=7,14$ , df=1, p<0,01). Преимущественный перенос длинной аллели от гетерозиготных родителей наблюдался у детей с аутизмом ( $\chi^2=5,29$ , df=1, p<0,05), в большей степени при СДВГ ( $\chi^2=6,91$ , df=1, p<0,01) и особенно при сочетанности аутизма с СДВГ ( $\chi^2=7,51$ , df=1, p<0,01).

Понижение серотонина и 5-ОИУК в СМЖ при СДВГ и аутизме (табл. 1) согласуется с полученными нами ранее данными на меньшей группе пациентов

руется со стереотипным поведением и агрессией [6]. Согласуется с нашими данными и низкая серотонинергическая активность при СДВГ [13].

Повышение частоты длинной аллели СЕРТ у детей и преобладание трансмиссии длинной аллели от гетерозиготных родителей наиболее выражено при СДВГ и особенно при сочетанности СДВГ и аутизма, и в этих группах была повышена частота длинной аллели у родителей. Это позволяет предположить генетическую предрасположенность к повышенной частоте этой аллели при СДВГ. Повышенная частота и преимущественный перенос длинной аллели при СДВГ подтверждается данными литературы [9]. При аутизме возможно повышение частоты как длинной аллели [11], так и короткой [7].

Таблица 1

Концентрации серотонина и 5-ОИУК в спинномозговой жидкости (СМЖ) (нмоль/л) у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и синдрома Каннера, дифференцированных по сочетанности с СДВГ, М±m

	Контроль (n=229)	Каннер без СДВГ (n=365)	Каннер с СДВГ (n=172)	СДВГ (n=397)
Серотонин, нмоль/л	0,51±0,02	0,32±0,01***	0,25±0,02***	0,27±0,01***
5-ОИУК, нмоль/л	89,41±1,71	81,94 ± 2,91	64,51±1,83***	52,97±2,51***
Коэффициент корреляции $r_2$	0,561***	0,503***	0,498***	0,561***

Примечания: Статистически значимые отличия от контрольной группы, статистическая значимость корреляции: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001.

[1] и особенно выражено при сочетанности аутизма с СДВГ. Снижение серотонина и 5-ОИУК в СМЖ при аутизме подтверждается другими авторами [2] и ассоции-

руется с стереотипным поведением и агрессией [6]. Согласуется с нашими данными и низкая серотонинергическая активность при СДВГ [13].  
Повышение частоты длинной аллели СЕРТ у детей и преобладание трансмиссии длинной аллели от гетерозиготных родителей наиболее выражено при СДВГ и особенно при сочетанности СДВГ и аутизма, и в этих группах была повышена частота длинной аллели у родителей. Это позволяет предположить генетическую предрасположенность к повышенной частоте этой аллели при СДВГ. Повышенная частота и преимущественный перенос длинной аллели при СДВГ подтверждается данными литературы [9]. При аутизме возможно повышение частоты как длинной аллели [11], так и короткой [7].  
Преимущественный перенос при аутизме длинной аллели от гетерозиготных родителей частично подтверждается данными литературы [3], но возможен и преимущественный перенос короткой аллели [7]. Различные аллели взаимосвязаны с различными симптомами аутизма: преобладание длинной ассоциируется со стереотипным поведением и агрессивностью [5], а короткой – с нарушениями речи [7]. Преобладание длинной аллели СЕРТ может объяснять снижение в СМЖ содержания серотонина и 5-ОИУК. Однако корреляция между преобладанием длинной аллели и уровнем 5-ОИУК в СМЖ может отсутствовать [12].  
Полиморфизм промотора гена СЕРТ определяет только уровень экспрессии СЕРТ, тогда как уровень серотонина и серотонинергическая активность в ЦНС зависят и от других факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Горина А.С., Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Михнович В.И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30. №5. – С.19-24.
- 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.
- Arbelle S., Benjamin J., Golin M., et al. Relation of shyness in grade school children to the genotype for the long form of the serotonin transporter promoter region polymorphism // American Journal of Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. №4. – P.671-676.
- Chiao J.Y., Blizinsky K.D. Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene // Proceedings of the Royal Society - Biological Sciences. – 2010. – Vol. 277. №1681. – P.529-537.
- Hessl D., Tassone F., Cordeiro L., et al. Briefreport: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome--moderating secondary genes in a "single gene" disorder // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2008. – Vol. 38. №1. – P.184-189.
- Kim S.J., Cox N., Courchesne R., Lord C., et al. Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder // Molecular Psychiatry. – 2002. – Vol. 7. №3. – P.278-288.
- Kistner-Griffin E., Brune C.W., Davis L.K., et al. Parent-

of-origin effects of the serotonin transporter gene associated with autism // American Journal of Medical Genetics. B Neuropsychiatric Genetics. – 2011. – Vol. 156. №2. – P.139-144.

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

9. Retz W., Freitag C.M., Retz-Junginger P., et al. A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment // Psychiatry Research. – 2008 – Vol. 158. №2. – P.123-131.

10. Thurm A., Swedo S.E. The importance of autism research // Dialogues on Clinical Neurosciences. – 2012. – Vol. 14. №3. – P.219-222.

11. Yirmiya N., Pilowsky T., Nemanov L., et al. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism // American Journal of Medical Genetics. – 2001. – Vol. 105. №4. – P.381-386.

12. Zalsman G., Huang Y.Y., Oquendo M.A., et al. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression // American Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. №9. – P.1588-1593.

13. Zepf F.D., Gaber T.J., Baumann D., et al. Serotonergic neurotransmission and lapses of attention in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: availability of tryptophan influences attentional performance // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 13. №7 – P.933-941.

**Информация об авторах:** Горина Анна Сергеевна – н.с., к.б.н.; Goetze Simon – зав. кафедрой, д.м.н.; Колесниченко Лариса Станиславовна – д.м.н., проф., заведующая кафедрой, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: 8 (3952) 24-36-61, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫМ  
ГАСТРИТОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СОВМЕСТНО С  
ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТОМ**

Светлана Сергеевна Бунова, Сергей Игоревич Мозговой, Любовь Борисовна Рыбкина,  
Елена Владимировна Усачева, Александр Николаевич Назаров

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра  
пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., доц. С.С. Бунова, кафедра патологической анатомии,  
зав. – д.м.н., проф. А.В. Кононов)

**Резюме.** На начало XXI века *Helicobacter pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека. Цель: оценить качество жизни у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом при использовании эрадикационной терапии первой линии совместно с Де-Нолом. Материалы и методы: В исследование включено 26 пациентов в возрасте  $44,6 \pm 13,0$  лет, из них 14 (53,8%) женщин и 12 (46,2%) мужчин. Качество жизни оценивали по опроснику GSRС до и через 4 недели после окончания лечения. Из инструментальных методов проводили ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка из 5 точек. Наличие *Helicobacter pylori* верифицировали при проведении быстрого уреазного теста и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с морфологически верифицированным диагнозом хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита назначение эрадикационной терапии первой линии совместно с Де-Нолом приводит к быстрому купированию симптомов диспепсии, что способствует повышению качества жизни этих пациентов.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, качество жизни, Де-Нол.

**QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS  
WHEN USING THE THERAPY OF THE FIRST LINE BY ERADICATION TOGETHER WITH DE-NOL**

S.S. Bunova, S.I. Mozgovoy, L.B. Rybkina, E.V. Usacheva, A.N. Nazarov  
(Omsk State Medical Academy, Russia)

**Summary.** At the beginning of XXI century, *Helicobacter pylori* is the most common chronic infections of man. The purpose: to estimate quality of life in the patients with chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis using eradication therapy of the first line together with De-Nol. Materials and methods. The study included 26 patients aged  $44,6 \pm 13,0$  years, 14 of them (53,8%) women and 12 (46,2%) men. Quality of life was assessed by questionnaire GSRС before and 4 weeks after the end of treatment. AS the instrumental methods, FGDS was performed with biopsy of the gastric mucosa from 5 points. The presence of *Helicobacter pylori* was verified during the rapid urease test and morphological research of tissue sampling of mucous coat of stomach. Results and Discussion. It has been established that in patients with morphologically verified diagnosis of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastritis, indication of eradication therapy of the first line together with De-nol leads to fast relief of symptoms of dyspepsia, that promotes improvement of quality of life of these patients.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, quality of life, De-Nol.

В настоящее время в России и во всем мире инфекция *Helicobacter pylori* продолжает оставаться одной из самых частых причин развития и прогрессирования воспалительных изменений слизистой оболочки желудка [9,10,13]. Эволюция взаимоотношений инфекции *Helicobacter pylori* и человечества насчитывает не одно тысячелетие [13]. Инфицированность *Helicobacter pylori* населения Российской Федерации превышает 80% [2,10]. *Helicobacter pylori* встречается у 80-90% жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-70% жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25-30% населения развитых стран Европы и Северной Америки [5].

Клиническая симптоматика хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита определяется наличием диспепсических жалоб, появление которых позволяет врачу направить пациентов на фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) с биопсией для подтверждения выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [9]. Такая информация представляется исключительно важной, поскольку именно выраженность воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка определяет прогноз хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита и его возможные исходы [8]. Также важно определить связь между наличием диспепсических жалоб у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом с воспалительными изменениями в слизистой оболочке желудка [8].

Изучение хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита и разработка эффективных

схем его лечения – одно из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии, поскольку международное агентство по изучению рака классифицировало *Helicobacter pylori* как канцероген I класса в отношении рака желудка кишечного типа [3]. Основными базовыми средствами лечения хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита являются антисекреторные препараты, прокинетики и антибактериальные препараты. Однако, в настоящее время в лечении ряда гастроэнтерологических заболеваний, в том числе и хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита важное место занимает висмута трикалия дицитрат. По данным ряда авторов, данный препарат оказывает выраженное антихеликобактерное, антиоксидантное и гастропротекторное действие, что приводит к уменьшению выраженности диспепсических жалоб и воспаления в слизистой оболочке желудка [4,6,9,14,15].

Большое внимание на сегодняшний день уделяется изучению качества жизни пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом до и после лечения [5,12,13]. Однако, имеющиеся данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: провести оценку качества жизни у пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом при использовании эрадикационной терапии первой линии совместно с Де-Нолом.

**Материалы и методы**

В исследовании принимали участие 26 пациентов

в возрасте от 21 до 62 лет (средний возраст составил  $44,6 \pm 13,0$  лет), среди них 14 (53,8%) женщин и 12 (46,2%) мужчин.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 20 до 65 лет, наличие клинических симптомов диспепсии, морфологически верифицированный диагноз хронического гастрита, наличие *Helicobacter pylori* (быстрый уреазный тест, морфологическое исследование биоптатов), наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: прием в течение 4-х недель до включения в исследование ингибиторов протонной помпы и антибактериальных препаратов, развитие побочных эффектов на фоне лечения, нарушение режима лечения, отказ от участия в исследовании, возраст до 20 лет и старше 65 лет, тяжелые сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения.

Клиническое обследование пациентов проводили на базе БУЗОО «Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова». Помимо оценки жалоб и анамнестических данных все пациенты были обследованы в соответствии с действующими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, основанными на Маастрихте IV [9]. Кроме того, всем испытуемым для оценки качества жизни больных желудочно-кишечными заболеваниями проводилось тестирование по опроснику GSRs (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) до и через 4 недели после окончания лечения хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита [12]. Опросник GSRs разработан отделом изучения качества жизни в ASTRA Hassle (автор – I. Wiklund, Швеция, 1998), в исследовании использовалась Русскоязычная версия опросника GSRs, созданная исследователями Межнационального Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 г. [12]. Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).
6. Шкала суммарного измерения (1-15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни.

Из инструментальных методов диагностики всем пациентам до и через 4 недели после окончания лечения проводилось эндоскопическое исследование, которое включало ФЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка из пяти точек согласно современному подходу – модифицированному варианту OLGА system (Operative Link for Gastritis Assessment) – Российскому пересмотру классификации хронического гастрита, который был утвержден III Съездом Российского общества патологоанатомов [1]. Наличие *Helicobacter pylori* верифицировано при проведении быстрого уреазного теста и гистобактериоскопически окраской 0,1 %-ным толуидиновым синим.

После первичного обследования и установления морфологического диагноза хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита всем пациентам назначалась эрадикационная терапия первой линии согласно Маастрихт IV (2010): ингибитор протонной помпы 20 мг 2 раза в день, Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и Кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней [9]. По данным ряда авторов, добавление висмута трикалия дицитрата к эрадикационной терапии первой линии приводит к быстрому купированию симптомов диспепсии и повышению качества жизни пациентов [4,6,9,14,15]. Поэтому в нашем исследовании каждый пациент, кроме эрадикационной терапии первой линии, принимал висмута трикалия дицитрат (Де-Нол) в дозе 120 мг по 2 табл. 2 раза в день за 30 минут до еды в течение

4-х недель.

Проведенное исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета ОмГМА, разработанному в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (русифицированная версия) и редактора электронных таблиц Microsoft Excel. Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Shapiro-Wilk. Значимость различий непрерывных данных оценивали с помощью непараметрического критерия для связанных выборок – критерия Wilcoxon signed-ranks test. Для оценки различий номинальных данных использовали критерий McNemar с построением четырехпольных таблиц – для связанных выборок. Полученные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования; медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (25% и 75% квартили). Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$  [11].

## Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с морфологически верифицированным диагнозом хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита исходно (до лечения) преобладали жалобы на боли в подложечной области (22 пациента), чувство урчания и вздутия живота (24 пациента). Помимо этого, пациентов беспокоила отрыжка (16 пациентов), изжога (12 пациентов) и тошнота (9 пациентов). Значительно реже наблюдались жалобы на запоры (8 пациентов) и диарею (7 пациентов). Полученные данные по оценке клинических симптомов диспепсии представлены на рис. 1.

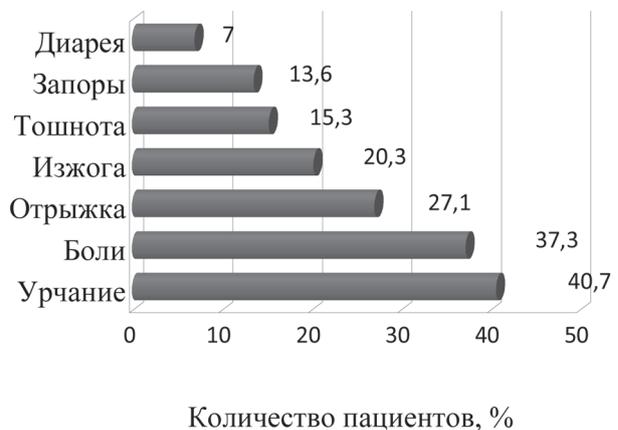
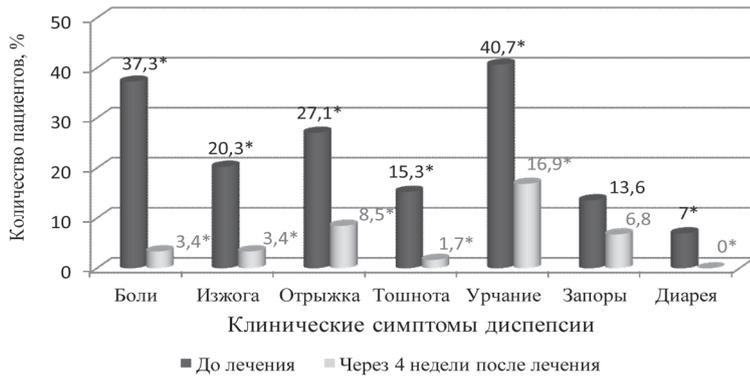


Рис. 1. Клинические симптомы диспепсии до лечения.

Анализ результатов лечения пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом позволил выявить следующие клинические особенности. Эрадикационная терапия первой линии совместно с висмута трикалия дицитратом характеризовалась хорошей переносимостью и терапевтической эффективностью в виде значительного уменьшения выраженности клинических симптомов диспепсии, что соответствовало более высокому качеству жизни у этих пациентов (рис. 2).

Так, добавление висмута трикалия дицитрата к схеме эрадикационной терапии первой линии привело к статистически значимому уменьшению количества пациентов, имеющих боли в подложечной области с 37,3 до 3,4% ( $p < 0,001$ ), чувство урчания и вздутия живо-



Примечание: \* - уровень значимости различий между исходными данными и через 4 недели после лечения,  $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика клинических симптомов диспепсии при использовании эрадикационной терапии первой линии совместно с висмута трикалия дицитратом.

та – с 40,7 до 16,9% ( $p=0,001$ ), изжогу – с 20,3 до 3,4% ( $p=0,005$ ), отрыжку – с 27,1 до 8,5% ( $p=0,007$ ), тошноту – с 15,3 до 1,7% ( $p=0,01$ ) и диарею – с 7,0 до 0% ( $p=0,02$ ).

суммарного измерения» (ШСИ) через 4 недели после лечения уменьшилось статистически значимо ( $p < 0,05$ ),

Таблица 1

Показатели шкал опросника GSRs до и через 4 недели после окончания лечения хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита, Ме (25-75 %)

Показатели шкал опросника GSRs	Исходно	Через 4 недели после лечения	p
Абдоминальная боль (АБ)	6,0 (5,0-8,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,000...
Рефлюкс-синдром (РС)	6,0 (3,0-8,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,000...
Диспепсический синдром (ДПС)	11,0 (8,0-16,0)	4,0 (4,0-8,0)	0,000...
Диарейный синдром (ДС)	3,5 (3,0-6,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,008
Синдром запоров (СЗ)	3,0 (3,0-7,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,142
Шкала суммарного измерения (ШСИ)	33,5 (26,0-41,0)	15,5 (15,0-23,0)	0,000...

Примечание: p – уровень значимости различий между исходными данными и через 4 недели после лечения,  $p < 0,05$ .

Количество пациентов, имеющих запоры, уменьшилось статистически незначимо (с 13,6 до 6,8%;  $p=0,21$ ), что свидетельствует об отсутствии побочного эффекта висмута трикалия дицитрата в виде запоров (рис. 2).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. №4. – С.11-18.
2. Бунова С.С., Рыбкина Л.Б., Бакалов И.А. и др. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса // Молодой ученый. – 2012. – Т. 3. №12. – С.539-543.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей. – М., 2009. – 24 с.
4. Исаков В.А. Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа применения в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №3. – С.30-35.
5. Калинин А.В. Хронический гастрит // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Рук-во для врачей. – М., 2007. – С.59-92.
6. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 3. – С.12-16.
7. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 5. – С.75-80.

Известно, что качество жизни пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом определяется выраженностью клинической симптоматики [12]. По результатам нашего исследования выявлено, что у пациентов с морфологически верифицированным диагнозом хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита качество жизни по данным опросника GSRs определялось выраженностью диспепсических жалоб, так как по шкале «Диспепсический синдром» (ДПС) они набрали наибольшее количество баллов (табл. 1).

При анализе качества жизни пациентов с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом на фоне лечения выявлено улучшение всех показателей опросника GSRs. Так, по данным таблицы 1 количество баллов по шкалам «Абдоминальная боль» (АБ), «Рефлюкс-синдром» (РС), «Диспепсический синдром» (ДПС), «Диарейный синдром» (ДС) и «Шкала суммарного измерения» (ШСИ) через 4 недели после лечения уменьшилось статистически значимо ( $p < 0,05$ ),

в то время как количество баллов по шкале «Синдром запоров» (СЗ) не изменилось ( $p=0,142$ ). Этот факт означает, что Де-Нол в составе эрадикационной терапии первой линии не только способствует положительной клинической динамике диспепсических симптомов и улучшению качества жизни у данных пациентов, но и отличается хорошей переносимостью.

Таким образом, назначение эрадикационной терапии первой линии в сочетании с висмута трикалия дицитратом у пациентов с морфологически верифицированным диагнозом хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита приводит к быстрому купированию симптомов диспепсии, что способствует повышению качества жизни у этой категории пациентов.

8. Ливзан М.А., Кононов А.В., Костенко М.Б. и др. Хронический *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит в постэрадикационном периоде: биопсийная диагностика и тактика ведения больного: Методические рекомендации. – Омск, 2007. – 24 с.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) // Вестник практического врача. – 2012. – №1. – С.6-30.
10. Рапопорт С.И. Гастриты: Пособие для врачей. – М., 2010. – 20 с.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2002. – 312 с.
12. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – М., 2007. – 320 с.
13. Amieva M.R., El-Omar E.M. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134. №1. – P.306-323.
14. Chey W.D., Wong B.C.Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection // Am J. Gastroenterol. – 2007. – №102. – P.1808-1825.
15. Grisham M.B., Jour'd'heuil D., Wink D.A. Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism – implications in DNA damage and mutagenesis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – № 14. – P.3-9.

**Информация об авторах:** Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой; Мозговой Сергей Игоревич – д.м.н., доцент кафедры; Рыбкина Любовь Борисовна – ассистент кафедры, 644043 г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра пропедевтики внутренних болезней, тел. (3812) 733337, e-mail: lbrybkina@mail.ru; Усачева Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры; Назаров Александр Николаевич – аспирант кафедры.

© КОПЫСОВА В.А., ПИМЕНОВ В.Ф., КУТКОВ А.А., АГАФОНОВ Н.Е., КУЗМИЧЕВ Б.Г. – 2013  
УДК: 616.718.72-001.5-089.8

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ КИСТИ

Валентина Афанасьевна Копысова<sup>1</sup>, Валерий Федорович Пименов<sup>2</sup>, Александр Александрович Кутков<sup>3</sup>, Николай Евгеньевич Агафонов<sup>4</sup>, Борис Григорьевич Кузмичев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Всероссийский центр имплантатов с эффектом памяти формы, директор – д.м.н., проф. В.А. Копысова;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №1 им. М.Н. Горбуновой, Кемерово, гл. врач – Т.В. Кочкина;

<sup>3</sup>Центральная районная больница Апшеронского района, гл. врач – С.С. Лохачева; <sup>4</sup>Центральная медико-санитарная часть №28 Федерального медико-биологического агентства, Ангарск, гл. врач – А.К. Зайка;

<sup>5</sup>Балахтинская центральная районная больница, гл. врач – В.Н. Таскин

**Резюме.** Изучены результаты лечения 470 больных с переломами костей дистального и среднего отделов кисти (тяжесть травмы 2-10 баллов по Hiss). У 133 (28,3%) больных контрольной группы выполняли закрытую репозицию и фиксацию кисти гипсовой лонгетой (n=41), остеосинтез спицами (n=71), внеочаговый остеосинтез (n=19) и накостный остеосинтез пластинами (n=2). У 337 (71,7%) больных основной группы в 58 (17,2%) случаях выполняли открытую репозицию и фиксацию костных отломков стягивающими скобами с эффектом памяти формы. Остеосинтез стягивающими скобами в комбинации с экстра-интрамедулярной фиксацией спицами выполнен у 256 (76,0%) больных и в 23 (6,8%) случаях с аппаратами внешней фиксации. Наиболее эффективным для лечения больных с переломами костей кисти в условиях амбулаторного травматологического отделения является экстра-интрамедулярный остеосинтез в комбинации со стягивающими скобами с эффектом памяти формы.

**Ключевые слова:** кисть, простые переломы, методы лечения, эффективность.

## PATIENTS WITH HAND TUBULAR BONES' SIMPLE FRACTURES TREATMENT METHODS

V.A. Kopysova<sup>1</sup>, V.F. Pimenov<sup>2</sup>, A.A. Kutkov<sup>3</sup>, N.E. Agafonov<sup>4</sup>, B.G. Kuzmichyov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Russian Shape-Memory Implant Center, Novokuznetsk; <sup>2</sup>Munitipal Clinical Hospital № 1 named after M.N. Gorbunova, Kemerovo; <sup>3</sup>Central District Hospital of Absheron district; <sup>4</sup>Central Health Part № 28 of the Federal Medical and Biological Agency, Angarsk; <sup>5</sup>Balakhinsk Central Regional Hospital, Russia)

**Summary.** Results of treatment of 470 patients with distal and medial hand part bone fractures (2-10 Hiss severity of injury) were examined. 133 (28,3%) of patients from Control Group were under bones' closed reduction and hand' fixation by plaster cast (n=41), and osteosynthesis by intramedullary pins (n=71), and extrafocal osteosynthesis (n=19), and extra-cortical osteosynthesis by plates' application (n=2). 337 (71,7%) patients from Index Group in 58 (17,2%) cases were under bones' closed reduction and bone fragments' fixation by Shape-Memory Tightening Clamps. Shape-Memory Tightening Clamp osteosynthesis was applied to 256 (76,0%) patients in combination with extra-internal fixation by intramedullary pins and to 23 (6,8%) patients in combination with External Fixation Device. The most effective way for treatment of patients with hand bones' fractures within out-patient therapy in traumatological department was extra-internal osteosynthesis in combination with Shape-Memory Tightening Clamps.

**Key words:** hand, simple fractures, treatment modes, effectiveness.

Специализированная помощь пострадавшим с несложными внесуставными переломами пястных костей и фаланг пальцев кисти (тяжесть повреждений 2-10 баллов по системе Hiss) оказывается в амбулаторных условиях [3,4,9,12]. В 62,6-71,4% случаев применяются консервативные методы лечения, как правило, выполняется закрытая репозиция и внешняя иммобилизация гипсовой лонгетой. Экстра-интрамедулярный остеосинтез, стабилизация костных отломков с использованием аппаратов внешней фиксации, накостных пластин и стягивающих винтов применяются существенно реже [5,11]. Недостаточная механическая прочность фиксации костных отломков в 15,2-17,0% случаев приводит к их вторичному смещению, развитию фиброзирующих процессов, контрактурам межфаланговых суставов, включению сухожилий в перистальную мозоль. Сроки медицинской реабилитации у 10,5-13,6% больных достигают 4-7 месяцев и более [1,7]. По некоторым данным в общей структуре специализированного отделения среди больных с патологией кисти от 20% до 30% составляют больные с последствиями переломов [6,7,11]. Совершенствование методов стабильного функционального остеосинтеза трубчатых костей кисти, доступных для применения в амбулаторных травматологических отделениях, является актуальной

задачей. По мнению ряда авторов, остеосинтез костей кисти стягивающими минискобами с эффектом памяти формы является оптимальным, поскольку обеспечивается постоянная и равномерная компрессия костных отломков, отсутствует конфликт со связочным аппаратом, диссекция мягких тканей при их установке минимальна. Однако, в целом эффективность этого метода мало изучена [10,13,14].

Цель работы: изучить эффективность способов остеосинтеза с применением стягивающих скоб с эффектом памяти формы у больных с несложными переломами трубчатых костей кисти.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов медицинской реабилитации 470 больных с несложными внесуставными переломами пястных костей и фаланг пальцев кисти (тяжесть травмы 2-10 баллов по классификации Hiss), лечившихся в период 2000-2012 гг. в условиях амбулаторных травматологических отделений стандартной комплектации. Выборка амбулаторных карт осуществлялась с использованием метода рандомизации.

С внесуставными переломами фаланг I-V паль-

цев кисти было пролечено 246 (52,3%) из 470 пострадавших, с переломами пястных костей – 185 (39,4%) и 39 (8,3%) больных – с переломами 2-3 костей кисти. Специализированная помощь 133 (28,3%) больным была оказана с использованием известных методов консервативного и хирургического лечения переломов костей кисти (контрольная группа) и у 337 (71,7%) больных выполняли остеосинтез поврежденных костей с применением стягивающих скоб с эффектом памяти формы (основная группа) (табл. 1).

Локализация переломов костей кисти у 470 больных контрольной и основной групп (тяжесть травмы 2-10 больных по Hiss [12])



У 246 (52,3%) больных с внесуставными переломами фаланг пальцев кисти в 119 (48,4%) случаях наблюдались переломы проксимальных фаланг I-V пальцев кисти и у 127 (51,6%) больных – переломы медиальных фаланг II-V пальцев кисти. В основной группе пострадавших с переломами фаланг пальцев было пролечено 172 (70,0%) больных, в контрольной группе – 74 (30,0%).

С внесуставными переломами I-V пястных костей наблюдались 185 (43,0%) больных, у 138 (74,6%) из них был выполнен остеосинтез с применением стягивающих скоб с эффектом памяти формы (основная группа) и 47 (25,4%) больных лечили с применением традиционных технологий (контрольная группа).

С переломами 2-3 костей кисти было пролечено 39 (8,3%) пострадавших, из них в 27 (69,2%) случаях для фиксации костных отломков использовались стягивающие скобы с эффектом памяти формы, в т.ч. в комбинации с экстра-интрамедулярным остеосинтезом спицей (спицами) Киршнера у 18 (66,7%) больных, в комбинации с аппаратом внешней фиксации – у 4 (14,8%), и у 5 (18,5%) больных после остеосинтеза поврежденных костей кисти стягивающими скобами с эффектом памяти формы выполняли внешнюю иммобилизацию кисти гипсовой лонгетой.

У 8 (68,7%) из 12 больных контрольной группы с переломами 2-3 костей дистального и среднего отделов кисти был предпринят экстра-интрамедулярный остеосинтез спицами Киршнера. В 4 (33,3%) случаях остеосинтез был выполнен с использованием аппарата внешней фиксации.

У 74 (30,0%) больных контрольной группы с переломами фаланг пальцев кисти в 22 (29,7%) случаях была выполнена закрытая одномоментная репозиция костных отломков и фиксация кисти гипсовой лонгетой. У большинства больных (39 (52,7%)) после закрытой репозиции поврежденную фалангу фиксировали 1-2 спицами Киршнера, которые внедряли через кожу чуть ниже (или на уровне) суставного хряща головки фаланги, и по интрамедулярному каналу спицу продвигали к основанию поврежденной фаланги. Иммобилизацию гипсовой лонгетой продолжали в течение 10-12 суток.

У 13 (17,6%) больных, в основном при околоустьевых и оскольчатых переломах медиальных фаланг II-V пальцев, остеосинтез выполняли с использованием стержневых компрессионно-дистракционных аппаратов, а при поврежденных проксимальных фаланг были задействованы аппараты внешней фиксации Г.А. Илизарова [6].

У 172 больных основной группы с аналогичными повреждениями в 19 (11,1%) случаях для фиксации костных фрагментов фаланг I-V пальцев кисти при поперечных переломах диафиза были задействованы S-образные скобы с интрамедулярной защитной ножкой (n=8). При переломах с кривой линией излома осуществляли обвивное шинирование костных отломков кольцевидными стягивающими скобами (n=11). После остеосинтеза иммобилизация съемной гипсовой лонгетой продолжалась до сращения костных отломков.

Экстра-интрамедулярный остеосинтез спицей (спицами) у 131 (76,2%) больных для устранения диастаза и микроподвижности между костными фрагментами дополняли фиксацией костных отломков S-образной скобой (при поперечных переломах) или (при косых и оскольчатых переломах) кольцевидной скобой (скобами). Необходимости во внешней иммобилизации не было. В 14 (8,1%) случаях у больных с поперечными переломами диафиза фаланги с целью усиления стабилизации костных отломков, фиксированных спицей, стягивающую скобу устанавливали чрескожно, используя ее в качестве стержневого аппарата. У 8 (4,6%) больных с оскольчатыми переломами после окончательного остеосинтеза поврежденной фаланги кольцевидными скобами накладывали аппарат внешней фиксации. При переломах медиальной фаланги предпочтение отдавали стержневым аппаратам, у больных с переломом проксимальной фаланги использовали аппарат Г.А. Илизарова.

Из 138 больных основной группы с переломами I-V пястных костей у 34 (24,6%) после фиксации костных отломков стягивающей скобой (скобами) с термомеханической памятью формы накладывали гипсовую лонгету на период до сращения костных отломков. Остеосинтез S-образной скобой с защитной интрамедулярной ножкой выполняли при эпиметафизарных переломах основания I пястной кости (n=7), а также околоустьевых при переломах основания II, IV, V пястных костей, и в 18 случаях у больных с субкапитальными переломами II-V пястных костей. У одного больного с субкапитальным переломом V пястной кости для фиксации использована S-образная скоба без защитной ножки. При косых переломах диафиза III-IV пястных костей (n=8) отломки фиксировали кольцевидной скобой (скобами).

Для установки S-образной скобы с защитной интрамедулярной ножкой по лучевой (или локтевой) поверхности в проекции субкапитального перелома II-V пястных костей выполняли линейный разрез кожи не более 1,5-2 см и обнажали костные отломки. Путем тракции за палец устраняли все виды смещения. Не рассекая связок пястно-фалангового сустава, выше бугорка через ямку, не покрывая суставным хрящом, формировали канал под защитную интрамедулярную ножку S-образной скобы. Ниже уровня перелома в поперечном направлении через обе кортикальные пластинки диафиза выполняли канал под короткую ножку S-образной скобы. Для создания межфрагментарной компрессии расстояния между входными отверстиями в сформированные каналы на 3,0-5,0 мм должно превышать линейный размер накостной спинки избранной для остеосинтеза S-образной скобы. Перед установкой скобу охлаждали в стерильном физиологическом растворе при температуре 5°C и придавали форму удобную для внедрения защитной ножки в интрамедулярный канал. Короткую ножку скобы устанавливали под углом 90°. Изгибы накостной спинки S-образной скобы спрямляли с целью увеличения линейного размера на 3,0-5,0 мм. При контактом согревании скоба, принимая первоначальную форму, обеспечивает фиксацию и компрессию отломков. У больных с переломами в области основания II, IV,

У пястных костей установку S-образной скобы с защитной интрамедулярной ножкой выполняли из тыльного доступа.

У 93 (67,4%) из 183 больных основной группы с переломами пястных костей экстра-интрамедулярный остеосинтез спицами Киршнера выполняли в комбинации с наkostной фиксацией костных фрагментов S-образной скобой (при поперечных переломах) и кольцевидной скобой (скобами) при косых и оскольчатых переломах. После операции внешняя иммобилизация не требовалась, что позволяло в ранние сроки назначать физиотерапевтические процедуры и лечебную физкультуру. В 11 (8,0%) случаях у больных с переломами диафиза II-V пястных костей после наkostного остеосинтеза скобами накладывали аппарат внешней фиксации, что позволило с первых дней после операции начать комплексное восстановительное лечение.

В контрольной группе у 47 больных с переломами пястных костей в 19 (40,4%) случаях выполняли закрытую репозицию поврежденных костей и внешнюю иммобилизацию гипсовой лонгетой. У 26 (55,3%) больных также была предпринята закрытая репозиция костных отломков, а для фиксации поврежденных костей в 2 случаях использовали аппарат Г.А. Илизарова и у 24 больных спицы Киршнера, которые вводили в интрамедулярный канал через кожу в области головки поврежденной кости вне суставного хряща. Накостные пластины были установлены у 2 (4,3%) больных с переломами диафиза II пястной кости.

### Результаты и обсуждение

У больных контрольной и основной групп ранний послеоперационный период протекал без осложнений. На следующие сутки после экстра-интрамедулярного остеосинтеза в комбинации со стягивающими скобами отмечалось существенное снижение отека и болевого синдрома. Слабовыраженная динамика снижения отека мягких тканей кисти была у больных, лечившихся консервативно.

У 11 (50,0%) из 22 больных с переломом одной из фаланг II-V пальцев кисти, лечившихся консервативно, сращение костных фрагментов в анатомически правильном положении наступило через 3-4 недели. После снятия гипсовой лонгеты в течение 7-15 дней для восстановления движений в межфаланговых суставах больные получали аппликации озокерита (парафина), массаж, лечебную физкультуру. Все виды движений поврежденных пальцев были восстановлены полностью. Результат лечения признан хорошим (табл. 2).

ем костных отломков поврежденной фаланги II, III, V пальца срок иммобилизации был увеличен до 5 недель. Восстановление функции кисти после снятия гипсовой лонгеты продолжалось в течение 3-4 недель, однако сгибание в межфаланговых суставах поврежденного пальца оставалось ограничено (затруднение схвата мелких предметов (2-3 мм), при сжатии пальцев в кулак дистальная фаланга поврежденного пальца не достигала ладони на 1-2 см).

Сроки лечения у 11 (84,6%) из 13 больных после остеосинтеза с использованием аппаратов внешней фиксации составили 4-4,5 недели. Костные фрагменты поврежденных фаланг срослись в анатомически правильном положении, функция кисти была восстановлена полностью. У 2 (15,4%) больных с переломом медиальной фаланги II и V пальцев наблюдались экссудативные явления дистального межфалангового сустава, что могло быть обусловлено травматизацией сумочно-связочного аппарата сустава стержнями, проведенными через основание ногтевой фаланги. При осмотре через 6 месяцев после лечения в области дистального межфалангового сустава пальпировались узелки Гебердена. Результат лечения оценен как удовлетворительный.

После экстра-интрамедулярного остеосинтеза (n=39) в 4 (10,3%) случаях у больных с поперечными переломами проксимальной фаланги III, IV, V пальцев через 2,5-3 недели между костными фрагментами наблюдался диастаз до 0,3 мм, признаки формирования костной мозоли отсутствовали. Спицы были удалены, остеосинтез выполнен с применением компрессионно-дистракционного аппарата Г.А. Илизарова. Интраоперационно костные отломки сближены, их сращение наступило через 3 недели. У 4 (10,3%) больных через 2,5 недели после удаления спиц сохранялся умеренный отек, боль при сгибании в области межфалангового сустава, ближайшего к месту введения спиц. При осмотре через 3 месяца у основания средних и дистальных фаланг пальпировались узелки Бушара и Гебердена, больные предъявляли жалобы на тугоподвижность в суставах при активных движениях. Результат лечения признан удовлетворительным (табл. 2).

У 6 (31,6%) из 19 больных с переломами одной из пястных костей, лечившихся консервативно, в связи с вторичным смещением костных фрагментов был выполнен остеосинтез стягивающими скобами с эффектом памяти формы. У 5 (26,3%) больных с субкапитальными переломами II-V пястной кости сращение костных отломков наступило в положении углового смещения головки 5-6°. Через 2-3 недели после снятия гипсовой лонгеты и восстановительного лечения амплитуда от-

ведения и приведения пальца в пястно-фаланговом суставе составляла 15-20°, пассивное разгибание – 20°, сгибание – 80°. Степень нарушения функции кисти признана удовлетворительной.

Экстра-интрамедулярный остеосинтез у 2 (8,3%) из 24 больных оказался несостоятельным. Больные были оперированы повторно с применением стягивающих скоб с эффектом памяти формы. У 5 (26,3%) больных с субкапитальными переломами II-V пястных костей сращение костных отломков в сроки 3,5-4 недели после травмы наступило в положении углового смещения головки поврежденной пястной кости 5-7°. Через 2-3 недели после снятия гипсовой лонгеты и восстановительного лечения амплитуда приведения и отведе-

Результаты лечения больных контрольной группы

Таблица 2

Локализация перелома	Метод лечения	Результаты						Всего	
		хорошие		удовлетв.		неудовл.		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Фаланги пальцев	Консервативное	11	50,0	4	18,2	7	31,8	22	100,0
	Экстра-интрамедулярный остеосинтез	31	79,5	4	10,3	4	10,3	39	100,0
	Аппараты внешней фиксации	11	84,6	2	15,4	-	-	13	100,0
Пястные кости	Консервативное	8	42,1	5	26,3	6	31,6	19	100,0
	Экстра-интрамедулярный остеосинтез	21	87,5	1	4,2	2	8,3	24	100,0
	Аппараты внешней фиксации	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0
	Наkostный, пластинами	1	50,0	-	-	1	50,0	2	100,0
Переломы 2-3 костей	Экстра-интрамедулярный остеосинтез	3	37,5	2	25,0	3	37,5	8	100,0
	Аппараты внешней фиксации	3	75,0	-	-	1	25,0	4	100,0
Итого		91	68,4	18	13,5	24	18,1	133	100,0

Консервативное лечение оказалось неэффективным у 7 (31,8%) больных. В связи со вторичным смещением костных фрагментов был выполнен остеосинтез с применением скоб с эффектом памяти формы (n=4) и у 3 больных – тенолиз длинного сгибателя поврежденного пальца, вовлеченного в периостальную мозоль. У 4 (18,2%) больных 55-60 лет с замедленным сращени-

ем костных отломков поврежденной фаланги II, III, V пальца срок иммобилизации был увеличен до 5 недель. Восстановление функции кисти после снятия гипсовой лонгеты продолжалось в течение 3-4 недель, однако сгибание в межфаланговых суставах поврежденного пальца оставалось ограничено (затруднение схвата мелких предметов (2-3 мм), при сжатии пальцев в кулак дистальная фаланга поврежденного пальца не достигала ладони на 1-2 см).

ния пальцев в пястно-фаланговом суставе составляла 15-20°, пассивное разгибание – 20°, сгибание – 80°. С удовлетворительной оценкой степени восстановления функции кисти больные признаны трудоспособными.

У 2 больных после внеочагового остеосинтеза костные фрагменты срослись в анатомически правильном положении через 3,5 недели. Аппараты были демонтированы и через 3-5 дней с полным восстановлением функции кисти больные приступили к труду.

Накостный остеосинтез пластиной у 1 (50,0%) больного с переломом диафиза V пястной кости оказался несостоятельным. Через 2 недели после удаления пластины (в течение которых кисть была фиксирована гипсовой лонгетой), в связи с опасностью формирования ложного сустава, костные отломки были фиксированы стягивающей S-образной скобой с защитной интрамедулярной ножкой (табл. 2).

В основной группе пострадавших с переломами I-V пястных костей лишь у 1 (3,0%) больного с субкапитальным переломом V пястной кости (osteosинтез S-образной стягивающей скобой и фиксация гипсовой лонгетой) был неудовлетворительный результат лечения. В связи с вторичным смещением костных отломков больной оперирован повторно (табл. 3). Через 3,5-4 недели после экстра-интрамедулярного остеосинтеза в комбинации с накостными стягивающими скобами у 91 (97,8%) из 93 больных костные отломки срослись в анатомически правильном положении, спицы были удалены. Функция кисти полностью восстановлена через 3-7 дней после удаления спиц, больные вернулись к привычному труду. В связи с миграцией спиц через 2 недели после комбинированного остеосинтеза у 2 (2,2%) больных (поперечный перелом диафиза II пястной кости и дистального метаэпифиза I пястной кости) спицы были удалены. До сращения костных отломков в течение 3-3,5 недель кисть фиксировали гипсовой лонгетой. Через 12-15 дней после снятия гипсовой лонгеты функция кисти была восстановлена полностью (табл. 3).

переломами 2-3 трубчатых костей кисти составляли 3,5-4 недели после остеосинтеза. У 3 (37,5%) экстраинтрамедулярная фиксация оказалась несостоятельной, и у 1 (25,0%) больного с переломами диафиза III, IV, V пястных костей устранить смещение в аппарате Г.А. Илизарова не удалось. Была выполнена открытая репозиция, костные отломки фиксированы S-образными скобами (табл. 2). В основной группе сращение достигнуто у всех 27 больных, а полное восстановление функции кисти – в сроки до 5 недель после операции у 25 больных (табл. 3).

Полученные результаты медицинской реабилитации больных в контрольной и основной группах подвергнуты статистическому анализу с применением непараметрического критерия  $\chi^2$  и теста Ильяка ( $p=0,05$ ).

Было выявлено, что применение консервативного метода лечения (закрытая репозиция, фиксация гипсовой лонгетой) у больных с неосложненными переломами медиальной и проксимальной фаланг II-V пальцев пястных костей наименее эффективно ( $\chi^2=25,855$ ,  $p<0,001$ ).

В основной группе статистически значимыми являются неудовлетворительные и удовлетворительные результаты лечения больных с применением накостного остеосинтеза стягивающими скобами в комбинации с иммобилизацией гипсовой повязкой ( $\chi^2=21,678$ ,  $p<0,001$ ). Наиболее эффективной является экстраинтрамедулярная фиксация костных фрагментов спицами Киршнера в комбинации с накостным остеосинтезом стягивающими скобами с эффектом памяти формы.

Совершенствованию способов лечения пострадавших с тяжелыми повреждениями кисти, а также лечению посттравматических деформаций посвящено достаточно много исследований [1,4,6,7]. Доказано, что остеосинтез с использованием аппаратов внешней фиксации и накостных пластин, обеспечивает стабильное положение костных отломков до их сращения, и ранние функциональные нагрузки, существенно снижает число осложнений.

Таблица 3

Локализация перелома	Метод лечения	Результаты						Всего	
		хорошие		удовлетв.		неудовл.			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фаланги пальцев кисти	Стягивающая скоба+лонгета	16	84,2	2	10,5	1	5,3	19	100,0
	Стягивающая скоба+экстраинтрамедулярный остеосинтез	129	98,5	1	0,8	1	0,8	131	100,0
	Стягивающая скоба+аппарат внешней фиксации	7	87,5	1	12,5	-	-	8	100,0
	Экстра-интрамедулярный остеосинтез +внешняя фиксация стягивающей скобой	13	92,9	1	7,2	-	-	14	100,0
Пястные кости	Скоба+лонгета	31	91,1	2	5,9	1	3,0	34	100,0
	Скоба+спицы	91	97,8	2	2,2	-	-	93	100,0
	Скоба+аппарат внешней фиксации	10	90,9	1	9,1	-	-	11	100,0
Переломы 2-3 костей	Скоба+спицы	17	94,5	1	5,6	-	-	18	100,0
	Скобы+аппарат внешней фиксации	4	100,0	-	-	-	-	4	100,0
	Скобы+лонгета	4	80,0	1	20,0	-	-	5	100,0
Итого		322	95,5	12	3,6	3	0,9	337	100,0

У 10 (90,9%) из 11 больных (osteosинтез скобами с эффектом памяти формы в комбинации с аппаратом внешней фиксации) костные отломки срослись в анатомически правильном положении через 3,5-4 недели, аппараты были демонтированы, и через 3-5 дней больные приступили к привычному труду. У 1 (5,6%) больного при удалении аппарата Г.А. Илизарова выявлено воспаление кожи в области проксимальных спиц. В течение 3 дней (до купирования воспалительного процесса) проводилось противовоспалительное лечение (местное введение 1,0 мл линкомицина, повязки с раствором хлоргексидина). Трудоспособность была восстановлена через 15 дней.

Сроки сращения костных отломков у 6 больных с

функциональные нагрузки, существенно снижается число осложнений. В медицинской реабилитации больных с тяжелыми повреждениями кисти в условиях специализированного отделения эти методы остеосинтеза широки и успешно применяются [3,6,7].

В реальных условиях материально-технического оснащения амбулаторной травматологической службы лечение подавляющего большинства больных с неосложненными переломами костей дистального и среднего отделов кисти ограничивается использованием консервативных методов лечения и экстра-интрамедулярным остеосинтезом поврежденной кости спицами Киршнера, при этом число осложнений достигает 30-70% [3,5]. Причем, в соответствии с рекомендациями известных авторов, при определении трудоспособности больных допускается сращение костных отломков в положении смещения с деформацией продольного и поперечного сводов кисти, не препятствующее основным движениям, а также трудоспособность считается восстановленной при ограничении движений в межфаланговых суставах в пределах до 10° от нормы [8,12].

С учетом анатомо-топографических особенностей костного и сухожильно-связочного аппаратов кисти наименее травматичным является экстраинтрамедулярный остеосинтез спицами Кишнера в сочетании с накостным остеосинтезом стягивающими скобами [2,10]. Диссекция мягких тканей и надкостницы при установке скоб минимальна, размеры и форма конструкций исключают конфликт с сухожилиями. Прочная фиксация костных отломков, постоянная равномерная фиксация костных отломков, постоянная равномерная компрессия обеспечивают условия для формирования костной мозоли [10,14].

Таким образом, остеосинтез скобами с эффектом

памяти формы в комбинации с иммобилизацией кисти гипсовой лонгетой не исключает вторичное смещение костных отломков у больных с оскольчатыми и околоуставными переломами трубчатых костей. Использование скоб с эффектом памяти формы дополнительно к экстра-интрамедулярной фиксации поврежденных костей обеспечивает прочную стабилизацию костных фрагментов и раннее восстановление функции кисти. Дополнительная фиксация костных отломков стягивающими скобами после внеочагового остеосинтеза в случае преждевременного демонтажа аппарата внешней фиксации предотвращает вторичное смещение костных фрагментов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова А.Д. Хирургия кисти: в 3 т. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1993-1996. – 768 с.
2. Голубев И.О., Фомина А.В. Пястно-фаланговые суставы II-IV пальцев. Анатомия. Биомеханика // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №2. – С.75-81.
3. Егиазарян К.А., Магдиев Д.А. Анализ оказания специализированной медицинской помощи больным с повреждениями и заболеваниями кисти в городе Москве и пути ее оптимизации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №2. – С.8-12.
4. Матвеев Р.П., Петрушин А.Л. Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти // Травматология и ортопедия России. – 2011. – №2 (60). – С.191-198.
5. Моисеев Д.В. Диагностика и лечение больных с переломами кистей кисти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2010. – 110 с.
6. Обухов И.А. Система внешней фиксации в реконструктивно-восстановительной хирургии кисти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2002. – 40 с.
7. Онупко К.Н. Оперативная коррекция аппаратом Илизарова посттравматических деформаций костей кисти:

Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2009. – 92 с.

8. Приказ Минздравсоцразвития России от 24.04.2008 г. №194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».
9. Campbell D.A., Kay S.P. The Hand Injury Severity Scoring System // J Hand Surg Br. – 1996. – № 21(3). – P.295-298.
10. Musialek J., Filip P., Nieslanik J. Titanium-nickel shape memory clamps in small bone surgery // Arch Orthop Trauma Surg. – 1998. – №117 (6-7). – P.341-344.
11. Rocchi L., Fanfani F., Pagliei A., Catalano F. Treatment of scaphoid waist fractures by shape memory staples. Retrospective evaluation on 60 cases // Chir Main. – 2005. – №24 (3-4). – P.153-160.
12. Wachter N.J., Gülke J., Krischak G.D., et al Predictive value of the HISS-scoring system for estimation of trauma severity and the time off work after hand injuries // Handchir Mikrochir Plast Chir. – 2005. – №37(4). – P.238-244.
13. Winkel R., Schlaegeter M. Nitinol shape memory staple for osteosynthesis of the scaphoid // Oper Orthop Traumatol. – 2009. – №21 (4-5). – P.361-372.
14. Yang P.J., Tao J.C., Ge M.Z., et al. Ni-Ti memory alloy clamp plate for fracture of short tubular bone // Chin Med J (Engl). – 1992. – №105 (4). – P.312-315.

**Информация об авторах:** Копысова Валентина Афанасьевна – профессор, доктор медицинских наук, директор, Всероссийский центр имплантатов с эффектом памяти формы, 654034, Кемеровская область, г.Новокузнецк, ул. Шестакова, 14, тел. (3843) 3773-84, e-mail: imtamed@mail.ru; Пименов Валерий Федорович – врач-травматолог, 650000, Кемеровская область, г.Кемерово, ул. Н.Островского, 29, (3842) 364167; Кутков Александр Александрович – врач травматолог-ортопед, 352650, Краснодарский край, г. Апшеронск, ул. Социалистическая, 1, (86152) 27436; Агафонов Николай Евгеньевич – заведующий отделением, к.м.н., главный внештатный травматолог медицинской санитарной части, 665824, Иркутская область, г. Ангарск, квартал 208, а/я № 443, тел. (3955) 540619; Кузмичев Борис Григорьевич – заведующий отделением, 606406, Нижегородская область, г. Балахна, ул. Олимпийская, 1А, (83144) 42035.

© ИШУТИНА Н.А., АНДРИЕВСКАЯ И.А. – 2013  
УДК 577.125.53(618.3+616.523)

### СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Наталья Александровна Ишутина, Ирина Анатольевна Андриевская

(Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.П. Колосов, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, зав. – акад. РАМН, д.м.н., проф. М.Т. Луценко)

**Резюме.** Проведен анализ состояния процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с обострением герпес-вирусной инфекции в различные сроки гестации. Впервые установлена роль олеиновой кислоты на эндогенного биологического антиоксиданта, участвующего в освобождении организма от токсических продуктов, образующихся в процессах свободнорадикального окисления в условиях герпес-вирусной инфекции. Отмечено, что обострением герпес-вирусной инфекции в период гестации с высоким по интенсивности течением (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) приводит к нарушению динамической системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная система, в результате образования повышенного количества ТБК-активных продуктов (в I триместре на 91%, во II триместре на 81% и III триместре на 85%) на фоне угнетения основных звеньев антирадикальной защиты: α-токоферола (в среднем на 17%), супероксиддисмутазы (в I триместре 19%, во II триместре на 32% и в III триместре на 42%), глутатионпероксидазы (в I триместре 27%, во II триместре на 51% и в III триместре на 65%) и является фактором неблагоприятного течения беременности, вследствие глубоких метаболических изменений, нарушения структуры и функции клеточных мембран.

**Ключевые слова:** герпес-вирусная инфекция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

## A STATE OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PERIPHERAL BLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH HERPES - VIRUS INFECTION

N.A. Ishutina, I.A. Andrievskaya

(Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch of RAMS, Blagoveschensk, Russia)

**Summary.** Analysis of state of processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in pregnant women with exacerbation of herpes-virus infection in various terms of pregnancy has been conducted. For the first time the influence of oleinic acid on the endogenic biological antioxidant participating in cleansing of an organism from toxic products, formed during free-radical oxidation in conditions of herpes-virus infection, has been defined. It was showed, that exacerbation of herpes - virus infection in the term gestation with high course of intensity (antiserum capacity IgG to ВПГ-1 1:12800) results in infringement of dynamic system of lipid peroxidation of lipids-antioxidant system, as result of formation of increased quantity of TBK-active products (in I trimester 91%, in II trimester 81% and III trimester 85%) on background of oppression of fundamental units of antiradical protection:  $\alpha$ -tocopherol (on the average 17%), superoxide scavenger (in I trimester of 19%, in II trimester 32% and in III trimester 42%), glutathionperoxidase (in I trimester of 27%, in II trimester 51% and in III trimester 65%) also is the factor of unfavorable course of pregnancy, owing to deep metabolic changes, infringement of structure and function of cellular membranes.

**Key words:** herpes-virus infection contamination, lipid peroxidation, antioxidant system.

Значение свободно-радикального окисления при различного рода инфекциях у беременных для мембранной патологии в настоящее время не вызывает сомнений, а медицинские аспекты проблемы находятся в стадии разработки. Факторы, определяющие резистентность организма беременной к окислительному стрессу при герпес-вирусной инфекции (ГВИ), помимо липидной композиции мембран и уровня  $\alpha$ -токоферола (ТФ), включают ряд ферментов, непосредственно реагирующих с промежуточными продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активными формами кислорода (АФК).

Комплекс ферментов антиоксидантной (АО) защиты эритроцитов включает каталазу, супероксиддисмутазу (СОД), глутатионпероксидазу (ГП), обеспечивающих защиту от окисления фосфолипидов мембран эритроцитов и SH-группы гемоглобина путем утилизации супероксидных анион-радикалов и перекиси водорода [5].

По последним данным, важная роль в антирадикальных реакциях в клетке принадлежит эндогенно синтезируемой олеиновой кислоте (ОК) [8-10]. В физиологических условиях активация регулируемого эндогенного ПОЛ является необходимым механизмом обновления фосфолипидов мембранных структур. Однако при экстремальных состояниях и патологических процессах резкое возрастание уровня эндогенных пероксидов липидов выступает в качестве повреждающего фактора, нарушая структурную и функциональную ориентацию мембран, а также мембранный транспорт [1,4]. В доступной литературе практически нет сведений комплексной оценки процессов ПОЛ, а также элементов АО защиты с изучением роли ферментов и ОК в периферической крови беременных с обострением ГВИ.

Поэтому цель данной работы – изучить взаимосвязь процессов ПОЛ и АО системы в периферической крови беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) 1:12800).

### Материалы и методы

Материалом для исследования служила периферическая кровь 92 беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в различные сроки гестации, составивших основную группу. В качестве группы контроля обследованы 90 практически здоровых беременных на тех же сроках. Оценка активности СОД проводили спектрофотометрическим методом с использованием наборов «RANDOX Laboratories Ltd.» (Англия). ГП определяли, используя наборы «SENTINEL DIAGNOSTICS» (Италия). Об интенсивности процессов ПОЛ судили по накоплению ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), концентрацию которых определяли общепринятым методом с применением тиобарбитуровой кислоты [2]. Уровень ТФ оценивали флюороме-

трическим методом по прописи L.G. Hansen и соавт. [10]. Содержание ОК в мембранах эритроцитов выявляли методом газожиждкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000м» (Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (США).

Верификацию ВПГ-1 и титр антител IgG определяли с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном ридере «Stat-Fax 2100» (USA). Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 226. Все участники исследований подписывали протоколы добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью «Автоматизированной системы диспансеризации» (правообладатель ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2005 г., версия 2,5). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмагорова-Смирнова. Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью t-критерия Стьюдента и считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе состояния процессов ПОЛ было установлено, что у беременных основной группы концентрация ТБК-АП в мембранах эритроцитов периферической крови достоверно повышалась в I триместре на 91%, во II триместре на 81%, и в III триместре на 85%, по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1).

Параллельно изменению интенсивности процессов ПОЛ при активации ГВИ отмечалось угнетение активности защиты организма от продуктов перекисидации липидов, что выражалось снижением содержания ТФ в плазме периферической крови беременных в I и во II триместрах на 17% и на 18% в III триместре гестации, по сравнению с контролем (табл. 1).

Вместе с тем необходимо отметить, что АО защита клетки определяется не только уровнем ТФ, но и эндогенно синтезируемой ОК. Активация ГВИ в период гестации приводила к снижению концентрации ОК в мембранах эритроцитов периферической крови беременных с титром антител IgG к ВПГ-1 1:12800 в I триместре на 12%, во II триместре на 9,5% и в III триместре на 17% по сравнению с контролем (табл. 1). Данная кислота функционально призвана сохранять в целостности

Содержание ТБК-АП, СОД, ГП, ТФ и ОК в периферической крови беременных с обострением ГВИ (M±m)

Группа	ТБК-АП ммоль/л	СОД, Ед/г Нв	ГП, Ед/г Нв	ТФ, ммоль/л	ОК, %
I триместр контроль основная	7,90±0,60 15,10±0,60 p<0,001	385,20±3,42 310,50±3,20 p<0,001	12,71±0,41 9,25±0,20 p<0,001	1,63±0,05 1,35±0,04 p<0,01	18,38±0,60 16,12±0,74 p<0,001
II триместр контроль основная	9,50±0,65 17,20±0,40 p<0,001	391,30±3,50 264,80±2,86 p<0,001	15,13±0,50 7,45±0,28 p<0,001	1,86±0,02 1,54±0,01 p<0,001	19,24±0,52 17,40±0,63 p<0,001
III триместр контроль основная	10,80±0,72 20,0±0,55 p<0,001	402,70±5,80 230,40±2,51 p<0,001	17,24±0,53 6,12±0,22 p<0,001	1,93±3,42 1,59±0,04 p<0,001	19,86±0,68 16,51±0,57 p<0,001

Примечание: p – значимость различий с контрольной группой.

переносимые в липидной фазе липопротеидами низкой плотности микроколичества ТФ, β-каротина и обеспечить их поглощение специализированными клетками, в которых они реализуют свои биологические функции. Уникальность физико-химических свойств ОК состоит в том, что АФК окисляют ее с наиболее высокой константой скорости реакции. Сопоставляя константы окисления, отмечено, что действие «традиционных» антиоксидантов, захватчиков АФК, по сравнению с действием ОК является незначительным [10]. Окисление ТФ происходит быстрее и заканчивается раньше, чем окисление арахидоновой кислоты, несмотря на менее высокие константы скорости реакции [8,9].

Следовательно, низкая концентрация ТФ в периферической крови беременных с обострением ГВИ недостаточна для поддержания гомеостаза организма, что может приводить к истощению АО защиты и будет способствовать росту процессов радикалообразования с формированием конечных продуктов. При всем этом, ТФ является антиоксидантом, который не образуется в клетках и должен поступать извне, в отличие от ОК, синтезируемой в организме. Возможно, недостаточность функционирования АО системы в организме беременных при титре антител IgG к ВПГ-1 1:12800, включает дополнительное использование ОК, для ингибирования токсинов, находящихся в кровяном русле, а, следовательно, более лабильное в регуляторном отношении. Поэтому, можно предположить, что обмен ОК, характеризующийся снижением содержания данного соединения в периферической крови беременных с обострением ГВИ, являлся компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение повреждающего действия токсических радикалов, образующихся в результате активации процессов ПОЛ.

При изучении ферментов АО защиты у беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800)

было выявлено снижение активности СОД в эритроцитах периферической крови в I триместре на 19%, во II триместре на 32% и в III триместре на 43%, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл. 1). Одновременно в эритроцитах периферической крови беременных с ГВИ было обнаружено уменьшение активности другого фермента АО защиты ГП: в I триместре на 27%, во II триместре на 51% и в III триместре на 65%, по сравнению с контролем (табл. 1). Обнаруженное снижение содержания СОД, ГП и уровня ТФ у беременных с ГВИ объясняет причину увеличения изучаемых показателей ПОЛ в данных условиях. В тоже время имевшее место падение содержания ТФ у этих пациенток подтверждает положение ряда исследователей о том, что при накоплении перекисей в биологических системах уровень ТФ снижается вплоть до полного исчезновения [6]. Исследования показали, что активация процессов ПОЛ в период патологически протекающей беременности сопряжена с увеличением активности фосфолипазы A<sub>2</sub> [7]. Активация фосфолипазы A<sub>2</sub> ведет к генерированию супероксидных радикалов, образующихся под влиянием высвободившейся арахидоновой кислоты [11]. Возникающие при этом свободные радикалы изменяют проницаемость клеточных мембран, увеличивают вязкость липидного слоя [3], в результате чего нарушаются функциональные особенности эритроцитов как «резервуара» для переноса молекул кислорода и углекислого газа в фетоплацентарной системе и является причиной возникновения гипоксического состояния.

Следовательно, в условиях повышенного образования ТБК-АК и несостоятельности АО системы при обострении ГВИ, в организме женщин будет формироваться срыв адаптационных механизмов, что является фактором неблагоприятного течения беременности, вследствие глубоких метаболических изменений, нарушения структуры и функции клеточных мембран.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно заключить, что обострение ГВИ в период гестации приводит к активации процессов ПОЛ с истощением АО механизмов защиты, усиливает гидролиз фосфолипидов и деструкцию ненасыщенных жирных кислот, способствуя, тем самым, структурной дезорганизации и трансформации эритроцитов, которые могут явиться причиной развития гемолитической анемии и нарушений окислительно-восстановительных процессов, способствуя проявлению тканевой гипоксии в организме беременных, развивающегося плода и в последующем новорожденного ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

- Абусева З.А., Коробейников А.П., Стрижова Н.В. и др. Интенсивность перекисного окисления липидов при заболеваниях молочной железы и их состояние при проведении заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С.48-50.
- Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. – 1987. – №1. – С.118-121.
- Ищутина Н.А., Доробиненко Н.Н., Андриевская И.А. и др. Изменение микровязкости мембран эритроцитов у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – №23. – С.16-17.
- Кlemente Аумайта Х.М., Сидорова И.С., Мурашко А.В. и др. Прогнозирование, диагностика и контроль эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности с использованием перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т. 1. № 33. – С.51-53.

- Коган А.Х. Свойство углекислого газа ингибировать генерацию супероксидного анион-радикала клетками и его биомедицинское значение // Гематология и трансфузиология. – 1996. – Т. 42. – С.193-202.

- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. – Новосибирск, 1994. – 203 с.

- Поришина О.В., Кильдюшов А.Н., Ледяйкина Л.В. и др. Изменения липидного обмена у беременных с гестозом // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. №1. – С.103-105.

- Титов В.Н., Лисицын Д.М., Разумовский С.Д. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №4. – С.3-10.

- Титов В.Н., Лисицын Д.М. Регуляция перекисного окисления in vivo как этап воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксидант // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №6. – С.3-11.

10. Титов В.Н. Олеиновая жирная кислота. Олеиновые, линолевые и линоленовые липопротеины низкой плотности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №6. – С.3-13.

11. Шехтман М.М., Расуль-Заде Ю.Г., Хайдарова К.М. и

др. Анализ спектра фосфолипидов и активности фосфолипазы А2 тромбоцитов у беременных с поздним токсикозом, больших гипертонической болезнью. – 1997. – №4. – С.15-17.

12. Hansen L.G., Warwick W.I. Fluometric micromethod for serum tocoferol // American Journal Chen Pathology. – 1966. – Vol. 46. №1. – P.137-138.

**Информация об авторах:** Ишутина Наталия Александровна – старший научный сотрудник, к.б.н., 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, тел./факс (4162) 525957, e-mail: ishutina-na@mail.ru; Андриевская Ирина Анатольевна – ведущий научный сотрудник, д.б.н., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

© МАХМУДОВА Н.Ш. – 2013

УДК: 423-612.843.7.1.81.321.4-647, 612.646.16

## БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЗРИТЕЛЬНОЙ И СЕНСОМОТОРНОЙ ОБЛАСТЕЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА, ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРОШЕДШИХ В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ

*Наргиз Шаик кызы Махмудова*

(Институт Физиологии им. А.И.Караева Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан, директор – член-корр. Национальной академии наук Азербайджана, проф. Т.М. Агаев)

**Резюме.** В статье представлены данные по изучению биоэлектрического профиля зрительной и сенсомоторной областей коры мозга крыс различного, плодный период беременности прошедших в условиях гипокинезии. Регистрация биоэлектрической активности зрительной и сенсомоторной коры головного мозга крысят проводилась с помощью 16 канального энцефалографа «Medicor-165». Установлено, что наиболее характерными возрастными изменениями в экспериментальной группе животных являются резкое изменение количества волн дельта и тета диапазонов, как в зрительной, так и сенсомоторной коре.

**Ключевые слова:** биоэлектрическая активность, дельта и тета волны, зрительная и сенсомоторная кора.

## THE BIOELECTRIC PROFILE OF VISUAL AND SENSORIMOTOR AREAS OF CEREBRAL CORTEX OF RATS OF DIFFERENT AGE, WHICH HAD HYPOKINESIA DURING FETUS PERIOD

*N.Sh. Makhmudova*

(Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Azerbaijan named after A.Karayev, Baku, Azerbaijan)

**Summary.** In the paper are presented the results of study of bioelectrical profile of visual and sensorimotor areas of cerebral cortex of rats of different age, which have hypokinesia during fetus period. The registration of bioelectrical activity of visual and sensorimotor areas of cerebral cortex of rats was carried out with 16-channel encephalograph “Medicor-165”. It was determined that the most specific age changes in the experimental group of animals is the acute change of quantity of waves of delta and teta ranges both in visual, and sensorimotor areas.

**Key words:** bioelectrical activity, delta and teta waves, visual and sensorimotor areas.

Постоянный и достаточный приток раздражений от рецепторов афферентных систем являются одним из основных стимулов оптимального функционирования нервной системы. Резкое ограничение объема сигнала внешней и внутренней среды может нарушать гармоничную деятельность анализаторов и вызывать разбалансировку многоконтурных систем регуляции функций организма [1,7].

В проведенных многими исследователями экспериментах достаточно подробно изучено влияние гипокинезии на сердечно-сосудистую систему, процессы обмена, физическую работоспособность, переносимость ускорений, иммунологическую резистентность [9-11].

Обобщая результаты изучения реакций нервной и мышечной систем, следует констатировать, что в условиях экспериментальной гипокинезии возникают выраженные и полиморфные неврологические нарушения, развивающиеся в определенной последовательности [2,3,4,8].

Некоторые твердо установленные факты из жизни животных, касающиеся их двигательной активности, могут быть использованы при анализе значения фактора двигательной активности в жизнедеятельности человека [5,6,12].

Исходя из вышесказанного, становится особо актуальным изучение функционального состояния головного мозга как индикатора различных перинатальных патологий центральной нервной системы.

Цель настоящего исследования сводилась к изучению влияния гипокинезии на формирование биоэлектрического профиля зрительной и сенсомоторной областей головного мозга экспериментальных крысят в плодный период.

### Материалы и методы

В экспериментах были использованы белые лабораторные крысы линии Вистар в количестве 75 детенышей (16-10-ти дневные, 13-20-ти дневные, 24-30-ти дневные и 22-3-х месячные) контрольной группы и 49 детенышей (12, 12, 14 и 11 соответственно) экспериментальной группы. Опытная группа животных в плодный период беременности содержалась в специальных металлических клетках размером 14x8x20 см, тогда как контрольные животные помещались в металлические клетки с размером 50x30x30 см по 2-3 особи в каждой в указанный период беременности. Животные обеих групп содержались в нормальных виварных условиях в соответствии с “Правилами проведения работ с экспериментальными животными” МЗ СССР, 1977, и “Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях”, принятой в 1986.

Полученное потомство контрольной и опытной групп животных было разделено на 4 подгруппы: 10-ти, 20-ти, 30-ти дневные и 3-х месячные. Регистрация биоэ-

лектрической активности зрительной и сенсомоторной коры головного мозга крысят проводилась с помощью 16 канального энцефалографа «Medicor-165».

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ «Statistica for Windows» на персональном компьютере. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализируя данные, полученные со зрительной коры, мы видим, что количество волн дельта-диапазона с возрастом в экспериментальной группе резко изменяется: так если у 10-тидневных эта величина составляет 6,5%, то у 20-ти дневных, увеличиваясь почти в 2 раза, становится 11,5%, с дальнейшим резким снижением, почти в 6 раз у 30-ти дневных и 38 раз у 3-х месячных, составляя 2,2% и 0,3% соответственно.

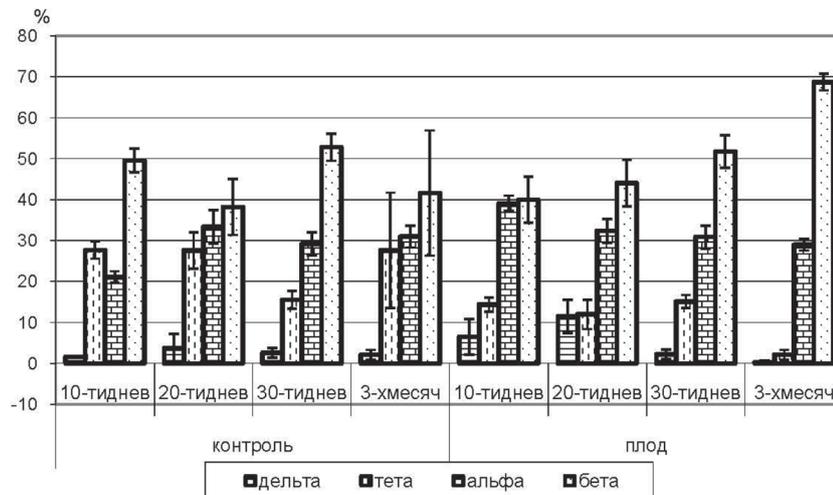


Рис. 1. Биоэлектрическая активность зрительной коры головного мозга у 10-ти, 20-ти, 30-ти дневных и 3-х месячных животных, подверженных пренатальной гипокинезии в плодный период эмбриогенеза.

У контрольных животных более стабильная картина. Здесь с возрастом только у 20-тидневных наблюдается резкое увеличение количества дельта-волн более, чем в 2 раза, и составляет 3,7%. В дальнейшем количество волн с возрастом незначительно уменьшается и составляет 2,6% и 2,1% у 30-ти дневных и 3-х месячных животных.

В экспериментальной группе животных количество волн тета-диапазона с возрастом несколько изменяется, уменьшаясь от 14,4% у 10-ти дневных, до 12,0% у 20-ти дневных, с дальнейшим незначительным увеличением до 15,1% у 30-ти дневных. Однако к 3-х месячному возрасту, эта величина резко уменьшается, почти в 7,5 раз, и достигает величины в 2,1%.

Несколько иная картина у контрольных животных. Здесь с возрастом количество волн тета-диапазона незначительно уменьшается и составляет 27,7% у 10-ти дневных и 27,6% у 20-ти дневных. Однако затем идет резкое изменение в 1,8 раз, и у 30-ти дневных животных этот показатель составляет 15,5%, а к 3-х месячному возрасту снова возвращается к первоначальной величине.

Волны альфа-диапазона у экспериментальных животных с возрастом незначительно уменьшаются и со-

ставляют 39,1%, 32,4%, 30,9% и 28,9% у 10-ти, 20-ти, 30-ти дневных и 3-х месячных соответственно.

У контрольных животных волны этой представленности также незначительно колеблются от 21,1% до 33,4%, 29,2% и 31,0% у 10-ти, 20-ти, 30-ти дневных и 3-х месячных соответственно.

Количество бета волн у экспериментальных животных кардинально отличается от количества альфа-волн. Здесь с возрастом количество волн увеличивается от 40,0% и 44,1% у 10-ти и 20-ти дневных соответственно до 51,8% и 68,7% у 30-ти дневных и 3-х месячных соответственно.

У контрольных животных с возрастом наблюдаются незначительные изменения количества волн от 49,2% у 10-ти дневных до 38,2% у 20-ти дневных и 52,8% у 30-ти дневных до 41,6% 3-х месячных (рис. 1).

Спектральный анализ ЭЭГ сенсомоторной коры головного мозга животных, подверженных гипокинезии в плодный период, показал иную картину.

В сенсомоторной коре в спектре дельта- и тета-волн у экспериментальных животных наблюдается картина, аналогичная зрительной коре. Количество дельта-волн с возрастом резко изменяется, увеличиваясь от 8,1% до 10,1% у 10-ти и 20-ти дневных соответственно, а затем резко уменьшается вначале в 5 раз, а затем в 11 раз, достигая 2,0% у 30-ти дневных и 0,9% у 3-х месячных. Тета-волны у экспериментальных животных с возрастом незначительно уменьшаются с 22,6% до 20,0% у 10-ти и 20-ти дневных соответственно. Однако дальнейшее незначительное увеличение до 29,1% у 30-ти дневных сменяется резким падением, почти в 9 раз, у 3-х месячных.

Волны дельта-диапазона у контрольных животных с возрастом уменьшаются в 3 раза – 7,7% у 10-ти и 2,8% у 20-ти дневных, а затем увеличиваясь более, чем в 2 раза, достигают 4,9% у 30-ти дневных, с дальнейшим уменьшением почти в 3 раза у 3-х месячных – 1,7%.

Количество волн тета-диапазона у контрольных животных с возрастом уменьшается почти в 2 раза, изменя-

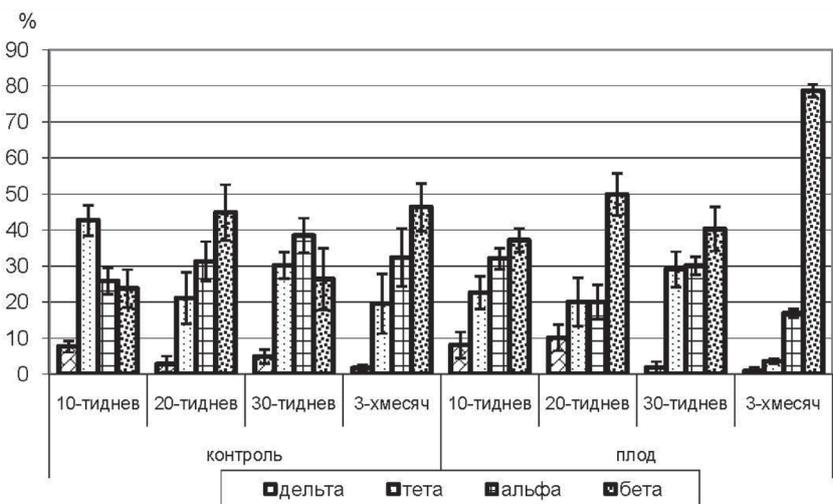


Рис. 2. Биоэлектрическая активность сенсомоторной коры головного мозга у 10-ти, 20-ти, 30-тидневных и 3-хмесячных животных, подверженных пренатальной гипокинезии в плодный период эмбриогенеза.

ясь от 42,7% у 10-ти дневных до 21,1% у 20-ти дневных, а затем увеличивается в 1,5 раза до 30,2% у 30-ти дневных, с дальнейшим уменьшением до 19,6% у 3-х месячных.

В экспериментальной группе животных с возрастом альфа волны, как волны тета диапазона, изменяются в 1,5 раза, уменьшаясь у 20-ти дневных до 20,0%, а у 30-ти дневных, увеличиваясь до 30,1% с дальнейшим уменьшением в 3-х месячном возрасте до 16,9%.

У контрольных животных альфа волны незначительно изменяются с возрастом – от 25,9% у 10-ти дневных, увеличиваясь до 31,3% и 38,5% и 32,4% у 20-ти, 30-ти дневных и 3-х месячных соответственно.

Амплитуда бета волн у экспериментальных животных с возрастом значительно изменяется, увеличиваясь

в 1,3 раза у 20-ти дневных и более чем в 2 раза у 3-х месячных животных.

У контрольных животных количество волн изменяется в 2 раза: возрастает от 23,8% у 10-тидневных до 44,9% у 20-ти дневных, и 26,4% у 30-ти дневных до 46,4% у 3-х месячных (рис.2).

Наиболее характерными возрастными изменениями в экспериментальной группе животных являются резкое изменение количества волн дельта- и тета-диапазонов, как в зрительной, так и в сенсомоторной коре. Эти изменения наиболее ярко выражены у 30-ти дневных животных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепова И.Н. и др. Основные принципы структурной асимметрии корковых формаций мозга человека // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35. №3. – С.3-19.

2. Венгер Т.Ф., Медведева И.С. Влияние гипокинезии на течение и исход беременности белых крыс. Красноярский Медицинский Институт. (Рукопись депонирована в ВИНТИ 10 ноября, №7, 1984, 199 с.)

3. Добровская Н.М., Потапов Д.О., Туманова Н.Л. Влияние перинатальной гипоксии на развитие крыс в постнатальном онтогенезе // Вестник молодых ученых, серия «Наука и жизнь». – 2002. – Т. 4. №1. – С.9-15.

4. Журавин И.А. Формирование центральных механизмов регуляции двигательной функции млекопитающих в зависимости от условий эмбрионального развития // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38. – С.478-494.

5. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия – М.: Медицина, 1980. – 320 с.

6. Корниенко И.А. Влияние ограничения двигательной

активности на ранних этапах постнатального онтогенеза на развитие животных // Тез. докл. 7 всесоюз. конф. по экологической физиологии. – Ашхабад, 1989. – С.161.

7. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. – Л.: Медицина, 1979. – 214 с.

8. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А., Островская Р.У. Электрофизиологический и нейрофизиологический анализ взаимодействия систем возбуждения и торможения в коре больших полушария мозга крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – №9. – С.315-318.

9. Панферова И.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая система – М., 1977. – 230 с.

10. Тявокин В.Н. Гипокинезия и сердечно-сосудистая система. – Саранск, 1975. – 215 с.

11. Nakas C., Buwalde B., Zuiten P. Hypoxia and brain development // Prog. Neurobiology. – 1996. – Vol. 49. – P.1-51.

12. Zorbas K.F., Macxi K.A. Growth and development of offspring of rats under hypokinesia // Evolution and exp. morfol. – 1984. – Vol. 82. – P.124.

**Информация об авторе:** Наргиз Шаик кызы Махмудова – аспирант Института Физиологии им. А.И. Караева Национальной АН Азербайджана, e-mail: nigar73mutalibova@yahoo.com

© АЗЖАРГАЛ Б., БАТБААТАР Г., БИРА Н. – 2013

УДК: 616.36.002.036.2.571.53

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ И ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Б. Азжаргал<sup>1</sup>, Г. Батбаатар<sup>1</sup>, Н. Бира<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Биомедицинский институт Монгольского Медицинского Университета,

<sup>2</sup>Медицинский институт Монгольского Медицинского Университета, Улан-Батор, Монголия)

**Резюме.** Изучены биохимические показатели функции печени, а также наличие маркеров вирусных гепатитов, альфа-фетопroteина и некоторые показатели клеточного состава крови у больных алкогольным гепатитом (26 человек), вирусным гепатитом В (39 человек) и вирусным гепатитом С (11 человек). В исследуемой группе было 72 (94,7%) мужчины и 4 (5,2%) женщины, средний возраст 52,2±2 лет. Установлено, что у больных с алкогольным гепатитом наблюдался наиболее высокий уровень АСТ и АЛТ (соотношение АСТ/АЛТ 1,0), по сравнению с больными вирусным гепатитом В и вирусным гепатитом С (соотношение АСТ/АЛТ < 1,0).

**Ключевые слова:** коэффициент де Ритиса, алкогольный гепатит, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С.

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME LABORATORY PARAMETERS IN ALCOHOLIC AND VIRAL HEPATITIS

B. Azzhargal<sup>1</sup>, G. Batbaatar<sup>1</sup>, N. Bira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bio Medical Mongolian Institute of Medical University,

<sup>2</sup>Medical Institute of Medical University of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia)

**Summary.** There have been studied the biochemical parameters of liver function, as well as markers of viral hepatitis, alpha-fetoprotein and some indicators of the cellular composition of the blood in patients with alcoholic hepatitis (26 people), hepatitis B (39 people) and hepatitis C (11 people). In the study group there were 72 (94,7%) males and 4 (5,2%) women, mean age 52,2±2 years. It has been found that in patients with alcoholic hepatitis the highest levels of AST and ALT (ratio of AST / ALT 1.0) were revealed, compared to patients with viral hepatitis B and hepatitis C virus (ratio of AST / ALT <1,0).

**Key words:** de Ritis coefficient, alcoholic hepatitis, hepatitis B, hepatitis C.

По данным Всемирной организации здравоохранения около 2 млрд человек на земном шаре употребляют спиртные напитки и 76,3 млн имеют заболевания, связанные с употреблением алкоголя. Алкоголь является

одной из главнейших причин заболеваний печени. У 15-20% хронических алкоголиков развивается гепатит или цирроз печени. По данным ВОЗ (2004), среднее потребление алкоголя на человека 5,5 л в год, хотя коли-

чество варьирует в разных регионах. Например, если в Саудовской Аравии употребление алкоголя в год составляет 0 л, то в Монголии эта величина достигает 28,0 [5].

В популяции широко встречаются и вирусные заболевания печени [1,2]. Опыт показывает, что при сопутствующих вирусных гепатитах В и С у алкоголиков печени наносится больше вреда, что указывает на то, что хроническая вирусная инфекция усугубляет течение алкогольного поражения печени. Диагноз ставится на основании упоминания об употреблении алкоголя в анамнезе, желтушности и отсутствии других возможных причин гепатита. Были исследованы некоторые маркеры избыточного употребления алкоголя, такие как карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT), гамма-глутамилтранспептидаза (GGT), Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST). Хотя большинство из них имеет низкую чувствительность и специфичность. Использование комбинированных тестов повышало информативность по сравнению с определением одиночных сывороточных ферментов. Повышение AST по сравнению с ALT в сыворотке было предложено как индикатор алкогольного повреждения печени. Поэтому соотношение AST/ALT (коэффициент де Ритиса – AST/ALT ratio) >1.5 было определено как наиболее точный индикатор того, что именно алкоголь является причиной повреждения печени [3,4].

Хотя многие больные, которые, вне сомнения, употребляют большое количество алкоголя и даже имеют алкогольную зависимость могут иметь повышенный уровень аминотрансфераз в крови, и в тоже время соотношение AST/ALT может быть в норме. Чтобы проверить нашу гипотезу мы изучили коэффициент де Ритиса и некоторые лабораторные показатели у участников исследования с алкогольным гепатитом и вирусными гепатитами В и С.

### Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках, определённых Хельсинкской Декларацией, и имело разрешение на проведение исследования из Этического комитета биомедицины. В период с 2009 по 2011 гг. 76 жителей Улан-Батора, имевших хроническое заболевание печени, были направлены в лабораторию иммунологии Института Биомедицины. Участники исследования заполнили вопросник (анкету) «CAGE». Вопросник «CAGE» – международный официальный инструмент для определения алкоголиков (Developed by Dr. John Ewing, founding Director of the Bowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina at Chapel Hill). Ответы регистрировались как 0 или 1, где высокие баллы означали, что обследуемый имеет проблемы с алкоголем. Если общий балл был 2 или более, то это свидетельствовало о клинически значимом алкоголизме.

Всем обследуемым были проведены тесты на наличие антител к вирусам С и D, антигенов anti-HCV, anti-HDV, HBsAg и HBeAg при помощи ELISA тестов (DRG Instruments, Germany). Все участники были обследованы на наличие HBV-DNA и HCV-RNA в режиме реального времени с использованием полимеразной цепной реакции по Genesig (Primer Design, UK). Далее проводились общие исследования с определением клеточного состава крови, международного нормализованного отношения (INR), активности печеночных ферментов ELITechInc (Германия), альфа-фетопротеина (AFP) по Eu Cardio Inc (USA). 26 (34,2%) больных показали негативные результаты на наличие вирусного гепатита и положительные результаты на анкету «CAGE». Маркеры вирусного гепатита В обнаружены у 39 (51,3%) больных и вирусного гепатита С – у 11 (14,4%). Для минимизации вероятности ошибок были использованы критерии включения и исключения. Больные с алкогольным поражением печени были определены, как не имеющие

вирусной инфекции и с позитивной анкетой «CAGE». Больные с вирусным гепатитом В или вирусным гепатитом С были позитивны на HBsAg или anti-HCV. Больные со смешанной инфекцией или с раком печени из исследования были исключены.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета программ «SPSS19.0». Результаты представлены средней величиной  $\pm$  стандартная погрешность (SE). Для сравнения средних величин трёх групп была использована односторонняя ANOVA. Статистическая значимость  $p < 0,05$ . Разница средних величин была рассчитана по Brown Forsythe и Tukey тестам.

### Результаты и обсуждение

Из 76 участников исследования большую часть (94,7%) составляли мужчины (72 чел.), и только 4 (5,2%) женщины вошли в исследуемую группу. Средний возраст участников 52 $\pm$ 2 лет. Средний возраст различался между группами с АЗП и ВГС на 10,25 лет ( $p=0,026$ ). В соответствии с результатами анкеты «CAGE» и исследования на наличие маркеров вирусного гепатита. Все обследованные вошли в следующие группы: больные с алкогольным гепатитом (АГ), больные с вирусным гепатитом В (ВГВ) и больные с вирусным гепатитом С (ВГС). Основные характеристики обследованных групп показаны в таблице 1.

Таблица 1

Общие характеристики (среднее  $\pm$ SE) групп больных с алкогольным гепатитом (АГ), вирусным гепатитом В (ВГВ), вирусным гепатитом С (ВГС)

Показатели	Обследованные группы		
	АГ	ВГВ	ВГС
Число наблюдений	n=26	n=39	n=11
Возраст (год)	48,48 $\pm$ 2,26	50,51 $\pm$ 1,69	58,51 $\pm$ 2,59*
Мужчин/женщин	25/1	37/2	10/1
Масса тела (кг)	67,37 $\pm$ 1,99	73,38 $\pm$ 1,96	78,47 $\pm$ 9,08
Рост (см)	167,35 $\pm$ 1,17	163,62 $\pm$ 4,39	146,64 $\pm$ 13,98

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой ВГС (тест ANOVA).

Масса тела больных с алкогольным поражением печени оказалась ниже, чем аналогичный показатель в двух других группах. Вероятно, за счет способности алкоголя уменьшать абсорбцию питательных веществ. Заметных различий в росте больных не выявлено.

Результаты выявления маркеров гепатита В и гепатита С представлены в таблице 2.

Таблица 2

Серологические и молекулярные маркеры гепатитов В и С вирусом (среднее  $\pm$ SE) у больных с вирусным гепатитом В (ВГВ), вирусным гепатитом С (ВГС)

Показатели	Обследованные группы	
	ВГВ	ВГС
Число наблюдений	n=39	n=11
HBsAg (+)	38 (97%)	-
HBeAg (+)	10 (26%)	-
anti-HCV (+)	-	11 (100%)
anti-HDV (+)	-	-
HBV-DNA, copies	29 (74,3%)	-
HCV-RNA, copies	-	11 (100%)

Как уже указывалось, в группах больных с вирусным гепатитом В и вирусным гепатитом С смешанных инфекций не было. Положительные результаты на наличие HBsAg были у 97% больных, на наличие HBeAg – у 26%. Позитивный результат HBV-DNA выявлен у 74,3% больных группы ВГВ.

Позитивный результат HCV-RNA и наличие антител к вирусу С обнаружены у всех больных группы ВГС.

Результаты исследования клеточного состава крови

и биохимических показателей функционального состояния печени представлены в таблице 3.

Масса тела и уровень альбумина в группе больных с АГ оказалась ниже, чем у больных ВГВ и ВГС. Известно,

Таблица 3

Биохимические и клеточные показатели крови (среднее  $\pm$ SE) у больных с алкогольным гепатитом (АГ), вирусным гепатитом В (ВГВ), вирусным гепатитом С (ВГС)

Показатели	Обследованные группы		
	АГ	ВГВ	ВГС
Число наблюдений	26 (100%)	39 (100%)	11 (100%)
Альфа-фетопротеин (AFP), ng/mL	34,43 $\pm$ 17,40	15,56 $\pm$ 3,49	20,50 $\pm$ 5,92
Белые клетки крови (WBC)	8050 $\pm$ 726,14*	5587,54 $\pm$ 294,73*	4537,18 $\pm$ 618,8*
Гемоглобин (HGB), g/L	11,7 $\pm$ 0,53*	13,34 $\pm$ 0,34*	12,14 $\pm$ 0,60
Тромбоциты (PLT)	170,19 $\pm$ 19,04	153,75 $\pm$ 12,84	150,36 $\pm$ 22,47
Общий белок (Total protein), g/dL	6,18 $\pm$ 0,40	6,13 $\pm$ 0,35	5,5 $\pm$ 0,84
Альбумины (Albumin), g/dL	3,13 $\pm$ 0,25	3,17 $\pm$ 0,18	3,34 $\pm$ 0,37
Общий билирубин (total bilirubin), mg/dL	2,56 $\pm$ 0,73*	2,00 $\pm$ 0,42	1,31 $\pm$ 0,28
Прямой билирубин (direct bilirubin), mg/dL	0,95 $\pm$ 0,36	0,68 $\pm$ 0,18	0,34 $\pm$ 0,11
Аспаратаминотрансферазы (AST), IU/L	76,33 $\pm$ 15,23	138,51 $\pm$ 29,99	88,64 $\pm$ 20,09
Аланинаминотрансферазы (ALT), IU/L	70,63 $\pm$ 12,52*	187,62 $\pm$ 44,67*	91,91 $\pm$ 18,64*
Коэффициент де Ритиса (AST/ALT ratio)	1,0 $\pm$ 1,21	0,73 $\pm$ 0,67	0,96 $\pm$ 1,07
Щелочная фосфатаза (Alk phosphatase), IU/L	110,59 $\pm$ 11,17	115,69 $\pm$ 10,41	109,91 $\pm$ 21,06
Гамма-глутамилтранспептидазы (GGT), IU/L	219,56 $\pm$ 88,12*	161,41 $\pm$ 35,26	161,18 $\pm$ 43,77
Протромбиновое время (PT prolonged)	1,82 $\pm$ 0,38	1,88 $\pm$ 0,33	1,88 $\pm$ 0,58
Международное нормализованное отношение (INR)	1,28 $\pm$ 0,10	1,34 $\pm$ 0,07	1,26 $\pm$ 0,13

Уровень активности трансаминаз AST и ALT, соотношение AST/ALT, активность GGT и общий билирубин были более высокими у больных с алкогольным поражением печени, чем в группах ВГВ и ВГС ( $p < 0,05$ ). Уровень альбумина в плазме крови был меньше у больных группы АГ, по сравнению с другими группами. У больных группы АГ отмечался относительно высокий уровень лейкоцитов и меньший уровень гемоглобина в крови, по сравнению с другими группами. Уровень остальных показателей был относительно одинаков во всех группах.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что возраст больных с алкогольным поражением печени на 10,25 лет ( $p = 0,026$ ) меньше, чем больных с вирусным гепатитом В и гепатитом С в других группах. Это может объясняться сравнительно ранним началом употребления алкоголя монголами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Малов С.И., Малов И.В., Дагвадорж Я. и др. Эпидемиология хронической HCV-инфекции в Прибайкалье и Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.107-110.
2. Холмогорова Г.И., Малов И.В., Борисов В.А. Цитокины при инфекционных заболеваниях // Инфекционные болезни. – 2001. – Т. 1. №8. – С.67.
3. Bird G.L., Williams R. Factors determining cirrhosis in alcoholic liver disease // Mol. Aspects Med. – 1988. – Vol. 10. №2.

что низкий уровень альбумина может свидетельствовать о низком индексе питания. Это совпадает с результатами исследований, проведенными в Тайване [4]. Показатели активности AST, ALT, соотношение AST/ALT, GGT, и содержание общего билирубина были существенно выше в группе с АГ по сравнению с группами ВГВ и ВГС ( $p < 0,05$ ). У большинства больных с заболеванием печени соотношение AST/ALT составляет 1 или ниже, тогда как у группы с АГ этот показатель достигает 2 и более. Амплитуда различий в соотношении AST/ALT у больных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом не намного больше единицы.

Наше исследование показало, что соотношение AST/ALT в группе с АГ равно 1,0, в группе с ВГВ – 0,73 и в группе с ВГС – 0,96, что соответствует результатам других исследований [3].

Следовательно, алкогольное поражение печени, вирусный гепатит В и вирусный гепатит С сопровождаются изменением клеточного состава крови, изменением биохимических показателей функции печени. Эти изменения наиболее выражены у лиц, злоупотребляющих алкоголем. У этого же контингента чаще встречается дефицит массы тела и низкий уровень альбумина как следствие недостаточности питания.

*Благодарность: Мы благодарим участников исследования, научных работников, учителей Школы биомедицины и Школы медицины Университета медицинских наук Монголии.*

– P.97-105.

4. Lucey M.R., Mathurin P, Morgan T.R. Alcoholic hepatitis // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. №26. – P.2758-2769.
5. World Health Organization. Global status report on alcohol 2004. – Geneva: World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004. – 94 p.
6. Yang Y.P., Ma X.M., Wang C.P., et al. Effect of increased hepatic platelet activating factor and its receptor portal hypertension in CCl4-induced liver cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. №5. – P.709-715.

**Информация об авторах:** Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н.

#### ПАРАМЕТРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОГНОЗЕ РЕАКТИВАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ПОДРОСТКОВ

Ирина Андреевна Соловьева<sup>1</sup>, Галина Петровна Мартынова<sup>1</sup>, Андрей Анатольевич Савченко<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; <sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук)

**Резюме.** У 65 подростков с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в возрасте 10-15 лет определялись показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также хемилюминесцентная активность нейтрофильных

гранулоцитов периферической крови. При оценке результатов обследования выявлено, что у наблюдаемых больных имеет место дисбаланс иммунной системы, проявляющийся снижением клеточного при повышении активности гуморального звена иммунитета. Установлено, что наиболее значимыми в прогнозе развития реактивации ХГВ являются параметры хемилуминесценции. У больных с развитием реактивации патологического процесса, регистрируемого в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения, выявлено повышение параметров как спонтанной, так и индуцированной хемилуминесцентных реакций.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, подростки, иммунитет хемилуминесценция.

## PARAMETERS OF IMMUNE SYSTEM IN PROGNOSIS OF CHRONIC HEPATITIS B REACTIVATION IN ADOLESCENTS

I.A. Solovyova<sup>1</sup>, G.P. Martynova<sup>1</sup>, A.A. Savchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky;

<sup>2</sup>SRI of Medical Problems of the North of SB RAMS, Krasnoyarsk, Russia)

**Summary.** 65 adolescents with chronic viral hepatitis B (CHB) aged from 10 to 15 years old had indicators of cellular and humoral components of immunity and chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in peripheral blood. In evaluating the results of the research it was revealed that the observed patients had the imbalance of immune system, characterized by the decrease of cellular immunity and the increased activity of humoral immunity. It was found that the parameters of chemiluminescence are the most important ones in prognosis of CHB reactivation. Patients with the development of reactivation of pathologic process, registered during 6 months of regular medical check-up, show the increase of parameters of both induced and spontaneous chemiluminescence reactions.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, teenagers, immunity, chemiluminescence.

В практике здравоохранения РФ проблема вирусных гепатитов и, в частности, вирусного гепатита В (ВГВ), занимает важное место. Несмотря на значительное снижение заболеваемости острыми формами ВГВ, благодаря вакцинации, заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ), к сожалению, не имеет тенденции к снижению [4].

В настоящее время в г. Красноярске на диспансерном учете состоит 190 больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). Из них 86 (45,2%) – с ХГВ, 87 (45,7%) – ХГС, у 1 ребенка зарегистрирована хроническая микст-инфекция, обусловленная сочетанием вирусов гепатита В и D (9,1%). Анализируя возрастную структуру больных, состоящих на диспансерном учете, необходимо отметить, что большую часть составляют дети подросткового возраста 10-15 лет (67,8%), что связано, прежде всего, с большим количеством путей передачи инфекции [11]. Между тем, именно подростковый период характеризуется физиологической дисфункцией иммунной системы, неустойчивостью механизмов адаптации, вегетативной и эндокринной перестройкой, поэтому нередко ХГВ протекает малосимптомно, что создает трудности своевременной диагностики и рациональной терапевтической тактики [1]. В то же время в ряде исследований показано, что, несмотря на отсутствие выраженных клинических симптомов, изменений со стороны биохимических показателей среди больных с длительностью патологического процесса более 5 лет имеют место выраженные фибротические изменения паренхимы печени, регистрируемые при помощи пункционной биопсии (ПБП) [4,7]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска более чувствительных методов исследования, позволяющих своевременно определять прогноз заболевания.

Возникновение, развитие и исходы ХГВ в значительной мере определяются совершенством механизмов специфического иммунитета, и факторов неспецифической резистентности, которые в случае функциональной активации не только генерируют цитотоксические продукты, но и выделяют биологически активные вещества, влияющие на состояние других эффекторов воспаления. Доказано, что развитие ХГВ сопровождается дисбалансом иммунной системы, характеризующегося снижением реактивности Т-клеточного звена иммунитета, угнетением функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, выраженность которого зависит от варианта течения заболевания [2,5,8,10]. При этом в большинстве проведенных исследований состояние иммунореактивности оценивается, как правило, иммунологическими методами, фиксирующими преимуще-

ственно морфологические особенности клеток иммунной системы и, в меньшей степени, их функциональную активность, также отсутствуют критерии более раннего прогноза заболевания с использованием простого и доступного в клинической практике метода.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось: изучение параметров иммунного статуса, хемилуминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и определение прогностической значимости изучаемых показателей у больных с ХГВ.

### Материалы и методы

Объектом исследования явились 65 подростков в возрасте от 10 до 15 лет, больных ХГВ, состоящих на учете в диспансерном кабинете гепатологического центра МБУЗ «ГКБ №20 им И.С. Берзона» г. Красноярска.

Диагноз ХГВ у наблюдаемых больных устанавливался с учетом классификации хронических гепатитов (Лос-Анжелес, 1994) и МКБ 10 пересмотр (1995) и был выставлен на основании комплексного обследования больных, включающего сбор жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра и данных дополнительных методов исследования. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки при обследовании в диспансерном кабинете гепатологического центра. Критериями включения являлись: возраст больных 10-15 лет, наличие ХГВ, отсутствие цирроза (по данным ПБП) и микст-инфекции (отсутствие специфических серологических маркеров HDV, HCV-инфекции). Клиническое наблюдение дополнялось лабораторно-инструментальными методами обследования, включающими биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ПБП. Этиология заболевания подтверждалась методами ИФА и ПЦР. При помощи ИФА в сыворотке крови определялись специфические серологические маркеры ХГВ – HBsAg (HBs скрин, НПО «Вектор», Россия), HBeAg, анти-HBcIgM и G (анти-HBc-M скрин, анти-HBc набор 2, НПО «Вектор», Россия). С помощью ПЦР (TV1-100 R0,5 амплисенс, НПО «Вектор», Россия) у наблюдаемых больных проводилось качественное и количественное определение DNA HBV.

Исследование иммунологических показателей, в частности популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR. (ТОО «Сорбент» г. Москва). Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена им-

мунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>), лейко – Т-клеточный (Лейкоциты / CD3<sup>+</sup>) и лейко – В – клеточный (Лейкоциты / CD19<sup>+</sup>) индексы и индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>) [3]. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза Ig A (Ig A/CD19<sup>+</sup>), Ig M (Ig M/CD19<sup>+</sup>) и Ig G (Ig G/CD19<sup>+</sup>) [3]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли в реакции с полиэтиленгликолем по методике V. Haskova и соавт. (1978).

Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции производилась в течение 90 мин. на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «СЛ3604» (СКТБ «Наука», г. Красноярск). Регистрация результатов и управление хемилюминесцентным анализатором осуществлялась через микроЭВМ IBM/PC/AT. Определялись: время выхода на максимум, максимальное значение, угол наклона кривой, площадь кривой. В качестве индуктора дыхательного «взрыва» использовался опсонизированный зимозан («Sigma», США). Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, относительно спонтанной оценивали соотношением Sзим./Сспон. [6].

В качестве контроля обследовано 114 здоровых детей того же возрастного диапазона. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000).

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. Описание выборки производили путем подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентов (C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>). Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

С целью оценки информативности исследуемых показателей в прогнозе развития реактивации заболевания у детей с ХГВ были выделены две подгруппы: подгруппа 1 – больные в фазе иммунологической толерантности (нормальные биохимические показатели, стабильный уровень вирусной нагрузки, определяемой количественно с использованием ПЦР) в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения, подгруппа 2 – больные с развитием реактивации патологического процесса (повышение аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, увеличение уровня вирусной нагрузки), регистрируемой при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев. Информативность исследуемых показателей оценивалась с помощью нейросетевого классификатора.

**Результаты и обсуждение**

В клинической картине заболевания у большинства больных преобладали жалобы астеновегетативного (64,7%) и диспепсического характера (68,5%). При объективном осмотре у 48,6% больных отмечалось умеренное увеличение размеров печени, преимущественно за счет правой доли. Биохимические показатели, в частности активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови при первичном обследовании у больных ХГВ была в пределах нормы, однако при динамическом наблюдении в случае развития реактивации патологического процесса имело место повышение уровня активности АлАТ в 3-5 раз у 36,7%, в 8-9 раз – у 63,3%.

У всех наблюдаемых больных ХГВ в сыворотке крови определялись HBsAg и анти-HBcIgG, кроме того у 31,6% детей были обнаружены анти-HBe. У больных с реактивацией патологического процесса помимо HBsAg и анти-HBcIgG выявлялись анти-HBcIgM (71,2%) и HBeAg (68,4%). При первичном обследовании у всех больных с ХГВ уровень вирусемии соответствовал 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> МЕ/мл, однако у больных с развитием реактивации патологического процесса при динамическом наблюдении наблюдалось увеличение уровня вирусной нагрузки до 10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup> МЕ/мл.

Таблица 1

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у детей 10-15 лет с ХГВ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль n=114		ХГВ n=65	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,00	4,00-7,00	6,00*	4,90-7,40
Лимфоциты, %	49,0	42,0-55,0	38,0*	34,0-45,0
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,40	1,79-3,23	2,70	2,00-3,20
CD3 <sup>+</sup> , %	68,0	62,0-72,0	80,0*	76,0-86,0
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,69	1,25-2,33	2,21	1,60-2,57
CD4 <sup>+</sup> , %	44,0	38,0-50,0	40,0*	36,0-44,0
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,07	0,74-1,42	1,03	0,81-1,26
CD8 <sup>+</sup> , %	30,0	26,0-34,0	28,0	23,0-32,0
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,74	0,49-1,02	0,70	0,48-0,87
CD16 <sup>+</sup> , %	16,0	14,0-19,0	13,0	6,0-19,0
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,02	0,01-0,03	0,02	0,01-0,03
HLA-DR <sup>+</sup> , %	16,0	12,0-20,0	26,0*	22,0-28,0
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,37	0,23-0,63	0,60*	0,47-0,81
HLA-DR <sup>+</sup> /CD19 <sup>+</sup>	1,33	1,15-1,50	1,29	1,13-1,56
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,50	1,30-1,72	1,40	1,20-1,75
CD19 <sup>+</sup> , %	11,0	8,0-14,0	19,0*	15,0-23,0
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,27	0,16-0,35	0,49*	0,35-0,59
Ig A, г/л	1,10	0,76-1,60	1,60*	0,90-2,60
Ig M, г/л	1,20	0,80-1,73	1,70*	1,00-2,20
Ig G, г/л	8,90	5,68-12,48	16,10*	11,90-19,20
Ig A/CD19 <sup>+</sup> , г/клетку	4,65	2,50-7,30	4,08	2,07-5,24
Ig M/CD19 <sup>+</sup> , г/клетку	4,82	2,69-7,94	3,33	1,96-6,04
Ig G/CD19 <sup>+</sup> , г/клетку	32,35	20,49-55,35	35,23	21,63-49,47
ЦИК, (о.е.)	8,50	2,00-11,00	28,00*	16,00-104,00

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с контрольными величинами.

Анализ морфологического исследования гепатобилитов позволил выявить у всех наблюдаемых больных наличие фиброза печеночной ткани, стадии F2 по шкале METAVIR.

При исследовании состояния иммунного статуса у наблюдаемых больных в периферической крови выявлено повышение содержания лейкоцитов, CD3<sup>+</sup>-клеток, абсолютного и относительного уровня HLA-DR<sup>+</sup>-клеток при снижении процентного количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, относительного количества лимфоцитов крови (табл. 1). Исследование содержания В-лимфоцитов и состояния гуморального иммунитета у детей 10-15 лет с ХГВ позволило установить повышение абсолютного и относительного содержания CD19<sup>+</sup>-

Таблица 2

Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у детей 10-15 лет с ХГВ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль n=21		ХГВ n=65	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, (сек.)	1057	858-1198	1416	887-2026
Imax, (о.е.)	8525	2554-26808	7310	3964-15922
S, (о.е.х сек. х 10 <sup>6</sup> )	0,54	0,23-2,23	1,56	0,51-3,14
			p <sub>1</sub> <0,05	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция				
Tmax, (сек.)	1073	1006-1086	1259	877-1664
Imax, (о.е.)	16952	15266-64853	21587	9779-41900
S, (о.е.х сек. х 10 <sup>6</sup> )	1,58	0,78-4,99	2,61	1,01-8,95
Синд./ Спонт.	2,81	1,70-5,48	1,84	1,25-2,91
			p <sub>1</sub> <0,05	

Примечание: то же, что и для табл. 1.

лимфоцитов, основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови и уровня ЦИК.

При оценке параметров ХЛ выявлено увеличение площади под кривой спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов относительно контрольных величин при снижении индекса активации (табл. 2).

Исследование параметров иммунного статуса, ХЛ в зависимости от развития или отсутствия развития реактивации патологического процесса у наблюдаемых

ской толерантности (I подгруппа) является снижение количества НК-клеток и повышение В-лимфоцитов в периферической крови. Со стороны гуморального звена иммунитета характерным является увеличение концентрации Ig A и Ig M. При этом известно, что НК-клетки являются популяцией клеток иммунной системы, осуществляющей противовирусную защиту организма [8]. Снижение их количества в периферической крови может косвенно свидетельствовать о низкой

Таблица 3

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у детей 10-15 лет в прогнозе развития реактивации ХГВ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль		Больные ХГВ			
	n=107 1		Подгруппа 1 n=35 2		Подгруппа 2 n=30 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,00	4,00-7,00	6,50	5,05-8,00	5,60	4,20-6,40
			p <sub>1</sub> <0,01		p <sub>1</sub> <0,05	
Лимфоциты, %	49,0	42,0-55,0	37,0	34,0-43,5	40,5	34,0-46,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,05	
CD3 <sup>+</sup> , %	68,0	62,0-72,0	79,0	76,0-83,0	82,0	70,0-86,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
CD16 <sup>+</sup> , %	16,0	14,0-19,0	12,0	5,5-18,0	18,0	8,0-21,0
			p <sub>1</sub> <0,05			
HLA-DR <sup>+</sup> , %	16,0	12,0-20,0	27,5	23,0-28,5	23,5	18,0-26,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,37	0,23-0,63	0,65	0,54-0,88	0,55	0,47-0,70
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,05	
Лейкоциты/CD19 <sup>+</sup>	19,42	14,58-24,51	13,19	10,10-18,28	13,16	10,71-15,91
			p <sub>1</sub> <0,01		p <sub>1</sub> <0,001	
CD19 <sup>+</sup> , %	11,0	8,0-14,0	19,5	17,0-23,5	17,5	14,0-22,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,27	0,16-0,35	0,54	0,37-0,63	0,44	0,34-0,50
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,01	
Ig A, г/л	1,10	0,76-1,60	1,80	1,00-2,70	1,50	1,10-2,00
			p <sub>1</sub> <0,05			
Ig M, г/л	1,20	0,80-1,73	1,85	1,00-2,10	1,50	1,10-2,40
			p <sub>1</sub> <0,05			
Ig G, г/л	8,90	5,68-12,48	16,95	13,15-19,00	14,80	11,60-19,30
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
ЦИК, (о.е.)	8,50	2,00-11,00	32,00	17,00-122,00	30,00	16,00-62,00
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с величиной контрольных показателей; p<sub>2</sub> - -// - с величиной показателей у больных первой подгруппы.

больных позволили выявить отличительные особенности со стороны изучаемых показателей. Обнаружено, что у детей первой подгруппы в периферической крови повышается количество лейкоцитов как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявленного у больных с развитием обострения (табл. 3). Кроме того, только у детей данной подгруппы снижается процентное содержание CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов. Независимо от развития или отсутствия развития реактивации заболевания установлено снижение относительного содержания лимфоцитов в крови, величины лейко-В-клеточного соотношения при повышении процентного количества CD3<sup>+</sup>-клеток, относительного и абсолютного количества HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов. При исследовании количества В-лимфоцитов и параметров гуморального звена иммунной системы обнаружено, что только у детей первой подгруппы увеличивается концентрация Ig A и Ig M в сыворотке крови.

Следовательно, особенностью клеточного звена иммунной системы у больных в фазе иммунологиче-

ской толерантности (I подгруппа) является снижение количества НК-клеток и повышение В-лимфоцитов в периферической крови. Со стороны гуморального звена иммунитета характерным является увеличение концентрации Ig A и Ig M. При этом известно, что НК-клетки являются популяцией клеток иммунной системы, осуществляющей противовирусную защиту организма [8]. Снижение их количества в периферической крови может косвенно свидетельствовать о низкой репликативной активности HBV в организме инфицированного. В то же время, повышение содержания CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов и концентрации исследуемых классов иммуноглобулинов у данной подгруппы больных свидетельствует о высокой функциональной активности В-лимфоцитов. Исследование параметров иммунного статуса у больных ХГВ с реактивацией патологического процесса (вторая подгруппа) не выявило значимых различий по сравнению с группой контроля.

При исследовании особенностей хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 10-15 лет с ХГВ установлено, что показатели спонтанной и индуцированной ХЛ у больных первой подгруппы не отличаются от нормативных диапазонов (табл. 4). Однако у больных с развитием реактивации патологического процесса при динамическом наблюдении статистически значимо повышается максимум интенсивности спонтанной ХЛ относительно показателя, выявляемого у больных в фазе иммунологической толерантности в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения, и площадь под кривой спонтанной ХЛ относительно контрольного диапазона. Кроме того, у больных с развитием реактивации патологического процесса, регистрируемого в течение 6 месяцев наблюдения, также значительно увеличен максимум и площадь зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов крови.

Таблица 4

Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у детей 10-15 лет в прогнозе развития реактивации ХГВ (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль		Больные ХГВ			
	n=21 1		Подгруппа 1 n=35 2		Подгруппа 2 n=30 3	
Спонтанная хемилюминесценция						
Tmax, (сек.)	1057	858-1198	1281	598-2322	1545	1017-2016
Imax, (о.е.)	8525	2554-26808	5398	2837-11353	10440	7740-17676
					p <sub>2</sub> <0,05	
S, (о.е.× сек. × 10 <sup>6</sup> )	0,54	0,23-2,23	0,87	0,42-2,38	2,17	1,40-4,50
					p <sub>1</sub> <0,05	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
Tmax, (сек.)	1073	1006-1086	1132	651-1425	1272	1189-1819
Imax, (о.е.)	16952	15266-64853	14466	7557-28287	36761	21587-42373
					p <sub>1,2</sub> <0,05	
S, (о.е.× сек. × 10 <sup>6</sup> )	1,58	0,78-4,99	2,15	0,85-5,76	6,16	2,61-11,40
					p <sub>1,2</sub> <0,05	
Синд./Спонт.	2,81	1,70-5,48	1,89	1,33-2,52	1,76	1,22-3,62

Примечание: то же, что и для табл. 3.

Следовательно, в зависимости от отсутствия или развития реактивации ХГВ выявляются изменения в

показателях ХЛ. Повышение реактивности фагоцитирующих клеток в ответ на дополнительное стимулирование у наблюдаемых больных обнаружено только при развитии реактивности патологического процесса, регистрируемого при динамическом наблюдении, что может указывать на высокую репликативную активность вируса и является дополнительным критерием прогноза заболевания.

Таким образом, клиническая картина хронического гепатита В характеризуется астеновегетативным и диспепсическим синдромами, умеренной гепатомегалией, обнаруживаемой при объективном осмотре пациен-

тов. Изменения иммунологических показателей у подростков 10-15 лет с ХГВ отражают дисбаланс иммунной системы, проявляющийся снижением клеточного при повышении активности гуморального звена иммунитета. В прогнозе развития реактивации патологического процесса наиболее значимыми являются параметры хемиллюминесценции. Развитие реактивации патологического процесса, регистрируемой в течение 6 месяцев наблюдения, сопровождается выраженным цитолитическим синдромом, увеличением уровня вирусемии, а также параметров как спонтанной, так и индуцированной хемиллюминесцентных реакций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения // Современные медицинские технологии. – 2010. – №4. – С.76-79.

2. Баранов А.В., Мишкина Л.В. Взаимосвязь показателей гуморального иммунного ответа и активности аминотрансфераз в сыворотке крови больных с хроническим течением гепатита В // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – №14. – С.65-68.

3. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – №3. – С.34-35.

4. Илунина Л.М., Дрыжакова А.А., Нехорошева Л.И. и др. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – №33. – С.95-98.

5. Лазарева А.С., Волчкова Е.В., Умбетова К.Т. Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени // Терапевт. арх. – 2011. – №4. – С.55-60.

6. Соловьева И.А., Савченко А.А., Мартынова Г.П. Способ оценки характера течения и прогноза хронического гепатита В у детей подросткового возраста с помощью определения реактивности фагоцитирующих клеток: Рац. предложение, № 2496 / - Оpubл. 12.05.2010.

7. Соловьева И.А. Хронические вирусные гепатиты В и С у детей: клинико-иммунологическая характеристика и нарушение метаболических процессов в лимфоцитах крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2010. – 25 с.

8. Холмогорова Г.И., Малов И.В., Борисов В.А. Цитокины при инфекционных заболеваниях // Инфекционные болезни. – 2001. – Т. 1. №8. – С.67.

9. Ярилин А.А. Основы иммунологии – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

10. Nakou M., Katsikas G., Sidiropoulos P. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. №4. – P.131.

11. Shepard C.W., Simard L.E., Finelli P., et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination // Epidemiol. Rev. – 2010. – Vol. 28. – P.112-125.

**Информация об авторах:** Соловьева Ирина Андреевна, к.м.н, ассистент кафедры, 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1, e-mail: iasolov@mail.ru; Мартынова Галина Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, e-mail: doc-martynova@yandex.ru; Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: aasavchenko@yandex.ru

© СОРОКИНА Е.А., МОРОВА Н.А., ФОКИН В.А., САФЕЧУК В.В., АХМЕДОВ В.А., МИЛЬЧЕНКО М.В., МАЛКОВ А.В. – 2013  
УДК 611.018.73-008.9-084+616.1

### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА СРОКИ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ЭРОЗИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Елена Альбертовна Сорокина<sup>1</sup>, Наталья Александровна Морова<sup>2</sup>, Алексей Анатольевич Фокин<sup>3</sup>, Виктор Васильевич Сафечук<sup>1</sup>, Вадим Адильевич Ахмедов<sup>2</sup>, Марина Валерьевна Мильченко<sup>1</sup>, Александр Владимирович Малков<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев; <sup>2</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, <sup>3</sup>Челябинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин)

**Резюме.** Оценена возможность влияния препаратов висмута на сроки эпителизации гастродуоденальных эрозий у кардиохирургических больных, получающих ингибитор протонной помпы и эрадикационную терапию первой линии и фармакоэкономическая эффективность предложенной схемы лечения у исследуемой категории больных (n=51, средний возраст 54,6±9,3 лет (M±σ)). При контрольной фиброгастродуоденоскопии у больных, которым дополнительно назначался висмута трикалия дицитрат, на 10-й день отмечено в 90% случаев заживление эрозий (против 55% в контрольной группе, получающей только ингибитор протонной помпы и эрадикационную терапию первой линии), на 14-й день 95% против 61,3% соответственно. Фармакоэкономически обосновано использование ингибиторов протонной помпы, эрадикационной терапии первой линии и висмута трикалия дицитрата у данной категории больных с проведением контрольного эндоскопического исследования на 10-й день от начала терапии.

**Ключевые слова:** гастродуоденальные эрозии, операция на сердце, де-нол, препараты висмута, фиброгастродуоденоскопия.

### EVALUATION OF BISMUTH CONTAINED DRUGS EFFECT AS A COMPONENT OF COMPLEX TREATMENT OF GASTRODUODENAL EROSIONS EPITELIZATION IN CARDIOSURGICAL PATIENTS

E.A. Sorokina<sup>1</sup>, N.A. Morova<sup>2</sup>, V.A. Fokin<sup>3</sup>, V.V. Safchuk<sup>1</sup>, V.A. Akhmedov<sup>1</sup>, M.V. Milchenko<sup>1</sup>, A.V. Malkov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Omsk Regional Clinical Hospital; <sup>2</sup>Omsk State Medical Academy; <sup>3</sup>Chelyabinsk State Medical Academy, Russia)

**Summary.** The capability of bismuth contained drugs effect on the terms of gastroduodenal erosions epiteli- zation was

evaluated in cardiosurgical patients, who were treated with proton pump inhibitor and first line eradication therapy and pharmacologic efficiency of this medication design was studied in the patients category (n=51, middle age 54,6±9,3 (M±σ)). During the control fibrogastroduodenoscopy in patients who were treated with bismuth trikalii dicytrat the erosions epithalization was marked in 90% of cases on the tenth day (versus 55% in control group received only proton pump inhibitor and first line eradication therapy), on 14th days – 95% versus 61,3% respectively. Using of proton pump inhibitors, first line eradication therapy and bismuth trikalii dicytrat in this category of patients with processing of control endoscopic examination on 10th day from treatment beginning is pharmacologically reasonable.

**Key words:** gastroduodenal erosions, operation on heart, de-nol, bismuth contained drugs, fibrogastroduodenoscopy.

В соответствии с рекомендациями стран Европейского союза (II-IV Маастрихтские соглашения, 1996-2011) язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки независимо от фазы заболевания (обострение или ремиссия) является абсолютным показанием для проведения эрадикационной терапии [2]. В основе лечения используются схемы, способные в контролируемых исследованиях уничтожить бактерию, как минимум, в 80% случаев [5,6]. В соответствии с выше-названными международными рекомендациями, назначаются семидневные или четырнадцатидневные схемы, содержащие ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин в качестве терапии 1-й линии [8]. В качестве терапии второй линии традиционно используются схемы, включающие, кроме ингибитора протонной помпы, соли висмута, тетрациклин, фуразолидон (в ряде стран с низкой резистентностью к бензимидазолу – метронидазол) [4].

Российские стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, четвертое московское соглашение) [3,7] включают наряду с классическими несколько вариантов схем эрадикации 1-й линии (замена кларитромицина на джозамицин или нифурател; добавление четвертым препаратом висмута трикалия дицитрата или замена на него ингибитора протонной помпы), а также 2-й линии (варианты замены тетрациклина и фуразолидона на амоксициллин или рифаксимин). Согласно национальным клиническим рекомендациям [3], добавление к стандартной тройной терапии (ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки + кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки) висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день является мерой, позволяющей увеличить эффективность стандартной тройной терапии.

Важным аспектом лечения кардиохирургических больных, имеющих эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны, является срок эпителизации эрозий и язв, поскольку длительная подготовка к операции на сердце, особенно в условиях стационара, является дорогостоящей. Кроме того, в некоторых случаях существует возможность прогрессирования коронарной недостаточности с развитием острых форм ишемической болезни сердца, развитие которых негативно влияет на прогноз для жизни.

Цель исследования: оценить возможность влияния препаратов висмута на сроки эпителизации гастродуоденальных эрозий у кардиохирургических больных, получающих ингибитор протонной помпы и эрадикационную терапию первой линии и фармакоэкономическую эффективность предложенной схемы лечения у исследуемой категории больных.

### Материалы и методы

В исследование включен 51 больной (37 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 71 лет (средний возраст 54,6±9,3 лет (M±σ)), которые находились в стационаре ввиду предстоящего кардиохирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращения. Больные были разделены на две группы:

– получающие ингибиторы протонной помпы и, при

наличии показаний, эрадикационную терапию первой линии («ИПП±ЭТ») (группа 1, n=31);

– получающие ингибиторы протонной помпы, висмута трикалия дицитрат и, при наличии показаний, эрадикационную терапию первой линии («ИПП+В±ЭТ») (группа 2, n=20).

Все участники работы выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В ходе проведения исследования использовалась лекарственная форма «де-нол», содержащая в 120 мг висмута трикалия дицитрата. Сравнивалась частота эпителизации эрозий при проведении эзофагофиброгастродуоденоскопии на 10-й или 14-й день в двух выделенных группах больных.

Экономическая эффективность [1] применения висмута трикалия дицитрата определялась как отношение затрат на лечение за период времени до проведения контрольной эзофагогастродуоденоскопии к эффективности терапии в расчете на 1 больного.

$$K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff},$$

где  $K_{\text{eff}}$  – коэффициент затратной эффективности, Cost – затраты, Eff – эффективность проводимых профилактических мероприятий.

Затраты для каждой группы включали сумму стоимости лекарственных препаратов и проведения первого контрольного эндоскопического исследования, т.е. непосредственно прямые затраты. Стоимость препаратов, которая учитывалась в затратах, была получена из источника сети Internet «<http://www.med.sgg.ru>», где изложены данные об оптовых ценах (со склада в г. Москве) на все фармацевтические препараты, разрешенных к применению на территории Российской Федерации (данные от 10.06.2012 г.).

Статистическая обработка выполнялась с использованием критерия хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие особенности слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, полученные при фиброгастродуоденоскопии, представлены в таблицах 1 и 2. Как видно из данных таблицы 1 и 2, статистически значимых различий между исследуемыми группами больных отмечено не было.

Динамическое обследование больных на фоне лечения позволило установить, что в группе 2 при контрольной фиброгастродуоденоскопии эпителизация эрозий происходила в более ранние сроки и в большем числе клинических наблюдений. Полученные данные представлены в таблице 3.

Представленные результаты демонстрируют клиническую эффективность использования висмута трикалия дицитрата у кардиохирургических больных, выражающуюся в сокращении сроков эпителизации эрозий, через 10 дней на 35% или через 14 дней на 33,7%, что позволяет сократить сроки проведения контрольной фиброгастродуоденоскопии на 4 дня у 90% больных. При этом добавление препарата висмута дополнительно при использовании эрадикационной терапии первой линии, включающей ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин согласуется с Российскими стандартами диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний [3,6].

При оценке стоимости препаратов были получены

Патологические изменения слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, отмечаемые при эндоскопическом исследовании

№	Отделы желудочно-кишечного тракта	Характеристики	Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)
1.	Пищевод	Признаки воспаления слизистой пищевода (гиперемия, отёк)	9 (29)	9 (45)
		Недостаточность кардии	8 (26)	11 (55)
		Эрозии	1 (3)	2 (10)
		Другие изменения	0 (0)	0 (0)
2.	Желудок	Признаки воспаления слизистой желудка (гиперемия, отёк, усиление сосудистого рисунка) преимущественно в антральном отделе в теле и антральном отделе	31 (100)	20 (100)
		Признаки дуодено-гастрального рефлюкса, недостаточность привратника, наличие желчи в желудке	9 (29) 22 (71)	3 (15) 18 (90)
		Эндоскопические признаки атрофии (истончение, бледность слизистой, снижение складок по высоте)	2 (6)	4 (20)
		Очаговая гиперплазия слизистой	2 (6)	4 (20)
		Эрозии	29 (94)	16 (80)
		Другие изменения рубцовая деформация полипы желудка	1 (3) 2 (6)	0 (0) 1 (5)
		3.	Двенадцатиперстная кишка	Признаки воспаления слизистой двенадцатиперстной кишки
Эрозии	12 (39)	8 (40)		
Другие патологические изменения рубцовая деформация луковицы	6 (19)	4 (20)		

Примечание: \* – различия между группами 1 и 2 статистически не значимы по критерию  $\chi^2$ -квadrat.

следующие результаты:

– Омез («Д-р Реддис Лабораториз») – 30 капсул по 20 мг – 161,68 руб. (стоимость лечения в день одного больного при двукратном приеме по 20 мг 10,76 руб.);

– Де-нол («Астеллас») – 112 таблеток (120 мг) – 975,0 руб. (стоимость лечения в день одного больного при четырехкратном приеме по 120 мг 45,58 руб.).

Представленные данные показывают, что наименьшая затратная эффективность получена при проведении контрольного эндоскопического исследования у больных, получающих в составе комплексной терапии препарат висмута, на 10 день лечения. При этом в группе, получающих лечение без использования этих медикаментов, экономически более выгодным было проведение эзофагогастродуоденоскопии на 14-й день лечения, чем на 10-й день.

Таблица 2

Характеристика эрозивного поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных групп 1 и 2

№	Характеристики		Группа 1 n (%)	Группа 2 n (%)
1.	Количество эрозий	Единичные	12 (39)	5 (25)
		Множественные	19 (61)	15 (75)
2.	Вариант поражения	Острые	20 (65)	13 (65)
		Хронические	11 (35)	7 (35)
3.	Локализация	Только в желудке	19 (61)	12 (60)
		Только в двенадцатиперстной кишке	2 (6)	4 (20)
		В желудке и двенадцатиперстной кишке	10 (32)	4 (20)

Примечание: \* – различия между группами №1 и №2 статистически не значимы по критерию  $\chi^2$ -квadrat.

При этом затраты на эрадикационную терапию не учитывались в исследовании, поскольку были сопоставимы во всех четырех группах.

Стоимость диагностической фиброгастроскопии по калькуляции Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (2012г.) составляла 800 руб.

Вычисление коэффициентов затратной эффективности в группах позволило получить следующие данные:

– «ИПП±ЭТ» (10 дней)  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость «омез» } 40 \text{ мг в сутки} \times 10 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС}) / 0,55 = (10,76 \times 10 + 800) / 0,55 = 1650.$

– «ИПП±ЭТ» (14 дней)  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость «омез» } 40 \text{ мг в сутки} \times 14 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС}) / 0,613 = (10,76 \times 14 + 800) / 0,613 = 1631.$

– «ИПП+В±ЭТ» (10 дней)  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость «омез» } 40 \text{ мг в сутки} \times 10 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС}) / 0,90 = ((10,76 + 45,58) \times 10 + 800) / 0,90 = 1395.$

– «ИПП+В±ЭТ» (14 дней)  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff} = (\text{стоимость «омез» } 40 \text{ мг в сутки} \times 14 \text{ дней} + \text{стоимость ФГДС}) / 0,95 = ((10,76 + 45,58) \times 14 + 800) / 0,95 = 1514.$

Итак, проиллюстрирована обоснованность следующего принципа лечения больных с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны: применение висмута трикалия дицитрата позволяет сократить сроки заживления эрозивных изменений гастродуоденальной зоны, время предоперационной подготовки больных и является экономически обоснованным.

Полученные результаты, вероятно, определяются противовоспалительным, вяжущим, обволакивающим эффектами препарата и его бактерицидным действием в отношении *H. pylori*, что отражает инструкция по применению лекарственной формы «Де-нол». Цитопротективные и пленкообразующие свойства препарата реализуются особенно эффективно

но у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку в генезе формирования эрозий гастродуоденальной зоны у них, наряду с влиянием инфекционного фактора, приема нестероидных противовоспалительных препаратов имеет значение гипоксия, обусловленная сердечной недостаточностью, атеросклеротическим поражением сосудов, кровоснабжающих верхний от-

Таблица 3  
Частота эпителизации гастродуоденальных эрозий на 10-й и 14-й день от начала лечения в зависимости от наличия или отсутствия в схеме терапии препарата висмута

Группы	«ИПП±ЭТ», абс. (%)		«ИПП+В±ЭТ», абс. (%)	
	10-й день n=31	14-й день n=31	10-й день n=20	14-й день n=20
Сроки проведения фиброгастродуоденоскопии	17 (55,0)*	19 (61,3)^	18 (90,0)*	19 (95,0)^

Примечания: \* – различия между группами «10-й день» значимы при  $\chi^2=5,443$ ,  $p=0,02$ ; ^ - различия между группами «14-й день» значимы при  $\chi^2=5,61$ ,  $p=0,018$ .

дел желудочно-кишечного тракта. Сокращение сроков эпителизации гастродуоденальных эрозий особенно значимо в отношении больных с высоким функциональным классом стенокардии, тяжелой сердечной недостаточностью, когда выполнение операции на сердце в более отдаленные сроки может отрицательно повлиять на прогноз для жизни больного, амбулаторное лечение эрозий на этапе предоперационной подготовки увеличивает сердечно-сосудистый риск для больного. Сокращение сроков пребывания в стационаре также является значимым фактором, увеличивающим доступность кардиохирургической помощи и ее фармакоэкономическую эффективность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В. Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
2. Ивашкин В.Т., Исаков В.А. Основные положения II Маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? // Рос. журн. гастроэнтеол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11. №3. – С.77-84.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – №1. – С.87-89.
4. Исаков В.А. Фармакогеномика и антихеликобактерная терапия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №1А. – С.61-68.
5. Казакова Р.В., Калягин А.Н., Рожанский А.А., Пошкайте

Таким образом, использование висмута трикалия дицитрата для лечения эрозий гастродуоденальной зоны у кардиохирургических больных клинически эффективно, что выражается в увеличении частоты их заживления, сокращении сроков проведения контрольной фиброгастродуоденоскопии с 14-го до 10-го дня у 90% больных, уменьшении в целом сроков подготовки к операции на сердце. Фармакоэкономически обосновано использование ингибиторов протонной помпы, эрадикационной терапии первой линии и висмута трикалия дицитрата у данной категории больных с проведением контрольного эндоскопического исследования на 10-й день от начала терапии.

- И.А. Оценка эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни с использованием схемы «кларитромицин – омепразол – амоксициллин» // Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 2008. – Т. 15. №1-4. – С.47-49.
6. Соколова Г.Н., Потапова В.Б., Комаров Б.Д. Прогнозирование заживления язв желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №5. – С.173.
7. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение): Методические рекомендации № 37 Департамента здравоохранения города Москвы. – М.: ЦНИИГ, 2010. – 12 с.
8. Yang K.C., Wang G.M., Chen J.H., Lee S.C. Comparison of rabeprazole – based four- and seven – day triple therapy and omeprazole – based seven – day triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer // J. Formos. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 102. №12. – P.857-862.

**Информация об авторах:** Сорокина Елена Альбертовна – к.м.н., врач, 644111, Омск, ул. Березовая, 3, тел./факс (3812) 403021, e-mail: destin2@yandex.ru; Морова Наталья Александровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, 644043, г. Омск, ул. Ленина 12; Фокин Алексей Анатольевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, тел. (351) 7316918; Сафечук Виктор Васильевич – врач-эндоскопист; Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail: v\_akhmedov@mail.ru; Мильченко Марина Валерьевна – врач; Малков Александр Владимирович – врач

© ПЕТРОВА Д.В., КОРНИЛОВА Т.А., ЦЕЙМАХ И.Я., КРАМАРЬ И.П., БЕЛЯКОВА И.И., СОСНОВА О.Л., ШОЙХЕТ Я.Н. – 2013  
УДК 616.23/25

#### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА

Дина Владимировна Петрова<sup>1</sup>, Татьяна Александровна Корнилова<sup>3</sup>, Ирина Яковлевна Цеймах<sup>3</sup>,  
Ирина Петровна Крамарь<sup>3</sup>, Инна Ивановна Белякова<sup>3</sup>, Оксана Леонидовна Соснова<sup>1</sup>,  
Яков Нахманович Шойхет<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул, гл. врач – д.м.н. проф. В.А. Елыкомов, отделение пульмонологии, зав. – Е.М. Реуцкая, <sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии факультета усовершенствования врачей им. И.И. Неймарка, зав. – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Я.Н. Шойхет, <sup>3</sup>Городская больница №5 г. Барнаула, гл. врач – к.м.н. И.А. Вильгельм, отделение пульмонологии №2, зав. – Т.А. Корнилова)

**Резюме.** Проведено ретроспективное когортное исследование 51 больного с морфологически верифицированными идиопатическими интерстициальными пневмониями: больные с обычной интерстициальной пневмонией (n=29), больные с неспецифической интерстициальной пневмонией (n=14) и больные с криптогенной организуемой пневмонией (n=8). Во всех группах оценивались результаты стандартных общеклинического и биохимического исследований, рентгенологического исследования органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, оценки функции внешнего дыхания и оксигенации крови. Выявлены следующие особенности течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от их морфологической формы. Установлено, что обычной интерстициальной пневмонией чаще болеют женщины; у них чаще определяется увеличение частоты сердечных сокращений, выслушивается двусторонняя конечно-инспираторная крепитация в легких; при оценке функции внешнего дыхания наблюдается статистически значимое снижение емкостных и скоростных показателей, по сравнению с пациентами с неспецифической интерстициальной пневмонией и криптогенной организуемой пневмонией. При неспецифической интерстициальной пневмонии реже, чем в других группах выслушиваются аускультативные феномены в легких, чаще встречается синдром артериальной гипертензии и снижение количества тромбоцитов. Для криптогенной интерстициальной пневмонии оказался характерным более старший возрастной контингент больных, фебрильные цифры температуры тела, лабораторно – более часто, чем в других группах, наблюдалось снижение общего белка сыворотки крови, рентгенологически статистически значимо чаще выявлялись очаги консолидации легочной ткани с «воздушными бронхограммами».

**Ключевые слова:** обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организуемая пневмония, клинические проявления.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA DEPENDING ON ITS MORPHOLOGICAL FORM

D.V. Petrova<sup>1</sup>, T.A. Kornilova<sup>3</sup>, I.Ya. Tseimakh<sup>3</sup>, I.P. Kramar<sup>3</sup>, I.I. Beliakova<sup>3</sup>, O.L. Sosnova<sup>1</sup>, Ya.N. Shoikhet<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>The Altai Region Clinical Hospital, Barnaul, Russia; <sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia; <sup>3</sup>The Barnaul City Hospital №5, Barnaul, Russia)

**Summary.** The retrospective cohort study of 51 patients with morphologically verified idiopathic interstitial pneumonia has been conducted. Patients were divided into 3 groups: 1) patients with usual interstitial pneumonia (n=29); 2) patients with nonspecific interstitial pneumonia (n=14) and 3) patients with cryptogenic organizing pneumonia (n=8). Standard clinical and biochemical examination, X-ray study of chest including high-resolution computerized tomography, electrocardiography, echocardiogram and pulmonary function studies have been conducted. The statistics shows that there is a prevalence of female in patients with usual interstitial pneumonia. Also usual interstitial pneumonia is more often accompanied by tachycardia, bilateral inspiratory crepitation and decreased level of vital capacity and forced vital capacity in pulmonary function tests. Nonspecific interstitial pneumonia is more often accompanied by syndrome of arterial hypertension and decreased level of platelets in peripheral blood. Auscultative pulmonary phenomenon is more infrequent in this group. Cryptogenic organizing pneumonia is characterized by more elder contingent of patients, fever, hypoproteinemia and such radiological features as signs of areas of consolidation with air bronchograms.

**Key words:** usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, clinical manifestations, morphological pattern.

Интерстициальные пневмонии – гетерогенная группа заболеваний неопухоловой природы, характеризующихся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления и/или фиброза [2,5]. На сегодняшний день реальная заболеваемость интерстициальными пневмониями остается неизвестной по причине различий в терминологии и диагностических трудностей [9]. Однако авторы во всем мире отмечают рост числа заболеваемости и смертности от идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), что, вероятно связано с увеличением информированности врачей и совершенствованием диагностических возможностей [7,11]. Тем не менее, проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ИИП остаются актуальными, так как до сих пор сохраняются противоречия в представлениях об этом заболевании.

Наиболее часто встречающимися субтипами ИИП являются идиопатический легочной фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) и криптогенная организирующаяся пневмония (КОП).

При ИЛФ, морфологической основой которого является обычная интерстициальная пневмония, отмечается преобладание среди больных лиц мужского пола [1-5], средний возраст больных по данным различных авторов колеблется от 50 до 70 лет [1-5,7]. Заболевание характеризуется постепенным началом заболевания с преобладанием бронхо-легочных жалоб [5]. Из общих симптомов отмечается астения, при прогрессировании возможны лихорадка и снижение массы тела [1-5]. У части больных могут наблюдаться артралгии, миалгии, синдром Рейно. Характерным считается изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», описываемое у 20-93% больных [1-6]. Патогномичным аускультативным феноменом при ИЛФ является конечно-инспираторная крепитация, которая встречается у 75-91% больных [1-2,4-7]. Лабораторно у 30-90% больных отмечается умеренное повышение СОЭ, у 30-80% наблюдается диспротеинемия, в основном, за счет увеличения гамма-глобулинов [2,3,5]. Характерными функциональными особенностями заболевания являются снижение легочных объемов и диффузионной способности легких, бронхиальная проходимость у большинства больных остаётся в пределах нормы [2,3]. Рентгенологически определяются ретикулярный паттерн и феномен «матового стекла» с преимущественной двусторонней базальной локализацией [2-5].

Неспецифическая интерстициальная пневмония по частоте встречаемости находится на втором месте после ИЛФ. Среди заболевших НИП преобладают женщины, средний возраст больных колеблется в пределах 40-50 лет [1,6,7,12]. В клинической картине преобладают респираторные симптомы [3,8,12]. Из общей симптоматики у 30% больных наблюдается субфебрилитет, у 50%

– слабость и снижение массы тела, у 36-40% больных – синдром «барабанных палочек» [3,5,6]. Аускультативно у 80% больных выслушивается инспираторная крепитация. Лабораторные показатели при НИП неспецифичны. Функционально у 92-100% больных наблюдаются снижение диффузионной способности легких и рестриктивные нарушения, у 42% больных регистрируются признаки умеренной бронхиальной обструкции [7]. Рентгенологически выявляются двусторонние ретикулярные изменения в нижних отделах легких и изменения по типу «матового стекла» [3,4,6,12].

Криптогенная организирующаяся пневмония чаще развивается у людей в возрасте 50-60 лет, имеет сравнительно «короткий» анамнез (2-6 мес.), мужчины и женщины болеют одинаково часто [4,5]. КОП характеризуется острым или подострым течением и выраженностью общих симптомов: лихорадка встречается у 60%, слабость и снижение массы тела – у 50% больных. Аускультативно у 75% больных выслушивается крепитация. Лабораторно у 50% заболевших выявляется лейкоцитоз, у 70-80% – повышение уровня СОЭ и С-реактивного белка [3,5]. При исследовании функции внешнего дыхания у больных с КОП регистрируются умеренные рестриктивные нарушения и выраженное снижение диффузионной способности легких, в 20% случаев наблюдается бронхиальная обструкция [3]. Типичным рентгенологическим паттерном КОП являются субплевральные очаги консолидации легочной ткани с «воздушными бронхограммами» [3,4,10].

Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от их морфологической формы.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование 51 больного в возрасте от 21 до 70 лет с диагнозом ИИП. В зависимости от гистологического паттерна выделено 3 группы: в первую группу вошло 29 больных ОИП, во вторую – 14 с НИП, третью группу составили 8 больных КОП.

Критериями включения больных был морфологически верифицированный диагноз ОИП, НИП и КОП. Критериями исключения были: возраст больных менее 18 и более 70 лет; наличие злокачественных новообразований любой локализации; нарушение функции систем и органов в терминальной стадии (сатурация кислорода крови <75%, парциального давления кислорода в артериальной крови <40 мм рт.ст.; скорость клубочковой фильтрации <20мл/мин, уровень креатина сыворотки крови >0,177 ммоль/л; декомпенсация кровообращения – III стадия хронической сердечной недостаточности).

Таблица 1

Сравнительная оценка данных о больных и результатов клинического обследования

Показатель	ОИП (n=29)	НИП (n=14)	КОП (n=8)	p1	p2	p3
Мужской пол, %	13,8	50,0	25,0	0,02	0,82	0,48
Возраст, лет (Me (Q1-Q3))	52,0 (36,0-59,0)	51,5 (49-55,5)	57,5 (55,75-60,25)	0,82	0,09	0,02
Курильщики, %	17,2	50,0	12,5	0,06	0,82	0,19
Длительность заболевания, мес (Me (Q1-Q3))	24,0 (6,0-60,0)	12,0 (6,0-33,0)	4,5 (2,5-33,0)	0,17	0,12	0,56
Острое начало заболевания, %	13,8	28,6	25,0	0,45	0,82	0,75
Сопутствующая патология, %	79,3	100,0	100,0	0,17	0,38	-
Общие симптомы:						
Температура тела, °C (Me (Q1-Q3))	36,6 (36,6-37,5)	37,0 (36,6-38,5)	38,1 (37,5-39,0)	0,44	0,02	0,11
Частота сердечных сокращений (Me (Q1-Q3))	85,0 (84,0-88,0)	78,0 (74,5-84,0)	89,0 (82,5-94,5)	0,01	0,57	0,14
Астенический синдром, %	62,1	71,4	62,5	0,79	0,69	0,96
Респираторные симптомы, %						
Одышка	96,6	100,0	75,0	0,70	0,21	0,23
Кашель	82,8	71,4	87,5	0,65	0,82	0,73
Продукция мокроты	37,9	42,9	50,0	0,92	0,14	0,90
Торакалгии	20,7	35,7	-	0,49	0,38	0,16
Двусторонняя крепитация	82,8	42,9	50,0	0,02	0,14	0,90
Двусторонние сухие хрипы	13,8	57,1	37,5	0,01	0,31	0,65

Примечания – здесь и везде: p1-различие между ОИП и НИП; p2 – различие между ОИП и КОП; p3 – различие между НИП и КОП.

Больным проведены общепринятые лабораторные исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови. В рамках стандартов обследования данной категории больных использовались инструментальные методы – ЭКГ, ЭХО-КГ, стандартное рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и диффузионной способности легких, определение оксигенации артериальной крови.

Количественные данные обрабатывались методами вариационной статистики в программе «Statistica 6.0». Численные показатели представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q1-Q3). Для определения взаимосвязи между качественными переменными использовался  $\chi^2$ -критерий, при сравнении средних значений применялся критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различия средних показателей определяли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе демографических и анамнестических данных отмечено, что среди больных с ОИП и КОП преобладают женщины, а при НИП соотношение мужчин и женщин распределилось поровну. Возрастная медиана у больных с КОП превысила аналогичные показатели у больных с ОИП и НИП и составила 57,5 лет, в то время как этот параметр у больных с ОИП был 52,0 лет, а у больных с НИП – 51,5 лет. Медиана продолжительности заболевания к моменту включения в исследование для больных с ОИП составила 24,0 месяцев, для больных с КОП – 4,5 месяца, для больных с НИП – 12,0 месяцев, хотя статистически значимых различий по этому параметру получить не удалось. У больных всех трех групп преобладало постепенное начало заболевания. Курильщики среди больных с ОИП было 17,2%, среди больных с НИП – 50,0%, среди больных с КОП – 12,5%. Сопутствующая соматическая патология регистрировалась у всех больных с НИП и КОП и у 79,3 больных с ОИП.

При оценке интоксикационного синдрома, было отмечено, что у больных с КОП статистически значимо более часто, чем у больных с ОИП наблюдается гипертермия, а у больных с ОИП – статистически значимо более часто, чем у больных с НИП – тахикардия. Астенический синдром встречался более чем у полови-

ны больных трех групп.

При поступлении 96,6% больных с ОИП, 100,0% больных с НИП и 75,0% больных с КОП предъявляли жалобы на одышку интенсивности от 0 до 4 баллов по шкале mMRC без статистически значимых различий между группами. Частота жалоб больных на кашель, продукцию мокроты и торакалгии также не имела статистически значимых различий между группами. Аускультативно у больных с ОИП статистически значимо чаще выслушивалась симметричная крепитация, а у больных с НИП – двусторонние сухие хрипы (табл. 1).

Лабораторно отмечены статистически значимые различия в количестве тромбоцитов, уровень которых у больных с НИП был статистически значимо ниже, чем у больных с КОП. Уровень лейкоцитов, гемоглобина и СОЭ не имели статистически значимых различий между группами. В биохимическом анализе крови уровень общего белка был статистически значимо ниже у больных с КОП. Уровень оксигенации артериальной крови у наблюдаемых больных не имел статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка лабораторных данных

Показатели	ОИП (n=29)	НИП (n=14)	КОП (n=8)	p1	p2	p3
Лейкоциты * 10 <sup>9</sup> (Me (Q1-Q3))	8,4 (6,6-11,1)	7,0 (5,5-9,1)	8,2 (7,6-9,3)	0,06	0,82	0,36
Тромбоциты* 10 <sup>9</sup> (Me (Q1-Q3))	258,0 (218,8-274,0)	214,0 (187,0-250,0)	265,5 (239,3-286,0)	0,17	0,24	0,05
Гемоглобин г/л (Me (Q1-Q3))	147,0 (136,0-153,0)	145,5 (134,0-160,8)	139,0 (135,0-146,3)	0,75	0,34	0,27
СОЭ мм/ч (Me (Q1-Q3))	17,0 (9,0-30,8)	10,5 (6,3-24,5)	23,5 (21,5-26,0)	0,44	0,30	0,12
Число больных с повышением СРБ >5 г/л, %	55,2	35,7	75,0	0,38	0,54	0,18
Общий белок, г/л (Me (Q1-Q3))	76,0 (70,5-80,0)	76,0 (71,5-80,5)	66,5 (65,3-68,5)	0,91	0,003	0,02
Уровень рaO <sub>2</sub> kPa мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	68,0 (63,0-73,0)	69,0 (68,0-71,5)	77,5 (71,6-81,0)	0,55	0,39	0,06

При оценке функции внешнего дыхания (ФВД) емкостные и скоростные показатели были статистически значимо ниже у больных с ОИП, чем у больных с НИП и КОП. При исследовании диффузионной способности легких статистически значимых различий между группами обнаружить не удалось, вероятно, в виду малого количества наблюдений (табл. 3).

Размеры правых отделов сердца и уровень среднего давления в лёгочной артерии, измеряемые посредством ЭХО-КГ, не имели статистически значимых различий среди больных трех групп (табл. 3).

При анализе рентгенологической картины ретикулярные изменения легочного рисунка встречались чаще у больных ОИП и НИП, но без статистически значимых различий между группами. У больных с ОИП и НИП

Таблица 3 больных с НИП, хотя для НИП, в отличие от ОИП, не установлено взаимосвязи с табакокурением [4-6].

Показатели ФВД и ЭХО-КГ						
Показатели	ОИП (n=29)	НИП (n=14)	КОП (n=8)	p1	p2	p3
FVC % pred (Me (Q1-Q3))	69,0 (48,8-79,0)	85,0 (82,0-100,0)	81,0 (77,8-87,5)	<0,0001	0,02	0,38
FEV1 % pred (Me (Q1-Q3))	66,5 (54,0-78,0)	82,5 (71,0-95,0)	88,5 (74,5-98,3)	0,01	0,02	0,61
TLC*% pred (Me (Q1-Q3))	82,0 (73,5-91,5)	103,5 (99,3-113,8)	89,5 (82,8-108,3)	<0,0001	0,23	0,24
DLCO** % pred (Me (Q1-Q3))	49,5 (39,3-64,3)	63,0 (44,0-71,0)	62,0 (56,0-68,0)	>0,06	>0,06	>0,06
Увеличение ПЖ***,%	53,3	70,0	75,0	0,67	0,88	0,63
Среднее давление в ЛА мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	20,0 (18,0-23,0)	19,0 (18,0-21,8)	20,0 (18,0-23,5)	0,95	0,86	0,93

Примечания: \* - для ОИП n=22, НИП n=12 и КОП n=6, \*\* - для ОИП n=6, НИП n=7 и КОП n=3, \*\*\* - для ОИП n=15, НИП n=10 и КОП n=4.

рентгенологические изменения носили больше диффузный характер, а у больных с КОП – чаще локализовались в базальных отделах легких. Частота вовлечения плевры в патологический процесс у больных трех групп колебалась от 12,5% у больных с КОП до 28,6% у больных с НИП и не имела статистически значимых различий между группами.

Аналогичные данные, что среди наблюдаемых больных с ОИП курильщики составили лишь 11,0%, приводит М.И. Илькович (2011).

Респираторные симптомы в нашем исследовании встречались более чем у 3/4 больных всех групп. Из общей симптоматики астенический синдром встречался более чем у половины больных трех групп, гипертермия чаще наблюдалась у больных с КОП, тахикардия – у больных с ОИП.

Таблица 4

## Сравнительная оценка рентгенологической картины

Признак (%)	ОИП (n=29)	НИП (n=14)	КОП (n=8)	p1	p2	p3
Обзорная рентгенография органов грудной клетки						
Ретикулярные изменения	58,6	57,1	37,5	0,81	0,50	0,65
Признаки бронхоэктазов	-	-	25,0	-	0,06	0,23
Изменения по всем полям	58,6	64,3	37,5	0,98	0,50	0,44
Изменения в базальных отделах	41,4	35,7	62,5	0,98	0,50	0,44
Неструктурность легочных корней	72,4	64,3	87,5	0,85	0,68	0,49
Плевральные изменения	24,1	28,6	12,5	0,95	0,82	0,73
Смещение диафрагмы вверх	10,3	7,1	-	0,82	0,83	0,77
Внутригрудная лимфаденопатия	6,9	7,1	-	0,54	0,90	0,77
МСКТ органов грудной клетки (для ОИП n=23, НИП n=12 и КОП n=7)						
«Матовое стекло»	56,5	63,6	28,6	0,79	0,39	0,43
«Сотовое легкое»	43,5	18,2	28,6	0,22	0,79	0,97
Субплевральные затенения	17,4	36,4	28,6	0,52	0,91	0,76
Очаги консолидации с «воздушными бронхограммами»	8,70	36,4	85,7	0,17	0,0003	0,08
Тракционные бронхоэктазы	8,7	-	28,6	0,77	0,47	0,23
Плевральный выпот	4,3	-	-	0,73	0,52	-
Внутригрудная лимфаденопатия	39,1	54,5	-	0,79	0,13	0,08

При проведении МСКТ легких изменения по типу «матового стекла» более чем в 2 раза чаще наблюдались у больных с ОИП и НИП, чем у больных с КОП, но без статистически значимых различий между группами, что обусловлено по всей вероятности малым числом наблюдений. С другой стороны при КОП статистически значимо чаще, чем при ОИП и НИП, наблюдались плотные очаги консолидации легочной ткани с «воздушными бронхограммами». Более частое выявление тракционных бронхоэктазов у больных с КОП подтверждалось и результатами МСКТ. Внутригрудная лимфаденопатия, которая при проведении обзорной рентгенографии выявлялась максимум в 6,9% случаев у больных с ОИП и в 7,1% случаев у больных с НИП, при проведении МСКТ выявлялась уже у 39,1% больных с ОИП и 54,5% больных с НИП. У больных с КОП на МСКТ увеличения внутригрудных лимфоузлов не визуализировалось (табл. 4).

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают эпидемиологические данные о распространенности различных субтипов ИИП: так, из 51 больного с морфологически установленным диагнозом ИИП у 56,9% верифицирована ОИП, у 27,4% – НИП и у 15,7% – КОП. Однако в нашем исследовании частота встречаемости ОИП у женщин существенно превышала таковую у мужчин, а возраст больных был статистически значимо выше у больных с КОП, а не с ОИП, что отличается от данных международного консенсуса [5].

При анализе анамнестических данных также получены результаты, отличные от установленных международным консенсусом. Так, больные с НИП имели более короткий анамнез, чем больные с ОИП и КОП; у больных всех трех групп преобладало постепенное начало заболевания; факт табакокурения чаще встречался у

больных с КОП, тахикардия – у больных с ОИП. Аускультативно у больных с ОИП статистически значимо чаще, чем у больных других групп выслушивалась двусторонняя инспираторная крепитация, что подтверждается данными литературы [3,5,7]. При анализе лабораторных данных в нашем исследовании у больных с КОП зарегистрированы более низкие значения уровня общего белка крови, что может свидетельствовать о более выраженном клиническом течении заболевания.

Показатели ФВД в нашем исследовании были статистически значимо ниже у больных ОИП, у которых выявлялись рестриктивные и умеренные обструктивные нарушения, хотя по литературным данным обструкция является более характерной для НИП, а при ОИП бронхиальная проходимость у большинства больных остается в пределах нормы [2,3,7].

Рентгенологические изменения у больных с ОИП и НИП соответствовали литературным данным с тем лишь исключением, что обнаруживаемые ретикулярный паттерн и феномен «матового стекла» локализовались диффузно, а не преимущественно бибазиллярно, как это описывается большинством авторов [2-6,12].

Таким образом, в области этиологии, патогенеза, особенностей клинического течения ИИП остается много нерешенных вопросов. Учитывая наблюдающийся в последнее время рост заболеваемости и смертности от ИИП, эти проблемы требуют более пристального изучения, что, несомненно, будет способствовать разработке новых, более эффективных, чем существующие на сегодняшний день, подходов к лечению данной категории больных.

Выявлены следующие особенности клинического течения идиопатических интерстициальных пневмоний в зависимости от их морфологической формы. Установлено, что ОИП чаще болеют женщины; у них чаще определяется увеличение частоты сердечных сокращений, при аускультации легких у них более часто выслушивается двусторонняя конечно-инспираторная крепитация. При оценке ФВД наблюдается статистически значимое снижение емкостных и скоростных

показателей, по сравнению с больными с НИП и КОП. При НИП реже, чем в других группах выслушивались аускультативные феномены в легких, чаще встречался синдром артериальной гипертензии, наблюдалось снижение количества тромбоцитов. Для КОП оказался характерным более старший возрастной контингент боль-

ных, нежели чем при НИП и ОИП, фебрильные цифры температуры тела, лабораторно – более часто, чем в других группах наблюдалось снижение общего белка сыворотки крови, рентгенологически статистически значимо чаще выявлялись очаги консолидации легочной ткани с «воздушными бронхограммами».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2007. – 432 с.
2. Интерстициальные заболевания легких: Рук-во для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нормедиздат, 2005. – 560 с.
3. Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. – В 2 т.: Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
4. American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. №2. – P.646-664.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P.277-304.
6. Corte T.J., Coopley S.J., Desai S.R., et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia // ERJ – 2012. – Vol. 39. №3. – P.661-668.

7. Cottin V., Cordier J-F. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? // European Respiratory Journal – 2012. – Vol. 140. №3. – P.519-521.

8. Daniil Z.D., Gilchrist F.C., Nicholson A.G., et al. A histological form of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis // Am J Respir Crit Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P.899-905.

9. Fishman A.P. Fishmans Pulmonary Diseases and Disorders // McGraw-Hill Professional - 3rd edition, 2002. – 1174 p.

10. Frogner R., Cottin V., Cordier J-F. Women and interstitial lung diseases // Eur Respir Mon. – 2003. – Vol. 25. – P.167-189.

11. Gribbin J., Hubbard R.B., Jeune I., et al. Incidence and mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis in UK // Thorax. – 2006. – Vol. 61 – P.980-985.

12. Travis W.D., Hunninghake G., King T.E. Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 177. №12. – P.1338-1347.

**Информация об авторах:** Петрова Дина Владимировна – к.м.н., врач-пульмонолог, 656060, г. Барнаул, ул. Вольная, 16, тел. (3852) 494009, e-mail: dinapetrova05@mail.ru; Шойхет Яков Нахманович – чл.-корр. РАМН, д.м.н., заведующий кафедрой, 656038, г. Барнаул, ул. Ленина 40, тел. (3852) 685023, e-mail: starok100@mail.ru; Корнилова Татьяна Александровна – заведующая отделением, 656020, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75, тел. (3852) 301029, e-mail: gb5\_barnaul@mail.ru; Цеймах Ирина Яковлевна – к.м.н., врач-пульмонолог; Крамарь Ирина Петровна – врач-пульмонолог; Белякова Инна Ивановна – врач-пульмонолог; Соснова Оксана Леонидовна - врач-пульмонолог, e-mail: hospital@hospital.e4u.ru.

©МАТЮНОВА А.Е., БРЕГЕЛЬ Л.В. – 2013  
УДК: 616.72-002-036.12-053.2/.67-079-08:575.113.1

### ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ ИНВАЛИДИЗИРУЮЩИХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

Алла Егоровна Матюнова<sup>1</sup>, Людмила Владимировна Брегель<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак;

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

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение влияния особенностей суставного синдрома на прогрессирование деструкции суставов у 141 ребёнка с ювенильным артритом через год от начала заболевания. Наибольший риск прогрессирования деструкции выявлен у детей с поражением шейного отдела (OR=8,75, p=0,03), задержкой роста (OR=8,75, p=0,03), полиартритическим дебютом заболевания (OR=7,45, p<0,001), поражением тазобедренных суставов (OR=7,2, p=0,03), симметричном артрите (OR=4,43, p=0,02) в сравнении с осевым поражением суставов, мышечной гипотрофией (OR=4,12, p=0,03), распространением суставного синдрома (OR=3,27, p=0,001).

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, деструкция суставов.

### INFLUENCE OF FEATURES OF ARTICULAR SYNDROME ON THE DISABLING OUTCOMES IN CHILDREN WITH JUVENAL ARTHRITIS

A.E. Matyunova<sup>1</sup>, L.V. Bregel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Regional Children's Hospital; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The aim of our study was to investigate the effect of the articular syndrome clinical features on the progression of joint damage in 141 children with juvenile arthritis within an year of onset. We found the greatest risk of the joints erosions progression in children with lesions of the cervical spine (OR=8,75, p=0,03), growth retardation (OR=8,75, p=0,03), beginning of the disease with onset of polyarthritis (OR=7,45, p<0,001), hip lesion (OR=7,2, p=0,03), symmetrical arthritis versus axial asymmetrical joint involvement (OR=4,43, p=0,02), the development of muscular hypotrophy (OR=4,12, p=0,03), spread of articular lesions (OR=3,27, p=0,001).

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, joint destruction.

Ювенильные идиопатические артриты (ЮИА) относятся к инвалидизирующим болезням, значительно ухудшающим качество жизни ребенка вследствие прогрессирующей деструкции суставов, и проявляются у ряда больных выраженными внесуставными расстройствами, или угрожают слепотой из-за тяжелого пораже-

ния глаз [1,2].

Цель исследования – оценить взаимосвязь особенностей суставного синдрома при ювенильном артрите с болевым синдромом, функциональной недостаточностью и рентгенологическими признаками суставных эрозий.

## Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов наблюдения 141 больного возраста 0-16 лет в кардиоревматологическом отделении областной детской клинической больницы. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.). Согласие участников исследования было получено при заполнении родителями или законными представителями больных, а также самими детьми старше 15 лет бланка «Информированное добровольное согласие», используемого в клинике и одобрения локального этического комитета ГБУЗ Иркутская областная детская клиническая больница (протокол № 3 от 17.02.2008).

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале боли от 0 до 100 баллов (адаптированная детская шкала). Оценка болевого синдрома у детей до 7 лет производилась родителями, старше 7 лет – по оценке самого ребенка. Явления функциональной недостаточности оценивались по анкете опроса CHAQ аналогичным образом – у больных до 7 лет производилось анкетирование родителей, старше 7 лет на вопросы анкеты отвечал сам больной [3,4,6]. Стадии рентгенологических изменений при ЮИА оценивались по модифицированной шкале Штейнброекера. На основании данной шкалы и градации повреждений сустава оценивался «индекс повреждения» – Dijkstra damage (DD) score (общий счет 0-3) методом сложения показателей – сужение суставной щели (0-1), костных кист (0-1), эрозий (0-1) [5,7].

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась общепринятыми методами статистики при помощи программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm$ m). Статистическое сравнение признаков проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. С целью определения коэффициента отношения частоты изучаемого исхода использовался анализ таблиц сопряженности  $\chi^2$  с определением относительного риска (OR). Для всех видов анализа различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность болезни у 141 больного с ЮИА к моменту регистрации в период 2007-2012 гг. составляла  $171 \pm 83$  дня. Суставной синдром обычно начинался в дебюте с олиго- или полиартритического поражения суставов, утренней скованности, увеличения сустава в объеме, местной гипертермии, ограничения функции сустава. Почти все больные жаловались на боль в суставах продолжительного, ноющего характера, преимущественно в ночные, утренние часы. Она усиливалась при длительной физической нагрузке и часто имела метеозависимый характер. Среди всех больных с ЮИА 1,4% (2 из 141) не предъявляли жалобы на боль в суставах. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ от 0 до 30 мм выявлена у 4 (2,8%) больных, но большинство больных отмечали сопровождающую воспалением боль как выраженную и значительно выраженную – от 30 до 70 мм у 67 (47,5%), более 70 мм – у 68 (48,2%).

Явления функциональной недостаточности различной степени встречались у 124 (81,9%) больных. Отсутствие функциональных нарушений отмечено у 2 (1,4%). Оценка от 0 до единицы по анкете CHAQ зарегистрирована у 41 (29,1%) больного. Нарушения функциональных возможностей от 1 до 2 степени наблюдалась у 81 (57,4%), значительные – более 2 баллов – функциональные расстройства у 17 (18,1%) детей. Таким образом, подавляющее большинство больных 122 (86,5%) имеют ограничения от 1 до 2 баллов по оценке CHAQ.

Рентгенологические изменения различной степени тяжести обнаружены у 135 из 141 детей (95,8%), не было рентгенологических изменений у 6 (4,2%). Изменения, характерные для I стадии (0-1 балл) – остеопороз, преимущественно эпифизарный – выявлены у 34 (24,1%) больных, II стадии – сужение суставной щели (1-2 балла), единичные эрозии – у 45 (31,9%), III стадии – сужение суставной щели и костные эрозии (3 балла) – у 56 (39,7%). Всего у 101 (71,6%) из 141 детей выявлены рентгенологические изменения II и III степени.

Анализ взаимосвязи числа болезненных суставов в дебюте заболевания проводился сравнением двух вариантов суставного синдрома: олигоартрит (вовлечение в воспалительный процесс <5 суставов) и полиартрит (вовлечение более >5 суставов). Дебют ЮИА с вовлечением в воспалительный процесс одновременно >5 суставов сопровождался более значимыми изменениями исследуемых критериев в сравнении с олигоартритом. Явления функциональной недостаточности при полиартикулярном поражении выражены почти в 1,5 раза больше, чем при олигоартикулярном (CHAQ  $1,8 \pm 0,7/1,2 \pm 0,6$  баллов соответственно), ( $Z=2,3$ ,  $U=1735$ ;  $p=0,01$ ), а рентгенологические повреждения – почти в 2 раза (DD score  $1,8 \pm 0,7/0,9 \pm 0,7$ ), ( $Z=1,94$ ,  $U=86,5$ ;  $p=0,04$ ). Однако различия болевого синдрома при полиартикулярном поражении (ВАШ  $83,3 \pm 16,5$  мм) в сравнении с олигоартикулярным ( $37,2 \pm 18,5$  мм) не значимы ( $Z=0,91$ ,  $U=485$ ;  $p=0,33$ ). Среди 35 детей с полиартикулярным поражением суставов в начале заболевания у 24 (68,5%) обнаружены рентгенологические признаки эрозий различной тяжести после года наблюдения. Среди 106 детей с олигоартикулярным поражением суставов в дебюте, эрозии впоследствии выявлены у 24 (22,6%). Риск развития эрозий при полиартритическом дебюте был в выше, чем при олигоартритическом ( $OR=7,45$ ,  $\chi^2=22,7$ ;  $p < 0,001$ ).

Помимо числа вовлеченных суставов в дебюте, на частоту деформирующих осложнений влияет увеличение числа пораженных суставов в дальнейшем. Если дополнительно поражаются новые суставы в процессе заболевания, то проявления функциональных нарушений возрастают почти в 1,5 раза (CHAQ  $1,3 \pm 0,5/1,1 \pm 0,6$  баллов,  $Z=2,1$ ,  $U=1787$ ;  $p=0,01$ ), как и рентгенологические эрозии (DD score  $1,1 \pm 0,6/0,6 \pm 0,3$ ,  $Z=2,1$ ,  $U=78,0$ ;  $p=0,01$ ), но различия в болевом синдроме также не значимы (ВАШ  $72,5 \pm 27,4$  мм, в сравнении с детьми с ограниченным артритом –  $37,7 \pm 19,8$  мм,  $Z=1,4$ ,  $U=446$ ;  $p=0,1$ ). Среди 60 детей с ограниченным артритом, когда число вовлеченных суставов в дебюте и позже было одинаково, эрозии находили у 27 (45%) больных, а среди больных с распространением суставного синдрома – у 59 из 81 (72,8%). Риск эрозий при распространении артрита выше в сравнении с ограниченным артритом ( $OR=3,27$ ,  $\chi^2=10,8$ ;  $p=0,001$ ).

Значимые различия по развитию осложнений установлены при сравнении симметричного и осевого (одностороннего) поражения суставов. Одностороннее поражение суставов наблюдалось у 119 больных, и среди них эрозии отмечены у 70 (58,8%). При симметричном характере артрита (22 ребенка) эрозии выявлены у 19 (86,3%). Риск развития рентгенологических признаков эрозий при симметричном артрите выше ( $OR=4,43$ ,  $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,02$ ), в сравнении с осевым поражением суставов. Степень функциональной недостаточности при симметричном артрите выше, чем при одностороннем поражении в 1,5 раза (CHAQ  $1,7 \pm 0,6/1,2 \pm 0,6$  баллов,  $Z=1,65$ ,  $U=1902$ ;  $p=0,006$ ), рентгенологические признаки суставных повреждений – в 2 раза (DD score  $1,4 \pm 0,9/0,8 \pm 0,7$ ,  $Z=0,97$ ,  $U=127$ ;  $p=0,04$ ), болевого синдром при симметричном артрите проявляется сильнее, чем при одностороннем поражении, но различия не значимы (ВАШ  $95,1 \pm 4,5/48,7 \pm 25,1$  мм,  $Z=0,51$ ,  $U=517$ ;  $p=0,6$ ).

При анализе изменений периартикулярных тканей установлено, что признаки местной мышечной гипотрофии относятся к значимым факторам риска

развития осложнений. Появление местной мышечной гипотрофии чаще сопровождалось повышением индекса функциональной недостаточности (СНАQ  $1,7 \pm 0,5/1,2 \pm 0,6$  баллов соответственно,  $Z=1,35$ ,  $U=1970$ ;  $p=0,01$ ), рентгенологических признаков деструкции (DD score  $1,6 \pm 0,8/0,8 \pm 0,7$ ,  $Z=1,11$ ,  $U=121$ ;  $p=0,01$ ). Значимых различий индекса боли не выявлено (ВАШ  $90,0 \pm 5,5$  мм в сравнении с больными без данного признака –  $50,4 \pm 7,9$  мм,  $Z=0,51$ ,  $U=517$ ;  $p=0,2$ ). Среди 20 детей с проявлениями местной мышечной гипотрофии эрозии суставов встречались у 17 (85%), а среди остальных больных (121) без данного признака, эрозии встречались у 70 (57,8%). Риск деструкции суставов у детей с местной мышечной гипотрофией выше ( $OR=4,12$ ,  $\chi^2=4,2$ ;  $p=0,03$ ), чем среди остальных.

Вовлечение в воспалительный процесс тазобедренных суставов показало значимые различия по риску повышения индекса функциональных нарушений (СНАQ  $1,6 \pm 0,6/1,1 \pm 0,6$  баллов,  $Z=1,62$ ,  $U=1908$ ;  $p=0,02$ ) и рентгенологических признаков суставных эрозий (DD score  $1,92 \pm 0,82/0,70 \pm 0,73$ ,  $Z=3,9$ ,  $U=4,0$ ;  $p<0,0001$ ) в сравнении с больными без поражения тазобедренных суставов. Индекс боли значимых различий не выявил (ВАШ  $87,0 \pm 12,7$  мм в сравнении с больными без данного признака –  $46,9 \pm 13,5$  мм,  $Z=0,7$ ,  $U=501$ ;  $p=0,11$ ). Относительный риск развития эрозий у детей с поражением тазобедренных суставов – 24 эрозии у 27 (88,9%) – увеличен ( $OR=7,2$ ,  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,03$ ) по сравнению с остальными 62 из 114 (54,4%) больными.

Вовлечение в воспалительный процесс суставов шейного отдела позвоночника показало значимые различия по уровню боли (ВАШ  $92,8 \pm 7,8/48,8 \pm 13,5$  мм,  $Z=0,67$ ,  $U=504$ ;  $p=0,05$ ), функциональных нарушений (СНАQ  $1,9 \pm 0,4/1,2 \pm 0,61$  баллов,  $Z=1,04$ ,  $U=20397$ ;  $p=0,01$ ) и рентгенологических эрозий (DD score  $2,3 \pm 0,7/0,8 \pm 0,7$ ,

$Z=0,39$ ,  $U=4,0$ ;  $p<0,0001$ ) по сравнению с остальными больными. Риск развития эрозий у детей с поражением суставов шейного отдела позвоночника – 12 (92,3%) детей с эрозиями из 13 увеличен ( $OR=8,75$ ,  $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,03$ ) в сравнении с остальными больными без данного признака – 74 (57,8%) из 128.

При исследовании больных у 13 выявлена задержка роста. Среди лиц с данным признаком чаще встречались эрозии (DD score  $2,5 \pm 0,5/0,8 \pm 0,5$ ,  $Z=0,09$ ,  $U=4,0$ ;  $p<0,0001$ ), но проявления болевого синдрома (ВАШ  $95,3 \pm 2,6/50,4 \pm 14,6$  мм,  $Z=0,45$ ,  $U=522$ ;  $p=0,1$ ) и проявления ФН (СНАQ  $1,9 \pm 0,5/1,2 \pm 0,6$  баллов,  $Z=0,6$ ,  $U=2140$ ;  $p=0,1$ ) значимых различий не имели. Рентгенологические эрозии выявлены у 12 больных из 13 (92,3%) с задержкой роста в сравнении с остальными больными – 74 из 128 (57,8%). Относительный риск  $OR=8,75$  ( $\chi^2=4,5$ ;  $p=0,03$ ) указывает на высокий риск формирования рентгенологических эрозий у детей с задержкой роста.

Корреляционный анализ таких признаков, как продолжительная утренняя скованность, объемный выпот в пораженный сустав не выявил четкой корреляционной связи с развитием контрактур, функциональной недостаточности и рентгенологических эрозий.

Таким образом, наибольший риск эрозий выявлен у детей с поражением шейного отдела ( $OR=8,75$ ), задержкой роста ( $OR=8,75$ ). На высокий риск формирования эрозий указывает полиартритический дебют заболевания ( $OR=7,45$ ), поражение тазобедренных суставов ( $OR=7,2$ ). Риск развития рентгенологических признаков эрозий выше при симметричном артрите ( $OR=4,43$ ) в сравнении с осевым поражением суставов. Значимо увеличивает риск формирования эрозий развитие мышечной гипотрофии ( $OR=4,12$ ), распространение суставного синдрома с вовлечением других суставов в сравнении с ограниченным артритом ( $OR=3,27$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А.Баранова. – М.: ВЕДИ, 2007. – 308 с.
2. Детская ревматология: Рук-во для врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
3. Bekkering W.P., ten Cate R., van Rossum M.A. A comparison of the measurement properties of the Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale with the childhood health assessment questionnaire in daily practice // Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 26. – P.1903-1907.

4. Howe S., Levinson J., Shear E.S. Development of a disability measurement tool for juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P.873-880.

5. Oen K., Reed M., Malleson P. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P.832-840.

6. Tennant A., Kearns S., Turner F. Measuring the function of children with juvenile arthritis // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P.1274-1278.

7. Van Rossum M.A., Boers M., Zwinderman A.H. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P.2865-2872.

**Информация об авторах:** Брегель Людмила Владимировна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664049, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра педиатрии, e-mail: bregel@mais.baikal.ru; Матюнова Алла Егоровна – врач-ревматолог, 664042, Иркутск, б-р Гагарина 4, ГБУЗ ИГОДКБ, тел. (3952)241930, e-mail: MatyunovaAE@yandex.ru.

© СУХОВСКИЙ В.С., ТЕТЕНЕВ Ф.Ф., СУХОВСКАЯ В.В. – 2013  
УДК: 616.23-002-073.756.8+612.21

## ВЛИЯНИЕ ДЫМА ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ НА БИОМЕХАНИКУ ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Валерий Сергеевич Суховский<sup>1</sup>, Фёдор Фёдорович Тетенев<sup>2</sup>, Владислава Валерьевна Суховская<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профпатологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Флоренсов; <sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ф.Ф. Тетенев)

**Резюме.** Методом бодиплетизмографии в периоды различной интенсивности лесных пожаров (2001-2004 гг.) были обследованы 88 здоровых лиц и 25 больных с эндогенной бронхиальной астмой. Установлено, что дым лесных пожаров может вызывать у здоровых лиц изменение биомеханики дыхания, аналогичное употреблению 10 и более сигарет в сутки. У 57,7±0,01% населения может возникнуть экологически обусловленное сезонное заболевание – дымовой эквивалент бронхиальной астмы с нарушением ВФЛ по экстенсивному типу, главным признаком которого является гиперинфляция легких.

**Ключевые слова:** дым лесных пожаров, гиперинфляция легких, дымовой эквивалент бронхиальной астмы, курение сигарет, нарушение вентиляционной функции легких, экстенсивный тип.

## HAVE EFFECT SMOKE FIRE FOREST OVER BIOMECHANICS RESPIRATION WITH HEALTHY PERSON

V.S. Suchowsky<sup>1</sup>, F.F. Tetenev<sup>2</sup>, V.V. Suchowskaja<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Russia)

**Summary.** Body-Test method was inspection 88 healthy persons and 25 patients with endogen asthma bronchial in difference period of smoke of forest burning expressed during 2001-2004 years. Smoke of forest burning promotes disturbance biomechanics of breathing cause healthy person identity more 10 cigarettes in day. At 57,7% persons appear in this season ecological disease – smoke equivalent asthma bronchial with disturbance ventilation lungs function by extensive type which main sign is lungs hyperinflation.

**Key words:** smoke of forest burning, hyperinflation of lungs, smoke equivalent asthma bronchial, smoke of cigarettes, disturbance ventilation lungs function, extensive type.

Актуальность проблемы обусловлена увеличением заболеваемости населения, проживающего в Восточно-Сибирском регионе, характеризующимся тяжелыми климатическими условиями в сезоны интенсивных лесных пожаров, недостаточной изученностью воздействия дыма лесных пожаров (ДЛП) на состояние здоровья людей и биомеханику дыхания [2,3].

Целью исследования являлось выявление особенностей нарушения биомеханики дыхания (БД) и их клинических проявлений у здоровых лиц при сезонном воздействии различной интенсивности ДЛП на протяжении 4-х летнего периода (2001-2004 гг.).

Для достижения поставленной цели нами был проведен сравнительный многофакторный анализ динамики параметров БД у практически здоровых лиц, а также пациентов, обратившихся в городскую поликлинику №6 г. Иркутска по поводу ухудшения самочувствия, в различные периоды задымленности ДЛП (по данным МЧС) на протяжении 2001-2004 гг.

### Материалы и методы

Всего клинично-функциональное обследование прошли 113 пациентов (муж. – 56, жен. – 57) в возрасте от 18 до 70 лет. Из них в период максимальной интенсивности лесных пожаров (2001-2003 гг.) – 77 пациентов (муж. – 36, жен. – 41), а также 36 пациентов (муж. – 15, жен. – 11) в период отсутствия лесных пожаров (2004 г.). Из них 10 пациентов (муж. – 5, жен. – 5) были обследованы в динамике как в сезон максимальной интенсивности лесных пожаров (2003 г.), так и в их отсутствие.

Все обратившиеся за медицинской помощью пациенты связывали ухудшение своего самочувствия с непосредственным воздействием ДЛП [10]. В соответствии с целями и задачами исследования обследуемые были разбиты на 6 клинических групп:

1). В первую контрольную группу (КГ-1) были включены 22 никогда не куривших практически здоровых добровольцев, обследованных в различной интенсивности сезоны лесных пожаров (муж. – 11, жен. – 11). Данная клиническая группа служила «здоровой» группой сравнения в период повышенной задымленности ДЛП.

2). Клиническая группа «дымовой эквивалент бронхиальной астмы» (ДЭБА), была составлена из 30 пациентов (муж. – 14, жен. – 16), впервые обратившихся за медицинской помощью в сезоны воздействия ДЛП по поводу заболевания, проявляющегося ночными респираторными эпизодами и нарушениями психовегетативного (астенического) характера, снижением трудоспособности. Большинство пациентов данной группы имели избыточный вес (индекс массы тела превышал 30). В ходе функционального обследования у всех пациентов данной группы были выявлены определенные нарушения вентиляционной функции легких (ВФЛ), которые первоначально участковыми врачами интерпретировались как доказательные признаки впервые выявленной инфекционно-аллергической бронхиальной астмы [7].

3). Клиническая группа «инфекционно-аллергическая бронхиальная астма» (ИАБА) состояла из 25 пациентов (муж. – 11, жен. – 14), в нее были включены пациенты, проходившие обследование в сезон воздействия ДЛП, с установленным ранее в специализированном стационаре (в соответствии с существующими стандартами) диагнозом эндогенной бронхиальной астмы [11].

4). Вторая контрольная группа (КГ-2) была составлена из 20 добровольцев (муж. – 10, жен. – 10), в которую вошли практически здоровые некурящие лица (в соответствии с существующими стандартами), обследованные в период отсутствия действия ДЛП (2004 г.).

5). «Здоровые» курильщики (ЗК) были выделены в отдельную клиническую группу сравнения, составленную из 16 добровольцев (муж. – 10, жен. – 6), употреблявших табачные изделия на протяжении  $7,1 \pm 2,8$  лет в количестве  $21,3 \pm 10,6$  шт. в сутки, не предъявлявших каких-либо существенных жалоб респираторного характера и считавших себя практически здоровыми [9].

6). Дополнительная контрольная группа (ДКГ) включала в себя 10 повторно обследованных пациентов (муж. – 5, жен. – 5), входивших в группу ДЭБА в сезон воздействия ДЛП, которых впоследствии удалось обследовать в период отсутствия задымленности с целью динамического наблюдения и сравнения.

Всем обследуемым помимо общего клинического обследования в специализированных отделениях ОКБ №1 г. Иркутска проводилась бодиплетизмография (BODY-TEST) в стандартных условиях основного обмена в режиме ВTPS на диагностическом дыхательном комплексе фирмы «Erich Jaeger» (Германия) в лаборатории клинической физиологии дыхания ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН г. Иркутска [6]. Выборочно ставилась гидрофильная проба Мак-Клюра-Олдрича по общепринятой методике [12].

При анализе полученных результатов использовались современные статистические методы, включая углубленный и персональный анализ, метод контрольных групп, тест Фишера-Стьюдента с определением существенности различий по t-критерию (различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ); математическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office для Excel Windows Professional 2000, Statistic 6,0 [4]. Оценка состояния задымленности ДЛП местности оценивалась по соответствующим отчетам регионального МЧС с применением критерия – «дальность видимости атмосферной». Полученные данные репрезентативны.

### Результаты и обсуждение

Сравнение соответствующих параметров БД в КГ-1 и КГ-2 у практически здоровых лиц в период задымленности ДЛП, а также ее отсутствия показывает, что в сезон повышенной задымленности ДЛП происходит значимое увеличение воздухонаполненности легких

(RV/TLC = 146,5±4%; 116±4%, соответственно) при незначительном повышении эффективного бронхиального сопротивления (Raw tot eff = 0,37±0,01 и 0,22±0,02 кПа·л/сек., соответственно) и незначительном снижении бронхиальной проходимости (FEV<sub>1</sub> 75±5% и 95±5%, соответственно).

Данное обстоятельство дает основание полагать, что увеличение воздухонаполненности легких, очевидно, происходит за счет тканевой реакции, обуславливающей изменения механических свойств со снижением уровня деформации легочной ткани [5]. Клинические проявления у состава КГ-1 ограничивались незначительной выраженностью психовегетативного синдрома с преобладанием астенических явлений.

Аналогичная динамика сравниваемых показателей БД наблюдалась в КГ-1 и ЗК (RV/TLC = 146,5±4% и 136,5±3,5%, и Raw tot eff = 0,37±0,01 0,36±0,01 кПа л/сек. соответственно). Что дает основание считать, что ДЛП может вызывать у практически здоровых никогда не куривших лиц нарушение БД адекватное употреблению более 10 табачных изделий в 1 сутки.

Анализ обращаемости и заболеваемости населения, проживающего в районе обслуживания городской поликлиники № 6 (менее загрязненная атмосферная зона г. Иркутска), показал, что в сезон лесных пожаров у

тивный кашель, в течение суток спонтанно возникали самостоятельно купируемые эпизоды гипервентиляции (ощущения нехватки воздуха) включая ночное время, а также усиливались явления востановочного бронхоспазма (преимущественно среди лиц физического труда). Среди данной группы пациентов наблюдались более существенные отклонения психовегетативного статуса и положительная гидрофильная проба Мак-Клюра-Олдрича (время рассасывания менее 40 мин.).

Как видно из приведенной таблицы 1 параметры БД в обеих сравниваемых группах ДЭБА и ИАБА также различались. В группе ДЭБА была увеличена воздухонаполненность легких (RV/TLC = 174,4±5,6% и 229,2±4%, соответственно), однако общее эффективное бронхиальное сопротивление оставалось в пределах нормальных значений (Raw tot eff = 0,28±0,03 кПа·л/сек и 0,71±0,02 кПа·л/сек. соответственно), бронхиальная проходимость снижалась также менее существенно (FEV<sub>1</sub>=71±3% и 50±5%, соответственно). Становится очевидным, что в группе ДЭБА повышение воздушности легких непосредственно не связано со снижением бронхиальной проходимости, как это наблюдается в сравниваемой группе ИАБА, и, следовательно, зависит от ряда других причин, приводящих к изменению механических свойств легочной ткани [8].

Таблица 1

Сравнительный анализ исходных данных БД в клинических группах сравнения

№	Показатели, отражающие функциональное состояние респираторных структур (воздухонаполненность)					Показатели, отражающие функциональное состояние дыхательных путей										Δ PAO	Паттерн дыхания		
	ITGV	RV	VC	TLC	RV/TLC	Бронхиальное сопротивление			Бронхиальная проходимость								Δ PAO	Vt	f
						Raw in eff	Raw ex eff	Raw tot eff	PEF	FEV1	MEF 75	MEF 50	MEF 25	TT	FVC				
%	%	%	%	%	кПа л /сек.	кПа л /сек.	кПа л /сек.	%	%	%	%	%	%	%	мл	л	п		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
Контрольная группа -1 (n=22, M-11, F-11)																			
И	111,5	150	81,8	101,5	146,5	0,38	0,36	0,37	66,2	75	60,7	65,5	77,7	70	93,2	18	0,45	18	
С	±1,5	±3	±6	±2	±4	±0,01	±0,02	±0,01	±5	±5	±4	±5	±6	±5	±5	±4	±0,05	±2	
Х																			
Контрольная группа -2 (n=20, M-10, F-10)																			
И	100	114	94	98	116	0,21	0,24	0,22	90,3	95	85,4	90	106,4	102,1	93,2	15,8	0,49	14	
С	±1	±3	±6	±2	±4	±0,02	±0,01	±0,02	±5	±5	±4	±5	±6	±2	±5	±4	±0,05	±2	
Х																			
Здоровые курящие (n=16, M-10, F-6)																			
И	116	143	85,7	102,5	136,5	0,36	0,36	0,36	75,2	97,5	64,3	60,7	67	90	126	16,4	0,52	18	
С	±4	±7	±4,3	±7,5	±3,5	±0,01	±0,03	±0,01	±4,8	±2,5	±5,7	±9,3	±3	±5	±4	±3,6	±0,08	±2	
Х																			
Дымовой эквивалент бронхиальной астмы -1 (n=30, M-14, F-16)																			
И	129	197,1	84,1	113,9	174,4	0,22	0,33	0,28	65,6	71	56,2	58,3	44,3	66,8	74,2	26	0,49	21	
С	±4	±2,9	±4,9	±4,1	±5,6	±0,04	±0,02	±0,03	±4,4	±3	±7	±5,7	±5,7	±4	±2	±3	±0,03	±2	
Х																			
Дополнительная контрольная группа (n=10, M-5, F-5)																			
И	115	147,1	84,1	103,9	141,6	0,20	0,24	0,22	61,3	81	56,2	57,1	74,2	96,3	94,3	16	0,47	19	
С	±5	±2,9	±4,9	±4,1	±6,6	±0,03	±0,01	±0,02	±4,7	±2	±7	±3,4	±5,8	±5	±7	±4	±0,03	±3	
Х																			
Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма (n=25, M-11, F-14)																			
И	136,2	238	60	103	229,2	0,69	0,72	0,71	46	50	46	34	32	85	51	22,4	0,39	20	
С	±3,8	±2	±6	±7	±4	±0,03	±0,01	±0,02	±4	±5	±4	±6	±8	±5	±4	±7,6	±0,04	±1	
Х																			
р	-	-	-	-	-	<0,01	<0,01	<0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	<0,05	-	

Примечание: р – значимость различий соответствующих показателей при сравнении с контрольной группой (по вертикали).

57,7±0,01% обратившихся лиц в 1,4 раза увеличивает количество случаев гипердиагностики участковыми терапевтами первично возникшей инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Вместе с тем ретроспективный анализ соответствующей медицинской документации дает основание считать, что выставленный диагноз не во всех случаях соответствовал рекомендуемым критериям диагностики GINA Global Initiative for Asthma [13].

Так все пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, указывали на повышенную задымленность ДЛП региона обитания, как на непосредственную причину возникших у них болезненных проявлений. Началу заболевания предшествовала риносинусопатия на фоне астении (повышенная утомляемость, снижение работоспособности, пониженное настроение). В дальнейшем присоединялся непостоянный малопродук-

Существенные различия в дебюте заболевания, его клинических проявлениях, профиле БД в сравниваемых клинических группах, а также отсутствие эффекта от проводимого стандартного лечения дают основания полагать возможность возникновения нового экологически обусловленного заболевания (ДЭБА), лишь внешне напоминающего проявления инфекционно-аллергической бронхиальной астмы [1].

Для подтверждения данного предположения нами было проведено повторное обследование в период отсутствия пожаров (2004 г.) 10 пациентов (муж. – 5, жен. – 5), проживающих в Иркутске и его окрестностях (ДКГ), первоначально включенных в группу ДЭБА. На момент осмотра характерные респираторные жалобы отсутствовали, объективные данные со стороны легких соответствовали возрастным нормативам.

Как следует из таблицы 1, у испытуемых продолжал

сохранятся незначительно повышенным параметр, отражающий воздухонаполненность легких ( $RV/TLC = 147,1 \pm 2,9\%$  и  $174,4 \pm 5,6\%$ , соответственно) при нормальных значениях показателей бронхиального сопротивления и бронхиальной проходимости. Также снизилась выраженность психовегетативных девиаций, нормализовалась кожная гидрофильная проба Мак-Клюра-Олдрича.

Становится очевидным, что в сезон горения лесов и воздействия ДЛП у практически здоровых лиц может развиваться своеобразное нарушение ВФЛ, вероятно, обусловленное изменениями механических свойств легких с увеличением уровня деформации легочной ткани, проявляющейся динамической гиперинфляцией легких.

легочной ткани с изменением механических свойств легких и формированием гиперинфляции. У некоторых лиц преимущественно с избыточной массой тела (на 40% превышающей норму) может возникать экологически обусловленное заболевание (ДЭБА), внешне по характеру респираторных эпизодов напоминающее по клиническим проявлениям эндогенную бронхиальную астму.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что воздействие ДЛП на практически здоровых никогда не куривших лиц, проживающих в Восточно-Сибирском регионе, может вызывать изменение соответствующих параметров БД адекватное употреблению 10 и более сигарет в 1 сутки, ухудшение самочувствия с преобладанием пониженного настроения и астенических явлений. У части здорового населения (57,7%), преимущественно

Таблица 2

Характер нарушения ВФЛ в КГС в условиях повышенной задымленности ДЛП (снижение ДВА)

№	КГС	n	Тип нарушения ВФЛ	Показатели воздушности легких	ЖЕЛ (VC)	Бронхиальное сопротивление (Raw eff)	ОФВ <sub>1</sub> (FEV <sub>1</sub> )
1	КГ-1	22	Функционально-экстенсивный	Повышены незначительно	норма	норма	норма
2	КГ-2	20	нет	норма	норма	норма	норма
3	ИАБА	25	Смешанный	Повышены значительно	снижен	повышен	снижен
4	ДЭБА	30	Экстенсивный	Повышены значительно	норма	повышен	норма
8	ДКГ	20	Функционально-экстенсивный	Повышены незначительно	норма	норма	норма

Таким образом, как следует из таблицы 2, к известным типологическим нарушениям ВФЛ (обструктивный, рестриктивный, смешанный) можно дополнительно отнести еще один, названный нами экстенсивным (extensive – расширение англ.). Данный тип нарушения ВФЛ характеризуется повышенной воздухонаполненностью легких при незначительном повышении эффективного бронхиального сопротивления и нормальных значениях бронхиальной проходимости.

Экстенсивный тип нарушения ВФЛ, очевидно, возникает в условиях воздействия экзогенных факторов (ДЛП), индуцирующих увеличение уровня деформации

лиц с избыточной массой тела, положительной кожной гидрофильной пробой Мак-Клюра-Олдрича может возникать экологически обусловленное заболевание – дымовой эквивалент бронхиальной астмы, проявляющееся респираторными эпизодами, динамической гиперинфляцией легких, существенной девиацией психовегетативного статуса. Воздействие ДЛП у здоровых людей может вызывать различной степени нарушения ВФЛ по особому экстенсивному (extensive – расширение англ.) типу, для которого характерна повышенная воздухонапол-

ненность легких, при несущественно измененных показателях ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и эффективного бронхиального сопротивления. Нарушение ВФЛ по «экстенсивному» типу очевидно обусловлено повышением уровня деформации легочной ткани вследствие увеличения гидрофильности. Данный тип нарушения БД может быть включен в классификацию нарушений ВФЛ. Лечение и профилактика ДЭБА должны предусматривать программы по снижению массы тела (ограничение острых, консервированных мясных блюд) оксигенотерапию, а также курсовое применение, при отсутствии, противопоказаний acetazolamide 250 mg.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Калменова Е.Н. Эффективность фиксированных комбинаций в достижении контроля бронхиальной астмы: анализ результатов исследования GOAL // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2009. – №1. – С.16-20.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Иркутской области в 2003 г.». – Иркутск, 2004. – 183 с.
3. Государственный доклад «О состоянии окружающей природной среды Иркутской области в 2000 г.». – Иркутск, 2001. – 384 с.
4. Лукьянова Е.А. Медицинская статистика: учеб. пособие. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 246 с.
5. Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф. Преодоление методологических проблем в учении о биомеханике дыхания // Бюллетень Сибирской медицины. – 2010. – №3. – С.15-25.
6. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. – Л.: Медицина, 1980. – 375 с.
7. Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н. и др. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических

легочных заболеваний // Пульмонология. – 2010. – №2. – С.56-61.

8. Чучалин А.Г. Респираторная медицина (в 2-х томах). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1616 с.

9. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М. Болезни легких курящего человека // Хронические обструктивные болезни легких. – М.: Бином, 1998. – С.338-365.

10. Dourado V.Z., Tanni S.E., Vale S.A., et al. Systemic manifestation in chronic obstructive pulmonary disease // J. Bras. Pneumol. – 2006. – Vol. 32. №2. – P.161-171.

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO work-shop report. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. 2002. – P.15-92.

12. McClure W.B., Aldrich C.A. Time required for disappearance of interdermally injected salt solution // J.A.M.A. – 1923. – Vol. 81. – P.293.

13. Report GINA: Global initiative for Asthma, update 2008, available on www.goldcopd.org.

14. Report GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease, update 2008, available on www.ginasthma.org

**Информация об авторах:** Суховский Валерий Сергеевич – доцент кафедры, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: karsuch@rambler.ru; Тетенев Федор Федорович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Суховская Владислава Валерьевна – ассистент, к.м.н.

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В МОНГОЛИИ***Бадрах Бурмаа<sup>1</sup>, Раднаа Отгонбаяр<sup>1</sup>, Очир Чимэдсүрэн<sup>2</sup>, Хуягаа Сэр-од<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Монгольский государственный университет медицинской науки, ректор – проф. Цэрэнхуу Лхагвасүрэн; Медицинский институт, директор – проф. Раднаа Отгонбаяр, кафедра кардиоревматологии, зав. – доцент Дандий Зулгэрэл; <sup>2</sup>Институт здравоохранения, директор – доцент Очир Чимэдсүрэн)

**Резюме.** Проведено скрининговое исследование методом случайной выборки качества ранней диагностики и контроля артериальной гипертензии у 1635 жителей трех регионов Монголии (мужчин – 643, женщин – 992). Оценка производилась с использованием стандартизированной анкеты. В результате артериальная гипертензия выявлена у 1103 (67,5%) чел., в том числе впервые у 101 (6,2%) чел. Неконтролируемая артериальная гипертензия обнаружена у 134 (8,2%) чел. Основной причиной отсутствия контроля артериальной гипертензии явилось несоблюдение рекомендаций врачей.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, контроль, Монголия

**SOME ASPECTS IN THE MEDICAL CARE AT ARTERIAL HYPERTENSION IN MONGOLIA CURRENT ISSUES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MONGOLIA***B. Burmaa<sup>1</sup>, R. Otgonbayar<sup>1</sup>, O. Chimedsuren<sup>2</sup>, Kh. Ser-od<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Health Sciences University of Mongolia, School of Medicine, <sup>2</sup>Health Sciences University of Mongolia, School of Public Health)

**Summary.** Screening research by a method of a random sample of quality of early diagnostics and control of an arterial hypertension at 1635 inhabitants of three regions of Mongolia (men 643, women 992) is conducted. Assessment it was made with use of the standardized questionnaire. As a result the arterial hypertension is taped at 1103 people (67,5%), including for the first time at 101 people (6,2%). The uncontrollable arterial hypertension is found in 134 people (8,2%). The main reason for lack of control of an arterial hypertension was non-compliance with references of doctors.

**Key words:** arterial hypertension, control, Mongolia.

За последние 20 лет, сердечно-сосудистые заболевания стали одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в Монголии. Согласно статистическим отчетам органов здравоохранения Монголии, заболевания сердечно-сосудистой системы в структуре смертности населения страны в 1951 г. составляли 7,1%, в 1985 – 23,4%, в 1995 – 30,8%, а в 2000 гг. – 38,0%. Современные исследования показывают, что артериальная гипертензия, инфаркт и инсульт являются доминирующими среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Указывается, что с 1980 г. урбанизация, изменения образа жизни, высокая распространенность факторов риска и эпидемиологическая ситуация предрасполагают к повышению числа неинфекционных заболеваний в развивающихся странах. Коэффициент смертности неуклонно растет [1-11]. Неконтролируемая артериальная гипертензия способствует возникновению ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности и инсульта. По данным ВОЗ, артериальной гипертензией обусловлено около 13% смертельных исходов в структуре общей смертности населения в мире [12].

В Монголии в течение последних десяти лет постоянно растет заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями, в том числе увеличивается распространенность артериальной гипертензии [11], в связи с этим мы предприняли попытку изучения вопросов организации системы выявления, лечения и профилактики артериальной гипертензии службой здравоохранения Монголии.

Целью работы стало изучение современной ситуации с ранней диагностикой и контролем артериальной гипертензии в некоторых регионах Монголии для оценки качества ранней диагностики и выявления причин неконтролируемой артериальной гипертензии.

**Материалы и методы**

Проведено скрининговое исследование методом случайной выборки. Объектом исследования стали жители Западного, Восточного и Хангайского регионов Монголии в возрасте

старше 18 лет. Всего обследовано 1635 чел., по 545 чел. из каждого изучаемого региона. Изучалась распространенность, выявлялись факторы риска, и оценивалось качество контроля артериальной гипертензии.

Для достижения поставленной цели использовалась стандартная анкета, включавшая 45 вопросов, подразделявшихся на 6 частей. Данная анкета позволяла оценить социально-экономическую ситуацию, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, степень информированности, проведение ранней диагностики, качество контроля и медицинской помощи при артериальной гипертензии у опрошенных субъектов. В рамках подготовительной работы к обследованию была проведена подготовка участников полевых и экспериментальных исследований.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «SPSS 17».

Методология исследования была одобрена этическим комитетом Медицинского отделения Университета медицинских наук Монголии.

**Результаты и обсуждение**

Из 1635 обследованных субъектов, были жителями Восточного региона 492 чел., Западного региона – 533 чел. и Хангайского региона 651 чел. (табл. 1). Среди обследованных было мужчин 643 чел., женщин – 992. (табл. 2). Распространенность артериальной гипертензии была выше в Хангайском регионе (36,5%), чем в Восточном (28%). Среди лиц, имевших артериальную гипертензию, было больше женщин (59,6%), чем мужчин.

Таблица 1

Распространенность артериальной гипертензии в изученных регионах Монголии

Регион проживания	Всего		Имели артериальную гипертензию		Не имели артериальной гипертензии		P-value
	n	%	n	%	n	%	
Восточный	492	29,4	315	28,0	177	32,2	0,0001
Западный	533	31,8	400	35,5	133	24,2	
Хангайский	651	38,8	411	36,5	240	43,6	
	1676		1126		550		

Таблица 2

Распределение обследованных лиц по полу

Пол	Всего		Имели артериальную гипертензию		Не имели артериальной гипертензии		P-value
	n	%	n	%	n	%	
мужчин	643	39,3	446	40,4	197	37,0	0.187
женщин	992	60,7	657	59,6	335	63,0	
всего	1635	100,0	1103	67,5	532	32,5	

Среди 1635 субъектов, включенных в исследование, артериальная гипертензия была выявлена ранее у 86,3% обследованных, в том числе у жителей Восточного региона в 89% случаев, Западного – 89,4%, Хангайского региона – 81,6% случаев.

Из общего числа субъектов, включенных в исследование, артериальная гипертензия была выявлена впервые в 6,2% случаев, в том числе у жителей Западного региона – 8,6% (Ховд аймак), Восточного – 4,1% (Дорнод аймак), Хангайского региона – 5,8% (Булган аймак). Результаты представлены в таблице 3.

Характеристика неконтролируемой артериальной гипертензии в разных регионах

Показатель	Регионы								P
	Восточный		Западный		Хангайский		Всего		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Не осведомлены о наличии артериальной гипертензии	20	4,1	46	8,6	38	5,8	104	6,2	0,009
Осведомлены, но не проводили лечение	130	26,4	166	31,1	159	24,4	455	27,1	0,03
Осведомлены, но проводили неконтролируемое лечение	38	7,7	45	8,4	54	8,3	137	8,2	0,906

Из общего числа обследованных субъектов, значительная часть (27,1%) страдали артериальной гипертензией, но не выполняли рекомендации врачей. Доля этих субъектов была неодинакова в изученных регионах (различия статистически значимы –  $p=0,03$ ): в Западном регионе 31,1%, в Восточном – 26,4%, в Хангайском регионе – 24,4%.

По результатам опроса имели неконтролируемую артериальную гипертензию 8,2% обследованных, на фоне проводимого лечения. В этой группе не было выявлено значимых различий в зависимости от региона проживания ( $p=0,906$ ). Из 1103 лиц, имеющих артериальную гипертензию, принимали лекарственные препараты ежедневно 48,3% респондентов, принимали лекарственные препараты один раз в два дня 13,1% респондентов, а принимали лекарственные препараты только тогда, когда думали или знали, что их артериальное давление повысилось 38,7% респондентов.

По данным анкеты признались, что время от времени забывали принимать назначенные лекарства 58,8% респондентов; признались, что не принимали лекарства, потому что не смогли организовать лечение, как это рекомендовал врач – 63,9% респондентов. Наконец, 73,2% респондентов признались, что прекращали прием лекарственных препаратов тогда, когда чувствовали себя хорошо или исчезали симптомы артериальной гипертензии (табл. 4).

Причины несоблюдения назначенного лечения

Показатель	Да		Нет		Всего		P-value
	n	%	n	%	n	%	
Забывали принимать лекарства	553	58,8	109	27,9	662	49,8	0,0001
Не принимали вовремя	597	63,9	150	39,1	747	56,7	0,0001
Прекращали принимать при улучшении состояния	685	73,2	179	47,0	864	65,6	0,0001

Из числа лиц, имевших артериальную гипертензию, в процессе лечения принимали гипотензивные препараты 74,4% обследованных, проводили лечение без гипотензивных средств 25,6% обследованных.

Среди лиц, имевших артериальную гипертензию и не принимавших лечение, причиной отсутствия на-

значенного лечения назвали свою неспособность приобрести выписанные лекарственные препараты (10,3%), предполагали у себя аллергические реакции на предписанные лекарственные препараты (8,2%), считали, что лекарственных препаратов назначено слишком много (14,7%).

Согласно «Клинического руководства по артериальной гипертензии», у лиц в возрасте до 40 лет с нормальным артериальным давлением, уровень кровяного давления должен проверяться не реже одного раза в пять лет. Лица в возрасте старше 40 лет должны проверять уровень артериального давления, как минимум, один раз в год и при каждом посещении врача [15,16]. Из нашего исследования следует, что пациенты, посещавшие своих врачей, не были надлежащим образом обследованы. По данным исследования «Монгольская ШАГА» по изучению распространенности неинфекционных заболеваний и факторов риска травматизма – 2009, только у 41,1% мужчин и у 63,2% женщин артериальное давление измерялось врачом за последние двенадцать месяцев.

Таблица 3

По данным этого же исследования, среди лиц с диагнозом артериальная гипертензия, не получали или не принимали антигипертензивные препараты 61,1%, а получали и принимали лекарства, но не достигали контролируемого артериального давления 25,6% респондентов [14].

Концепции «неконтролируемая артериальная гипертензия» включает в себя следующие три ситуации: человек не знает, что имеет гипертензию; знает о своей болезни, но не принимает лекарств; принимает лекарства, но не достигает нормального уровня артериального давления [17]. Даже тогда, когда имеется широкий выбор гипотензивных препаратов, одна треть пациентов с артериальной гипертензией являются лицами с неконтролируемым уровнем артериального давления [18]. Распространенность неконтролируемой артериальной гипертензии отличается в разных странах. В то же время, из-за различий в продолжительности исследований и возрастными особенностями их участников, мы не можем сравнить наши результаты с результатами некоторых международных исследований.

Исследование приверженности к антигипертензивной терапии показало, что отсутствие приверженности пациента к терапии, связано с сочетанием ряда демографических, организационных, психологических и других переменных [19,20]. В нашем исследовании, неконтролируемая артериальная гипертензия выявлена в 20,6% случаев, что в значительной степени совпадает с результатами канадского исследования (23,0%) [21].

Стоимость лекарственных препаратов и особенно необходимость дополнительных расходов являются важным фактором несоблюдения назначенного лечения [22]. Наши исследования показали, что 10,3% участ-

Таблица 4

ников обследования знали о наличии у них артериальной гипертензии, но не получали лекарственной терапии в связи с дороговизной лекарственных препаратов. Респонденты ответили, что они не принимали лекарственные препараты в нужное время, или пропускали их прием, если они чувствовали себя хорошо, указывая на неприверженность модели поведения к антигипертензивной терапии.

Что касается соблюдения предписанных врачом инструкций, то 73,2% из общего числа респондентов ответили, что они прекращают принимать лекарства, когда чувствуют себя лучше или симптомы заболевания исчезают. В ходе исследования, выполненного в Пакистане, 58% респондентов, не соблюдали инструкций врачей по

приему лекарственных препаратов ( $p < 0,0001$ ) [23]. В нашем исследовании получены похожие результаты.

Полученные в нашем исследовании невысокие оценки скрининга и контроля артериальной гипертензии в различных регионах Монголии могут быть обусловлены плотностью населения и сохраняющимися трудностями в получении медицинской помощи в Монголии, в том числе и вследствие высокой нагрузки врачей и других работников медицинских учреждений. Качество ранней диагностики неодинаково в различных регионах

Монголии, что требует мероприятий по оптимизации медицинской службы в различных областях страны. Отмечается значительный уровень (8,2%) неконтролируемой артериальной гипертензии, преимущественно в результате невыполнения врачебных рекомендаций (58,8%), что составляет значительный резерв улучшения качества контроля артериальной гипертензии, путем совершенствования индивидуальной работы медицинских работников с пациентами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2000. – С.40-47.
2. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2001. – С.42.
3. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2002. – С.44.
4. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Статистика здоровья». – Улан-Батор, 2003. – С.43.
5. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Статистика здоровья». – Улан-Батор, 2004. – С.45.
6. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2005. – С.42.
7. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2006. – С.47.
8. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Статистика здоровья». – Улан-Батор, 2007. – С.41.
9. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Статистика здоровья». – Улан-Батор, 2008. – С.42.
10. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Статистика здоровья». – Улан-Батор, 2009. – С.43.
11. Реализация агентством Правительства, Министерство здравоохранения «Здоровье статистика». – Улан-Батор, 2010. – С.79.
12. The WHO MONICA Project // <http://www.ktl.fi/monica>.
13. Министерство здравоохранения, ВОЗ. Распространенность, риск факторов неинфекционных болезней. – Улан-Батор, 2006. – С.62-65.

14. Министерство здравоохранения, Всемирной организации здравоохранения, монгольский Millennium Challenge Account, институт общественного здравоохранения, Монгольские ШАГА исследование на распространенность риск факторов неинфекционных болезней и травм. – Улан-Батор, 2009. – С.74-76.

15. Национальный центр стандартизации и метрологии, монгольский национальный стандарт // Клиническое руководство по артериальной гипертензии у взрослых. – Улан-Батор, 2010. – С.7-9.

16. *Pereira M., et al.* Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. №5. – P.963-975.

17. *Burt V.L., et al.* Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991 // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. №1. – P.60-69.

18. *Kearney P.M., et al.* Worldwide prevalence of hypertension: systematic review // *J. Hypertension.* – 2004. – Vol. 22. №1. – P.11-19.

19. *Gascon J., Saez-ortuno M., Llor B., et al.* Why hypertensive patients do not comply with the treatment results from a qualitative study. // *Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 21. №2. – P.125-130.

20. *Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A., et al.* Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. №10. – P.1147-1152.

21. *Joffres M., et al.* Awareness, treatment and control of hypertension in Canada // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. №10 (Pt1). – P.1097-1102.

22. *Taira Da, Wong K.S., Frech-Tamas F., Chung R.S.* Copayment Level and compliance with antihypertensive medication: analysis and policy implications for managed care // *Am. J. Manag. Care.* – 2006. – Vol. 12. №11. – P.678-683.

23. *Saman K.H., Afridi Maria B.* Factors associated with adherence to hypertensive treatment in Pakistan // *Plos. ONE.* – 2007. – Vol. 2. №3. – P.280.

**Информация об авторе:** Бадрах Бурмаа – старший преподаватель, кафедры кардиоревматологии, Монгольский государственный университет медицинской науки, Медицинский институт, Мастер медицинской науки, Монголия, Улаабаатар, улица Зориг-3 box 48/111, тел. 976-11-319051, 976-88081239, e-mail: burmaa@hsum-ac.mn

© КУРЕНКОВА Г.В., ЛЕМЕШЕВСКАЯ Е.П. – 2013  
УДК [613.648:385.092]+614.876

#### ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА РАБОЧИХ МЕСТАХ: ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ УСЛОВИЙ ТРУДА И РАДИАЦИОННОГО РИСКА

Галина Владимировна Куренкова, Елизавета Петровна Лемешевская  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская)

**Резюме.** Гигиенические исследования позволили установить неблагоприятную радиационную обстановку в Байкальском и Северо-Муйском тоннелях, которая формируется за счёт радона. По индивидуальным эффективным дозам облучения класс условий труда оценен как вредный. Рассчитаны коллективные дозы для основных профессиональных групп и в целом по тоннелям, значения индивидуального пожизненного радиационного риска. Определена структура распределения работников, имеющих разные уровни риска, и рассчитан коллективный риск для изучаемых профессиональных групп. Установлен предел индивидуального пожизненного риска в условиях воздействия природного излучения на рабочих местах.

**Ключевые слова:** железнодорожные тоннели, радон, подземные условия труда, радиационный риск.

## NATURAL SOURCES OF IONIZING RADIATION ON WORKPLACE: AN ASSESSMENT OF WORKING CONDITIONS AND RADIATION RISK

G. V. Kurenkova, E. P. Lemeshevskaya  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Hygienic studies revealed adverse radiological conditions in the Baikal and the North Muya tunnel, which is formed due to radon. Class working conditions rated as harmful to individual doses. Collective doses calculated for the major occupational groups, values of individual radiation risk. The structure of the distribution of workers with different levels of risk and collective risk is calculated for the occupational groups. Set a limit of individual risk in terms of natural radiation exposure in the workplace.

**Key words:** railway tunnel, radon, underground working conditions, radiation risk.

Широкомасштабные исследования показали, что за счёт радона формируется 50-90% коллективной дозы [4,5]. Экспертами Международного агентства по изучению рака ещё в 1988 году был сделан вывод, что имеются достоверные доказательства канцерогенности радона и его дочерних продуктов распада для экспериментальных животных и для человека при воздействии радона на рабочем месте [16].

В соответствии с новым законодательством, регулирующим вопросы профпатологической экспертизы, развитие любого онкологического заболевания у работника, имевшего контакт с канцерогенными веществами, УФ и ионизирующим излучением может потребовать расследование. В то же время отсутствуют чёткие критерии определения длительности и уровней воздействия производственных канцерогенов, которые достаточно обоснованно аргументируют то или иное экспертное заключение в отношении связи злокачественного новообразования с условиями труда [13]. Доля фактически установленных случаев профессионального рака составляет менее 0,3% от предполагаемого количества. В целом доля злокачественных новообразований, развивающихся под действием профессиональных факторов колеблется от 4 до 28% случаев. Указанное отечественные исследователи связывают с недостаточным учётом этиологической значимости профессиональных факторов [8].

Один из видов профессионального риска – радиационный – при подземных работах обусловлен воздействием на работающих комплекса радиационных факторов. Ведущее гигиеническое значение среди них имеют радон и его дочерние продукты распада. Большую часть поглощённой дозы человек получает от радионуклидов, поступающих в организм с вдыхаемым воздухом. Обследование шахтёров, подверженных воздействию радона, показало, что 70% осадения радона приходится на лёгкие [15]. Длительная экспозиция высоких концентраций радона опасна для здоровья, однако количественная оценка риска относительно малых доз затруднена [14]. Эффект радоновой эмиссии является таким же значимым фактором риска, как и пассивное курение [10].

Значительный вклад в проблему разработки моделей оценки радиационных рисков при облучении радоном внесли М.В. Жуковский с соавт. [1-3]. Вместе с тем, остаются нерешёнными вопросы по оценке радиационной обстановки в железнодорожных тоннелях и радиационного риска в условиях воздействия природного ионизирующего излучения на рабочих местах, что и обусловило актуальность наших исследований.

Цель работы: оценить условия труда по ионизирующему излучению на рабочих местах в тоннелях Восточно-Сибирской железной дороги и радиационный риск для разработки профилактических мероприятий.

### Материалы и методы

Радиационные факторы изучали с учётом требований СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)» [10]. Для определения радиационной обстановки на рабочих местах в железнодорожных тоннелях последовательно определяли

мощность дозы гамма-излучения пешеходным методом [5], эффективную удельную активность природных радионуклидов в почве ( $K_{40}$ ,  $Ra_{226}$ ,  $Th_{232}$ ) в соответствии с «Методикой выполнения измерения активности радионуклидов с использованием сцинтилляционного спектрометра с программным обеспечением «Прогресс».

Определение объёмной активности радона в воздухе железнодорожных тоннелей осуществляли с применением радиометра радона PPA-01M-01, радиометра объёмной активности радона-222 Alpha-GUARD PQ-2000PRO с программным обеспечением Alpha EXPERT. Расчёт и оценку эквивалентной равнозначной объёмной активности радона в зоне дыхания рабочих провели в соответствии с СанПиН 2.6.1.2800-10 «Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счёт природных источников ионизирующего излучения» [12].

Индивидуальные эффективные дозы внутреннего облучения работников Байкальского и Северомуйского тоннелей рассчитали за 2008-2012 гг. в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными авторами «Инструкция по учёту индивидуальных эффективных доз облучения работающих в подземных условиях в Северомуйском и Байкальском тоннелях» (утв. проректором по научно-исследовательской работе ИГМУ и Главным государственным санитарным врачом по ВСЖД). Коллективные годовые дозы внутреннего облучения работников вычисляли как произведение средней годовой индивидуальной дозы на численность персонала тоннелей [7].

Классы условий труда определили в соответствии с Р.2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [9]. Пожизненный радиационный риск рассчитали в соответствии с СанПиН 2.6.1.2523-09 [10].

При проведении гигиенических исследований и измерений были использованы приборы и аппаратура испытательной лаборатории ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России (Аттестат аккредитации №РОСС.RU.0001.516372 действителен до 19.05.2015г.), испытательного лабораторного центра Восточно-Сибирского Дорожного филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту» (Аттестат аккредитации №ГСЭН.RU.ЦОА.1/101, зарегистрирован в Государственном реестре № РОСС RU.0001.511291, действителен до 26.10.2016 г.), испытательного лабораторного центра Северобайкальского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту» (Аттестат аккредитации №ГСЭН.RU.ЦОА/ЦА.1/40, зарегистрирован в Государственном реестре №РОСС RU.0001.512353, действителен до 11.09.2013 г.).

Математико-статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с использованием прикладного пакета программ Microsoft Excel. Информационной основой исследований явились компьютерные базы данных, созданные авторами. Статистическая обработка результатов включала определение средних показателей, максимальных и минимальных значений, среднего квадратичного отклонения, ошибки репрезентативности среднеарифметических значений.

## Результаты и обсуждение

На рабочих местах в тоннелях Восточно-Сибирской железной дороги мощность эффективной дозы гамма-излучения не превышала мощности дозы на открытой местности более чем на 0,2 мкЗв/ч, что соответствовало требованиям СанПиН 2.6.1.2523-09. Мощность эффективной дозы гамма-излучения в Кодарском тоннеле составила 0,08-0,18 (0,11±0,002) мЗв/ч, Обходных Северо-Муйских 0,06-0,18 (0,14±0,003) мЗв/ч, Северо-Муйском 0,09-0,22 (0,16±0,002) мЗв/ч, Мысовых 0,09-0,16 (0,13±0,002) мЗв/ч, Байкальском 0,07-0,17 (0,14±0,002) мЗв/ч, Коршуновском 0,06-0,14 (0,10±0,003) мЗв/ч, тоннелях Слюдянского участка 0,05-0,14 (0,09±0,002) мЗв/ч. Исследование проб почвы позволило установить, что суммарная эффективная удельная активность природных радионуклидов ( $K_{40}$ ,  $Ra_{226}$ ,  $Th_{232}$ ) в зонах расположения тоннелей не превышала 740 Бк/кг, что также соответствовало требованиям СанПиН 2.6.1.2523-09.

При гигиенических исследованиях установлено, что в воздух зоны дыхания работников Байкальского (БТ) и Северо-Муйского (СМТ) тоннелей из подземных вод горного массива выделялся радон. Значения объёмной активности (ОА) радона в транспортно-дренажных штольнях обоих сооружений выше, чем в транспортных тоннелях, и достигали максимальных значений 26600 Бк/м<sup>3</sup> в 2009 г. в СМТ и 11300 Бк/м<sup>3</sup> в 2012 г. в БТ. Выявлено, что ОА радона колебалась в широком диапазоне на разных участках тоннелей.

Значения эквивалентной равновесной объёмной активности радона ( $ЭРОА_{Rn}$ ) на рабочих местах в 2006-2012 гг. превышали нормируемые значения 310 Бк/м<sup>3</sup> в 1,1-42,9 раз. Следует отметить, что в транспортно-дренажной штольне БТ максимальные значения  $ЭРОА_{Rn}$

данных установлено, что в БТ за 5 лет наблюдения максимальные дозы облучения получили ремонтники искусственных сооружений (ИССО) – до 12,3 мЗв в 2011 г., слесари-ремонтники (до 13,0 мЗв в 2009 г.), слесари-электрики (до 14,0 мЗв в 2009 г.), машинисты электровозов узкой колеи (до 11,8 мЗв в 2009 и 2011 гг.).

В СМТ максимальные дозы облучения получили тоннельные рабочие (до 22,7 мЗв в 2008 г.), слесари-электрики (до 23,4 мЗв в 2008 г.), ремонтники ИССО (до 25,3 мЗв в 2008 г.), слесари-ремонтники (до 25,9 мЗв в 2008 г.), машинисты дизелевозов (до 21,4 мЗв в 2008 г.). Класс условий труда при воздействии ионизирующего излучения оценен как вредный при наличии дозы свыше 5 мЗв/год.

При обращении с источниками ионизирующего излучения работники подвергаются воздействию факторов, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие в ближайшем или отдаленном периоде на состояние здоровья работников и их потомство, если уровень этого воздействия приводит к увеличению риска повреждения здоровья. Вероятность возникновения стохастических беспороговых эффектов пропорциональна дозе, а тяжесть их проявления не зависит от дозы. Латентный период возникновения этих эффектов у облученного человека составляет от 2-5 до 30-50 лет и более [8]. Риск радиационный – вероятность возникновения у человека или его потомства какого-либо вредного эффекта в результате облучения. Мерой коллективного риска возникновения стохастических эффектов облучения является эффективная коллективная доза. Нами на основе полученных данных по индивидуальным эффективным дозам облучения рассчитаны коллективные дозы для основных профессиональных групп и в целом по тоннелям (табл. 1).

Таблица 1

Средние индивидуальные и коллективные дозы облучения работников Байкальского и Северо-Муйского тоннелей (за 5 лет)

Тоннель, рабочее место	Средние индивидуальные эффективные дозы облучения, мЗв/год					Колл. эфф. доза облучен., чел.-Зв.
	2008	2009	2010	2011	2012	
<b>БТ</b>						1,285
Тоннельный рабочий	4,8±0,43	4,5±0,35	3,3±0,25	2,5±0,49	4,1±0,48	0,265
Обходчик пути	6,5±1,55	5,4±0,19	3,0±0,16	2,8±0,32	6,1±0,82	0,092
Слесарь-электрик	6,5±0,61	8,4±0,75	5,7±0,47	5,1±0,69	6,4±0,81	0,347
Электромеханик	–	2,4±0,01	0,3±0,16	1,5±1,21	1,5±0,81	0,026
Ремонтник ИССО	5,7±0,52	7,3±1,52	4,4±0,91	5,6±0,97	5,6±0,53	0,146
Слесарь-ремонтник	6,9±2,40	10,1±2,91	7,1±1,10	5,9±1,80	7,9±1,15	0,076
Монтёр пути	–	–	0,2±0,02	0,2±0,03	0,2±0,03	0,010
Бригадир	–	2,7±0,05	0,8±0,34	2,8±0,60	2,0±0,80	0,027
Машинист электровоза	9,3±0,65	10,0±0,56	8,0±0,29	7,9±1,88	8,8±0,71	0,220
Электрогазосварщик	9,0±0,01	8,1±0,01	7,4±0,01	6,5±0,01	7,7±0,01	0,039
Машинист компрессорной установки	10,0±0,1	9,6±0,11	6,4±0,02	5,8±0,01	6,8±0,01	0,039
<b>СМТ</b>						3,529
Тоннельный рабочий	7,7±0,59	3,7±0,34	9,2±1,89	12,2±1,01	10,4±1,03	1,106
Обходчик пути	8,6±0,97	3,1±0,47	5,2±2,45	4,6±1,69	6,9±1,44	0,176
Слесарь-электрик	11,6±0,93	5,8±0,58	5,7±2,63	8,5±3,06	10,1±1,84	0,626
Электромеханик	11,9±1,82	4,2±1,09	1,8±0,73	2,7±1,01	2,7±0,97	0,396
Ремонтник ИССО	16,2±4,15	2,4±0,74	8,4±1,92	7,2±2,34	10,3±2,41	0,205
Монтёр пути	–	–	1,3±0,27	0,9±0,2	1,1±0,23	0,058
Слесарь-ремонтник	18,0±4,16	4,2±1,49	12,8±2,71	14,1±3,26	11,8±3,04	0,183
Бригадир	7,0±1,34	6,9±1,72	7,2±1,84	6,5±2,68	7,6±1,67	0,190
Машинист дизелевоза	16,2±1,36	7,0±0,45	12,3±1,81	11,0±1,42	11,1±1,40	0,380
Электрогазосварщик	7,2±0,10	1,3±0,02	12,4±0,01	13,8±0,11	12,6±0,03	0,047
Машинист компрессорной установки	19,4±0,7	5,9±1,7	16,0±1,56	16,1±0,3	16,6±1,2	0,163

регистрировались в тёплый период года. В СМТ зависимости значений  $ЭРОА_{Rn}$  от периодов года не обнаружено.

Для гигиенической оценки условий труда работников, подвергающихся облучению от природных источников ионизирующего излучения в процессе трудовой деятельности, были рассчитаны индивидуальные эффективные дозы облучения. При анализе полученных

Для различных источников излучения и условий облучения конкретные величины дозы имеют свои особенности. Их следует свести к обобщенному выражению дозы для сопоставления с возможным ущербом от облучения за одинаковые отрезки времени в виде сокращения числа человеко-лет жизни. При этом принимается, что облучение в коллективной эффективной дозе в 1 человеко-зиверт (далее – чел.-Зв) приводит

к потенциальному ущербу, равному потере примерно 1 человеко-года (далее – чел.-года) жизни.

Полученные данные свидетельствуют, что в БТ и СМТ коллективные дозы превышали 1 чел.-Зв и составили 1,285 и 3,529 чел.-Зв соответственно, что, вероятно, приведёт к потере 1,285 и 3,529 чел.-года жизни. Следует отметить, что наибольшую долю в коллективную дозу работников, обслуживающих БТ, внесли индивидуальные дозы слесарей-электриков и тоннельных рабочих как самые многочисленные группы, а также машинистов электровозов – как немногочисленная профессиональная группа, но осуществляющая свою деятельность в транспортно-дренажной штольне, где зафиксированы наибольшие значения ЭРОА<sub>рн</sub>. Наибольший вклад в коллективную дозу работников, обслуживающих СМТ, также внесли индивидуальные дозы тоннельных рабочих, слесарей-электриков, электромехаников и машинистов дизелевозов.

либо вредного эффекта, вызванного облучением. Несмотря на то, что злокачественные новообразования после облучения развиваются у незначительного числа людей, подвергшихся облучению, у каждого облученного человека есть шанс приобрести указанную патологию, при этом в определяющей степени это зависит от полученной дозы.

Предел индивидуального пожизненного риска в условиях нормальной эксплуатации для техногенного облучения в течение года персонала принимается округленно  $1,0 \cdot 10^{-3}$ , а для населения –  $5,0 \cdot 10^{-5}$ . Вместе с тем в НРБ-99/2009 отсутствует предел риска при облучении природными источниками излучения в производственных условиях, но при этом эффективная доза облучения принята не более 5 мЗв в год.

Следуя принятым приёмам расчёта, риск (или количество ожидаемых последствий облучения)  $R_{\text{прпр}}$  может быть рассчитан путем умножения эффективной дозы

Таблица 2

Радиационный пожизненный риск работников Байкальского и Северо-Муйского тоннелей

Тоннель, рабочее место	Индивидуальный риск, *10 <sup>-3</sup>		Среднее значение индивидуального риска, М±m	Доля лиц с риском выше приемлемого уровня (0,21*10 <sup>-3</sup> ), %	Количество работников, чел.	Коллективный риск
	min	max				
1	2	3	4	5	6	7
БТ	0,00	0,59	0,18±0,03	42,1	299	5,40
Тоннельный рабочий	0,10	0,52	0,24±0,02	29,0	25	1,11
Обходчик пути	0,09	0,40	0,19±0,02	50,0	20	0,39
Слесарь-электрик	0,07	0,59	0,27±0,01	77,8	54	1,46
Электромеханик	0,00	0,16	0,03±0,01	0,0	22	0,11
Ремонтник иссо	0,03	0,33	0,16±0,01	64,0	69	0,61
Слесарь-ремонт.	0,17	0,55	0,32±0,03	80,0	10	0,32
Монтёр пути	0,00	0,02	0,01±0,00	0,0	51	0,04
Бригадир	0,00	0,14	0,07±0,01	0,0	13	0,11
Машинист электровоза	0,12	0,50	0,37±0,02	88,0	25	0,92
Электрогазосварщик	0,27	0,38	0,33±0,02	100,0	5	0,16
Машинист компрессора	0,24	0,42	0,32±0,04	100,0	5	0,16
СМТ	0,00	1,09	0,28±0,03	53,2	489	14,82
Тоннельный рабочий	0,01	0,95	0,28±0,02	60,3	131	4,65
Обходчик пути	0,08	0,73	0,25±0,03	51,6	31	0,74
Слесарь-электрик	0,01	0,98	0,37±0,03	73,3	75	2,63
Электромеханик	0,00	0,71	0,12±0,02	21,2	85	1,66
Ремонтник иссо	0,03	1,06	0,37±0,06	69,6	23	0,86
Монтёр пути	0,00	0,13	0,04±0,01	0,0	53	0,24
Слесарь-ремонт.	0,07	1,09	0,54±0,07	86,7	15	0,77
Бригадир	0,01	0,62	0,29±0,03	63,0	27	0,80
Машинист дизелевоза	0,24	0,90	0,50±0,03	100	33	1,60
Электрогазосварщик	0,05	0,58	0,40±0,10	80,0	5	0,20
Машинист компрессора	0,18	0,87	0,64±0,06	90,1	11	0,68

Для наиболее полной оценки вреда, который может нанести здоровью в результате облучения в малых дозах, должен быть определён ущерб, количественно учитывающий как эффекты облучения отдельных органов и тканей тела, отличающиеся радиочувствительностью к ионизирующему излучению, так и всего организма в целом. Для определения индивидуального риска средняя индивидуальная годовая эффективная доза умножается на коэффициент риска и умножается на 0,001 (коэффициент перехода от мЗв к Зв). Коэффициент пожизненного риска (r) принят как сокращение длительности периода полноценной жизни в среднем на 15 лет на один стохастический эффект (от смертельного рака, серьезных наследственных эффектов и несмертельного рака, приведенного по вреду к последствиям от смертельного рака), усреднённая величина которого, используемая для установления пределов доз взрослого населения, равна  $4,2 \cdot 10^{-2}$  Зв [10]. Для получения величин коллективного риска коллективная доза умножается на коэффициент риска [6]. Проведённые исследования дали основание определить структуру распределения работников, имеющих разные уровни индивидуального пожизненного риска и рассчитать коллективный риск для изучаемых профессиональных групп (табл. 2).

Радиационный риск, обусловленный профессиональной деятельностью, характеризуется вероятностью возникновения у человека или его потомства какого-

на принятое значение коэффициента риска. Для рассматриваемой модели следует:

$4,2 \cdot 10^{-2}$  Зв<sup>-1</sup> – линейный коэффициент радиационного риска для взрослого населения или

$r_{\text{прпр}} = 0,042$  чел.-Зв<sup>-1</sup>;

5 мЗв – годовой предел дозы работников, подвергающихся природному облучению;

Риск:  $R_{\text{прпр}} = 0,042$  чел.-Зв<sup>-1</sup> \* 5 мЗв =  $0,21 \cdot 10^{-3}$ /год;

$0,21 \cdot 10^{-3}$ /год – граница неприемлемого риска для лиц, подвергающихся природному облучению в производственных условиях.

Приведённые данные свидетельствуют, что доля лиц с индивидуальным риском выше приемлемого уровня в БТ составила 42,1%, при этом особенно высоки средние значения индивидуального пожизненного риска у машинистов электровозов, электрогазосварщиков, слесарей-ремонтников, машинистов компрессорной установки. В этой производственно-профессиональной группе следует ожидать 5,4 случая злокачественных новообразований на 100 работающих с наибольшей вероятностью у слесарей-электриков (1,5 случая), тоннельных рабочих (1,1 случая), машинистов электровозов (0,9 случая).

В СМТ доля лиц с индивидуальным риском выше приемлемого уровня составила 53,2%. Наибольшие значения, индивидуального пожизненного риска отмечены у машинистов дизелевозов, электрогазосварщи-

ков, машинистов компрессорной установки, слесарей-ремонтников, слесарей-электриков, ремонтников ИССО. Коллективный риск в 2,7 раза выше, чем в БТ – 14,8 ожидаемых случаев злокачественных новообразо-

ваний на 100 работающих с наибольшей вероятностью у тоннельных рабочих (4,7 случая), слесарей-электриков (1,5 случая), электромехаников (1,7 случая).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский М.В. Расчет радиационных рисков при облучении дочерними продуктами распада радона // АНРИ. – 2001. – №1. – С.4-12.
2. Жуковский М.В., Павлюк А.В. Коэффициенты дозового перехода от экспозиции дочерними продуктами распада радона к эффективной дозе // АНРИ. – 2001. – №2. – С.52-61.
3. Жуковский М.В., Ярмошенко И.В. Радон: Измерение, дозы, оценка риска. – Екатеринбург: УрО РАН ИПЭ, 1997. – 231 с.
4. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах. Публикация 65 МКРЗ. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 78 с.
5. Макаров О.А. Радон и здоровье населения. – Новосибирск: Наука, 2000. – 148 с.
6. МУ 2.6.1.2838-11 Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка жилых, общественных и производственных зданий и сооружений после окончания их строительства, капитального ремонта, реконструкции по показателям радиационной безопасности методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 24 с.
7. Приказ Минздрава РФ, Госатомнадзора РФ и Госкомэкологии РФ от 21.06.1999 г. № 239/66/288 «Об утверждении методических указаний «Порядок ведения радиационно-гигиенических паспортов организаций и территорий» [Электронный ресурс] URL [http // base.consultant.ru](http://base.consultant.ru) (дата обращения 14.02.2013).
8. Профилактика профессионального рака / Под ред. В.Б. Смуглевича. – М.: Профиздат, 2004. – 224 с.
9. Р 2.2.2006-05 Руководство по гигиенической оценке фак-

торов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда руководство – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2005. – 142 с.

10. Рузер Л.С., Секстро Р.Г. Метод прямого измерения активности дочерних продуктов распада радона в легких горнорабочих // АНРИ. – 1998. – №3. – С.18-20.

11. СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) санитарные правила и нормативы. – 2-е изд., стереотип. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 100 с.

12. СанПиН 2.6.1.2800-10 Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения санитарные правила и нормативы. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 24 с.

13. Серебряков П.В. Вопросы применения методики оценки канцерогенного риска // Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене: материалы Всерос. науч.-практ. интернет-конф. (1-5 октября 2012г.) / Под ред. Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Книжный формат, 2012. – С.74-77.

14. Польский О.Г., Вариавский Ю.В., Вербов В.В. и др. Система обеспечения радиационной безопасности населения московского мегаполиса // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №2. – С.4-11.

15. Терентьев М.В., Крисюк Э.М. Оценка радиационной обстановки на неурановых предприятиях по подземной разведке и добыче полезных ископаемых // Гигиена и санитария. – 1991. – №6. – С.53-55.

16. IARC Monographs on the evaluations of the carcinogenic risk to humans. Man-male mineral fibers and radon // IARC, Lion. – 1988. – Vol. 43. – 300 p.

**Информация об авторах:** Лемешевская Елизавета Петровна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Куренкова Галина Владимировна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 241294, e-mail: [gigtrud@rambler.ru](mailto:gigtrud@rambler.ru)

© НАРКЕВИЧ А.Н., КОРЕЦКАЯ Н.М., ВИНОГРАДОВ К.А., НАРКЕВИЧ А.А. – 2013  
УДК 616.24-002.5-073.175

#### МАССОРОСТОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Артём Николаевич Наркевич, Наталия Михайловна Корецкая,  
Константин Анатольевич Виноградов, Анна Александровна Наркевич  
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Корецкая)

**Резюме.** Проведено изучение массоростовых особенностей впервые выявленных больных туберкулезом легких и определение влияния данных показателей на индивидуальный риск выявления туберкулеза легких. Лица, входившие в исследование, были разделены на две группы: I группа – впервые выявленные больные туберкулезом легких (342 человека) и II группа – здоровые лица, проживающие на территории г. Красноярска и Красноярского края (386 человек). Показана высокая статистическая значимость различий между группами таких показателей как рост, масса тела, индекс массы тела и снижение веса в течение года. Проведена оценка влияния массоростовых показателей на индивидуальный риск выявления туберкулеза лёгких. Представлены возможные пути использования полученных данных.

**Ключевые слова:** массоростовые показатели, индекс массы тела, индивидуальный риск выявления туберкулеза легких, организация выявления туберкулеза легких.

#### WEIGHT AND HEIGHT PREDICTORS IN IDENTIFICATIONS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A.N. Narkevich, N.M. Koretskaya, K.A. Vinogradov, A.A. Narkevich  
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** The study of the weight and height features and determination of the effect of these indicators on the individual risk of pulmonary tuberculosis detection has been carried out in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

The persons under research were divided into two groups: I group – patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (342 persons) and II group – healthy people living in Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk territory (386 people). The high statistical significance of differences between groups of such indicators as height, weight, body mass index and weight loss within a year is shown. The evaluation of the influence of weight and height indicators on the individual risk of pulmonary

tuberculosis detection has been conducted. Possible ways to use the obtained data are presented.

**Key words:** weight and height indicators, body mass index, individual risk of pulmonary tuberculosis detection, organization of pulmonary tuberculosis detection.

На сегодняшний день эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации и большинстве ее регионов остается весьма напряженной, несмотря на некоторую стабилизацию, имеющую «мнимый» характер [2,9,10,11]. Одним из ведущих исследовательских направлений в сфере оказания противотуберкулезной помощи населению является организация своевременного выявления больных туберкулезом легких [4,6].

Наиболее эффективным методом своевременного выявления туберкулеза легких у взрослых является регулярное проверочное флюорографическое обследование [6,8]. Его регулярность для различных категорий населения определяется на основании постановления Правительства Российской Федерации №892 от 25.12.2001 г. «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». Такой подход к проведению скрининговых мероприятий, направленных на своевременное выявление туберкулеза легких, в последние годы подвергается критике, и приводятся данные о целесообразности индивидуального или селективного подхода с выделением групп риска [4,7].

В этой связи необходима разработка научно-обоснованных возрастно-половых, социально-профессиональных и иных критериев риска выявления туберкулеза легких для определения кратности проверочных флюорографических осмотров в различных группах населения.

Одними из самых доступных, ввиду их обязательной фиксации в медицинской документации, для оценки риска выявления туберкулеза легких являются массоростовые показатели. В этой связи мы считаем актуальным получение количественной оценки и клинической значимости данных показателей.

Целью исследования явилось изучение у впервые выявленных больных туберкулезом легких массоростовых особенностей, а также определение их влияния на индивидуальный риск выявления туберкулеза лёгких.

### Материалы и методы

В изучаемую выборку вошли впервые выявленные больные туберкулезом легких, проходившие стационарный этап лечения в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере №1 и №2 (I группа – 342 пациента) и здоровые лица, проживающие на территории г. Красноярска и Красноярского края (II группа – 386 человек).

Анализировались рост, масса тела пациентов, а также индекс массы тела и изменение массы в течение года, предшествующего проведению проверочного флюорографического обследования. Для интервальной оценки описательных статистик и количественной оценки их различий использовались 95% доверительные интервалы (ДИ 95%).

Для определения подчинения закону нормального распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро-Уилка [13]. При уровне значимости ( $p$ ) меньше 0,05 гипотеза о нормальности распределения отвергалась. Все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения и представлялись в виде медианы и 95% ДИ (Me [L;U], где L – нижняя граница ДИ, U – верхняя граница ДИ). Для долей 95% ДИ рассчитывался по методу Вальда-Вольфовица [14].

Статистическая значимость различий количественных показателей определялась с помощью критерия Манна-Уитни [5]. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  (результаты представлены в виде:  $\chi^2$  – значение критерия, df – число степеней свободы,  $p$  – уровень значимости) [5]. Дополнительно для оценки влияния массоростовых факторов на индивидуальный риск выявления туберкулеза легких рассчитывался показатель относительного риска – RR (представлен в виде: RR и ДИ 95%) [3]. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Медиана роста у всех исследуемых составила 168,0 [167;169] см, медиана массы – 65 [64;68] кг, медиана индекса массы тела – 22,8 [22,41;23,53] кг/м<sup>2</sup>. Среди всех исследуемых у 25,1±3,15% в течение предыдущего года произошло ощутимое ими снижение веса, а у 10,9±6,90% – его повышение. Медианы снижения и повышения веса были равны и составили 5 [4;5] кг.

Таблица 1

Сравнительная характеристика массоростовых показателей I и II групп				
Показатель	I группа, Me1 [L;U] n=342	II группа, Me2 [L;U] n=386	Значимость, p	Клиническая значимость, Me2-Me1 [L;U]
Рост, см	170 [168;172]	167 [165;168]	<0,001	-4 [-5;-3]
Масса, кг	60 [59;61]	74 [72;76]	<0,001	14 [12;16]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	20,7 [20,43;20,96]	26,5 [26,09;27,17]	<0,001	5,9 [5,23;6,52]
Снижение массы в течение предыдущего года, кг	5 [5;6]	3 [3;5]	<0,001	-1 [-2;-1]
Повышение массы в течение предыдущего года, кг	3 [2;6]	5 [4;5]	0,183	1 [0;2]

Сравнительная характеристика массоростовых показателей I и II групп представлена в таблице 1. Статистические различия таких показателей как рост (170 [168;172] см против 167 [165;168] см), масса тела (60 [59;61] кг против 74 [72;76] кг), индекс массы тела (20,7 [20,43;20,96] кг/м<sup>2</sup> против 26,5 [26,09;27,17] кг/м<sup>2</sup>) и снижение массы тела в течение предыдущего года (5 [5;6] кг против 3 [3;5] кг) между исследуемыми I и II групп были высоко значимыми ( $p < 0,001$ ). Повышение веса в течение предыдущего года между I и II группами (3 [2;6] кг против 5 [4;5] кг) статистических различий не имело. Несмотря на такие результаты, клиническая значимость различий роста была всего -4 [-5;-3] кг, что является незначительным для того, чтобы учитывать данный показатель в качестве предиктора туберкулеза легких в повседневной практике врача. Тем не менее, существенная статистическая разница роста впервые выявленных больных туберкулезом легких и здоровых лиц позволяет использовать данный показатель в высокоточных системах прогнозирования и помощи в принятии решений. Такими системами могут быть различного рода математические модели или компьютерные системы, основанные на регрессионных уравнениях или нейронных сетях [1,15].

В связи с тем, что количественная оценка различий снижения и повышения массы в течение предыдущего года показывает их низкую клиническую значимость, нами была проведена качественная оценка этих различий. Качественная характеристика различий изменения массы тела в течение предыдущего года представлена в таблице 2. Представленные различия были статистически значимы ( $\chi^2=45,879$ , df=1,  $p < 0,001$ ) и показывают, что лица, у которых в течение предыдущего года про-

Таблица 2  
Изменение веса в течение предыдущего года  
в I и II группах

Показатель	I группа, абс., %±ДИ 95% n=342	II группа, абс., %±ДИ 95% n=386
Снижение массы в течение предыдущего года	131 38,3±5,15	52 13,5±3,41
Повышение массы в течение предыдущего года	21 6,1±2,54	58 15,0±3,56

изошло ощутимое ими снижение массы в I группе исследуемых встречались чаще в 2,8 раза. В тоже время, доля лиц, у которых в течение предыдущего года масса ощутимо повысилась во II группе была в 2,4 раза больше, чем в I группе. Таким образом, снижение массы тела в течение предыдущего года повышает риск выявления туберкулеза лёгких более чем в 1,5 раза (RR=1,85 ДИ 95% [1,61;2,12]), а повышение массы в течение предыдущего года снижает его почти в 2 раза (RR=0,53 ДИ 95% [0,37;0,78]).

Статистически значимые различия также были обнаружены в индексе массы тела между исследуемыми I и II групп (χ<sup>2</sup>=231,527, df=2, p<0,001). Все исследуе-

Таблица 3  
Индекс массы тела у исследуемых  
I и II групп

Индекс массы тела	I группа, абс., %±ДИ 95% n=342	II группа, абс., %±ДИ 95% n=386
Ниже нормы	67 19,6±4,20	4 1,0±0,99
Норма	241 70,5±4,83	144 37,3±4,82
Выше нормы	34 9,9±3,17	238 61,7±4,85

мые пациенты I и здоровые лица II групп по индексу массы тела были разделены согласно классификации Всемирной организации здравоохранения [12] на три группы: ниже нормы, где индекс массы тела был меньше 18,49 кг/м<sup>2</sup>, норма, где индекс массы тела был от 18,50 до 24,99 кг/м<sup>2</sup> и выше нормы, индекс массы тела в данной группе составлял более 25,0 кг/м<sup>2</sup> (табл. 3).

## ЛИТЕРАТУРА

- Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных // Автоматика и телемеханика. – 2007. – №9. – С.145-160.
- Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Зоркальцева Е.Ю. и др. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6. – С.199-202.
- Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Украинский медицинский часопис. – 2006. – №2. – С.113-119.
- Баласанянц Г.С., Федоров С.В. Эпидемиологическое значение основных путей выявления туберкулеза в общей лечебной сети // Российский семейный врач. – 2008. – Т. 12. №2. – С.36-40.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
- Иванова О.Г., Млордык А.В., Пузырева Л.В. и др. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в Омской области // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №4. – С.102-104.
- Кучеров А.Л., Ильичева Е.Ю. Новые подходы к активному выявлению больных туберкулезом // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. №12. – С.492-494.
- Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания у взрослых в учреждениях общей лечебной

Представленные данные свидетельствуют о том, что среди исследуемых I группы основную долю (70,5±4,83%) составили лица с индексом массы тела от 18,50 до 24,99 кг/м<sup>2</sup>. Однако, среди исследуемых, входящих во II-ю группу, наибольшим был удельный вес лиц с индексом массы тела более 25,0 кг/м<sup>2</sup> (61,7±4,85%).

У лиц с индексом массы тела ниже нормы повышается риск выявления туберкулеза легких более чем в 2 раза (RR=2,25 ДИ 95% [2,03;2,51]) по сравнению с лицами, имеющими иной индекс массы тела, а с индексом массы тела в пределах нормы – более чем в 1,5 раза (RR=2,13 ДИ 95% [1,77;2,55]). У лиц, имеющих индекс массы тела выше нормы, относительный риск выявления туберкулеза легких ниже более чем в 5 раз (RR=0,19 ДИ 95% [0,13;0,26]).

Таким образом, рост у больных туберкулезом был выше, чем у здоровых лиц, но клиническая ценность различий не значительна, что не позволяет использовать данный показатель во врачебной практике для определения риска выявления туберкулеза лёгких обособленно от других показателей и принятия решения о кратности проведения проверочного флюорографического обследования. Вес и индекс массы тела у здоровых лиц значительно выше, чем у больных туберкулезом. В этой связи, наиболее подходящим показателем, охватывающим одновременно рост и вес пациентов, который дает основания изменить сроки проверочного флюорографического обследования для отдельных лиц, является индекс массы тела. Кроме того, достаточно информативными являются показатели изменения массы в течение предыдущего года. Показанные в данной статье количественные и качественные характеристики больных туберкулезом и здоровых лиц, а также их различия позволяют повысить уверенность в устанавливаемом диагнозе при поступлении в приемное отделение, а также устанавливать кратность проверочного флюорографического обследования отдельных лиц врачами общей лечебной сети. Такая оценка может проводиться как самостоятельно врачом, так и с использованием различных компьютерных систем и математических моделей, разработка которых является довольно актуальной в настоящее время.

сети // Справочник поликлинического врача. – 2008. – №4. – С.4-8.

9. Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Черняев И.А., Шулев П.Л. Влияние социально-экономических факторов на смертность населения от туберкулеза на Урале // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №2. – С.151-158.

10. Татаринцева М.П., Иванова О.Г., Руднева С.Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Омской области в 1997-2010 гг. // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №6. – С.36-40.

11. Филиппова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В. и др. Современные тенденции эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №7. – С.13-16.

12. BMI classification // World Health Organization. URL: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (дата обращения: 15.04.2013).

13. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test to normality (complete samples) // Biometrika. – 1965. – Vol.52. – №3-4. P.591-611.

14. Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions // Annals of mathematical statistics. – 1939. – №10. – P.105-118.

15. Zhang Y., Fong S., Fiaidhi J., Mohammed S. Real-time clinical decision support system with data stream mining // Journal of biomedicine and biotechnology. – 2012. – Vol.2012. URL: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/580186/> (дата обращения: 15.04.2013).

Виноградов Константин Анатольевич – заведующий кафедрой медицинской кибернетики, доктор медицинских наук, профессор, тел. (391) 220 03 89, e-mail: vinogradov16@yandex.ru; Наркевич Анна Александровна – ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПО, тел. (391) 261 76 82, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

© МЫЩИК А.В., АКУЛИНИН В.А., СТЕПАНОВ С.С., ЛАРИОНОВ П.М. – 2013  
УДК: 616.813.1-018-091.81

## ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНАПСОВ НЕОКОРТЕКСА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ

Алексей Владимирович Мыщик<sup>1</sup>, Виктор Александрович Акулинин<sup>1</sup>,  
Сергей Степанович Степанов<sup>1</sup>, Петр Михайлович Ларионов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Акулинин; <sup>2</sup>Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, директор – д.м.н., проф. М.А. Садовой, лаборатория молекулярно-генетических и морфологических методов исследований, зав. – д.м.н., проф. П.М. Ларионов)

**Резюме.** Изучены возможности оценки структурно-функционального состояния синапсов неокортекса человека (n=5) с помощью комплексного использования иммунофлуоресцентной верификации синаптофизина и морфометрии. Установлено, что при использовании иммуногистохимических методов выявления синапсов и флуоресцентной микроскопии удается достаточно точно охарактеризовать только общую площадь маркированных частиц в единице поля зрения. Реальную численную плотность синапсов (в силу ограничения разрешающей способности флуоресцентного микроскопа) можно определить только при ультраструктурном исследовании. Обсуждаются проблемы получения объективной информации о структурно-функциональном состоянии синапсов неокортекса при использовании иммунофлуоресцентных методов и автоматизированного компьютерного анализа изображений с помощью программы ImageJ 1.46.

**Ключевые слова:** человек, неокортекс, синапсы, синаптофизин, иммунофлуоресценция, морфометрия, автоматизированный компьютерный анализ.

## CAPABILITIES OF MORPHOMETRY CHARACTERISTIC OF THE HUMAN NEOCORTEX SYNAPSES IN IMMUNOHISTOCHEMICAL VERIFICATION

A. V. Mytsik<sup>1</sup>, V. A. Akulinin<sup>1</sup>, S. S. Stepanov<sup>1</sup>, P. M. Larionov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, Russia; <sup>2</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Russia)

**Summary.** Possibilities of an estimation of a structural-functional condition of human neocortex synapses (n=5) by means of complex use of immunofluorescent verifications of the synaptophysin and morphometry have been studied. It has been established, that in the use of immunohistochemical methods of revealing synapses and fluorescent microscopy it is possible to characterise precisely only a total area of the marked particles in the unit of a field of vision. The real numerical synaptic density (owing to restriction of resolution of a fluorescent microscope) can be defined only in ultrastructural research. There have been discussed the problems of obtaining the objective information of a synapses structural-functional condition in the use of immunofluorescent methods and the automated computer analysis of images by means of program ImageJ 1.46.

**Key words:** human, neocortex, synapses, synaptophysin, immunofluorescence, morphometry, automated computer analysis.

Необходимость исследования структурно-функционального состояния межнейронных синапсов неокортекса человека обусловлена стремлением выявления закономерностей реорганизации межнейронных отношений и поиском средств регуляции деструктивных и компенсаторно-восстановительных процессов, лежащих в ее основе [5,8].

При иммуногистохимических исследованиях синапсов наиболее стабильные результаты получены при использовании первичных антител к синаптофизину, который является интегральным мембранным белком синаптических пузырьков. Поэтому иммуногистохимическое выявление синаптофизина с помощью специфических моно- и поликлональных антител широко используется для изучения синапсов в нервной системе [3,4,6,9-13].

Цель работы: исследование структурно-функционального состояния межнейронных синапсов неокортекса человека.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе Омской государственной медицинской академии и Department of Anatomy and Cell Biology (Goteborg University, Medicinaregatan 3-5, Goteborg S-41390, Sweden). Материал для гистологического исследования забирался в Омском областном бюро судебно-медицинской экспертизы. Данное исследование одобрено этическим комитетом Омской государственной медицинской академии.

Для исследования использовался аутопсийный материал (5-10 ч после смерти) из поля 10 (по Бродману) лобной коры большого мозга (ЛКБМ) погибших в результате несчастных случаев (n=5).

Мозг фиксировали в 4% растворе параформа на 0,1M фосфатном буфере (pH 7,2-7,4) при температуре +4°C (в течение 1 сут.) и заключали в парафин. Изготавливали серийные фронтальные срезы толщиной 10 мкм через все слои коры большого мозга, помещали их на предметные стекла. Для иммунофлуоресцентного исследования использовали первичные кроличьи поликлональные антитела (ImG) к синаптофизину, synaptophysin, p-38, (Rabbit Anti-Human Synaptophysin Polyclonal Antibody; Spring Bioscience, Pleasanton, USA, № E2174), разведение 1:300. Для визуализации иммунной реакции были использованы козлиные поликлональные вторичные антитела к иммуноглобулину кролика (Goat polyclonal Secondary Antibody to Rabbit IgG - H&L (TR) № ab6719; Abcam, Cambridge, England), разведение 1:200. Антитела ассоциированы с флуоресцентным красителем Texas Red<sup>®</sup> Sulfonyl Chloride (молекулярная масса 625 дальтон). Данное вещество имеет длину волны поглощения 596 нм и длину волны испускания 620 нм, свечение выглядит красным. Вторичные антитела были экспонированы 20 мин на качающейся поверхности при комнатной температуре, затем слайды были промыты 0,05% фос-

фатным буфером.

Иммуногистохимические препараты просматривались на BioRad MRC 600 конфокальном лазерном сканирующем микроскопе, присоединенном к флуоресцентному микроскопу Nikon FXA. Использовался аргоно-криптоновый лазер с фильтром для FITS (488 DF 10) и липофусцина (568 DF 10). Применялась двухканальная флуоресценция (увеличение линзы – x20 (объектив Nikon; Fluor 1.30), шаг просмотра срезов – 2 мкм, увеличение поля – 3, средняя плотность – 1, режим быстрого просмотра, 10 просмотров каждого среза с помощью фильтров Kalman с коэффициентом 3 и размером блока 1/4, сохранение в памяти компьютера). Область сканирования составляла 188x125 мкм, при этом размер пикселя (единица сканирования) был равен 0,49x0,49 мкм, а область просмотра составляла 384x256 пикселей. Иммунофлуоресценция и липофусциновая флуоресценция сначала проводилась с использованием фильтра 488 DF 10 через первый канал (зеленый) с получением изображения 5-10-ти Z-серийных участков, затем эту же область исследовали на липофусцин с фильтром 568 DF 10 через второй канал (красный). Формировались графические файлы (XXX.PIC), а затем на них с помощью программы ImageJ 1.46 анализировались изображения меченых синапсов.

Проверку статистических гипотез проводили при помощи программы STATISTICA 8.0 с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова (для парного сравнения) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для множественного сравнения). В каждом сравниваемом случае количество измерений и полей зрения клеток определялось требованиями выявления статистической значимости при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования иммуногистохимических препаратов слоя III ЛКБМ было установлено, что флуоресцентная метка на синаптофизин маркировала множество разнообразных мелких и крупных структур на теле нейронах и в нейропиле. При этом преобладали нейроны с интенсивным непрерывным свечением синаптофизин-позитивного материала на всей поверхности клетки.

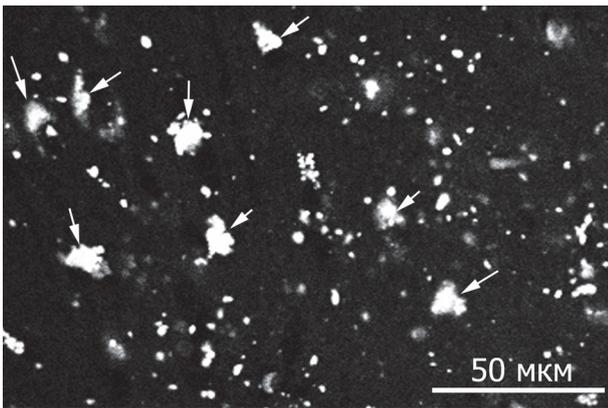


Рис. 1. 8-битное изображение синаптофизин-позитивных структур слоя III лобной коры большого мозга в поле зрения микроскопа (23500 мкм<sup>2</sup>). Большое количество нейрон-ассоциированной флуоресцирующей метки на телах нейронов (стрелки). Иммунофлуоресценция. Об. x20.

Существенно то, что нейропилль неокортекса содержал многочисленные четкие гранулы продукта иммуногистохимической реакции и на препаратах практически отсутствовали синаптофизин-негативные нейроны. Метки на синаптофизин располагались неравномерно, компактно в виде гранул без диффузии флуоресцирующего вещества в окружающее пространство нейропиля (рис. 1).

Таким образом, все вышесказанное свидетельствовало о том, что на аутопсийном материале неокортекса человека отчетливо верифицируются синаптофизин-позитивные структуры, которые могут быть подвергнуты морфометрическому анализу. Для этой цели нами использовалась программа ImageJ 1.46, специально адаптированная для анализа графических изображений.

На флуоресцентном микроскопе область просмотра составляла 188x125 мкм (384x256 пикселей), размер пикселя (единица сканирования, разрешающая способность матрицы) был равен 0,49x0,49 мкм, что было несколько меньше разрешающей способности оптического микроскопа (около 0,20 мкм).

Для увеличения степени детализации при работе с изображениями в программе ImageJ 1.46 мы целенаправленно уменьшили размер пикселя на полученных цифровых изображениях до 0,049x0,049=0,002 мкм<sup>2</sup>. В результате анализируемое на препарате поле зрения (188x125=23500 мкм<sup>2</sup>) составило 3840x2560=9830400 пикселей на изображение 32,1x21,4 см (118,1 пикселей на 1 см, конечное увеличение x1700).

Морфометрический анализ флуоресцентных изображений (8-битовые) мы проводили после их превраще-

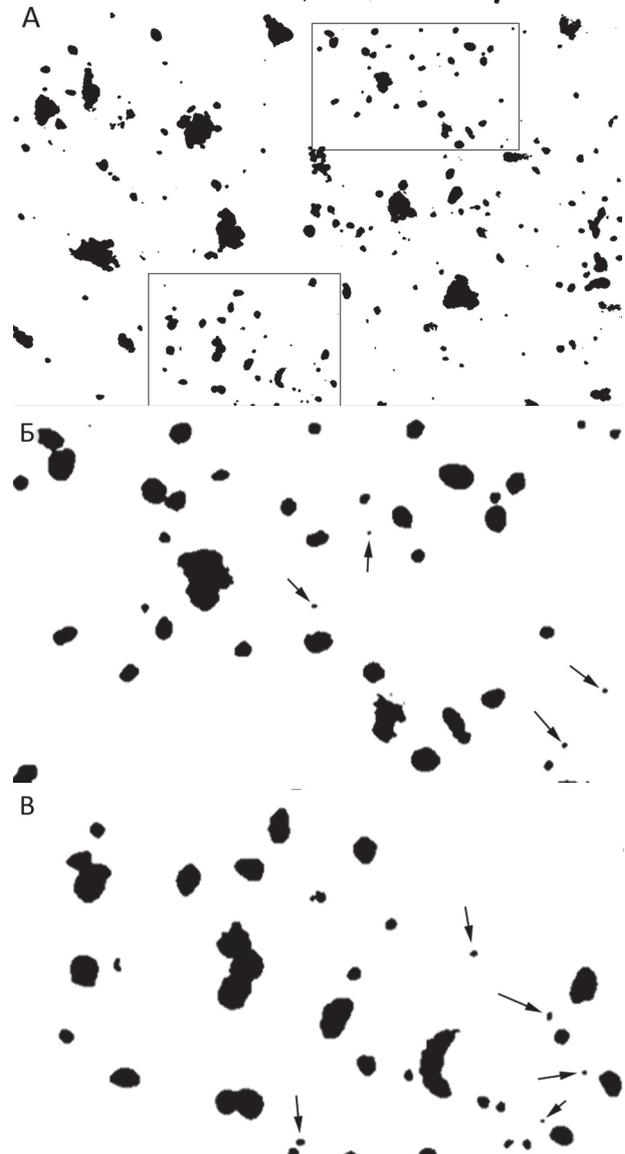


Рис. 2. Маска 8-битового изображения поля зрения (23500 мкм<sup>2</sup>) слоя III коры большого мозга человека (А), созданная программой ImageJ 1.46 (оригинал на рис. 1); Б, В – увеличенные фрагменты изображения. Стрелками отмечены самые мелкие частицы.

ния (Threshold) в маски (рис. 2А). При автоматическом анализе частиц (Analyze Particles) на масках их размер и форма не лимитировались. Это позволило отразить на масках все, даже очень мелкие частицы реального изображения (рис. 2Б, В). Минимальный размер выявленной частицы на изображении был равен 1 пикселю (0,049x0,049 мкм – на реальном препарате).

Маска представленного для иллюстрации реального изображения (поле зрения 23500 мкм<sup>2</sup>) содержала 230 частиц различных размеров и формы, отражающих имеющийся в конкретном срезе синаптофизин-позитивный флуоресцирующий материал (рис. 2А). Мелкие частицы по форме приближались, как правило, к эллипсу или кругу (рис. 2Б, В), а крупные частицы имели сложную форму конгломератов и, судя по контурам, состояли из округлых мелких частиц (рис. 2А).

Площадь частиц на рис. 2А варьировала от 0,0024 мкм<sup>2</sup> (один пиксель) до 89,6 мкм<sup>2</sup> (37328 пикселей) (рис. 3). Пики гистограммы (n=11), превышающие на изображении 10000 пикселей (24 мкм<sup>2</sup>) принадлежали конгломератам аксосоматических синапсов различных нейронов ЛКБМ.

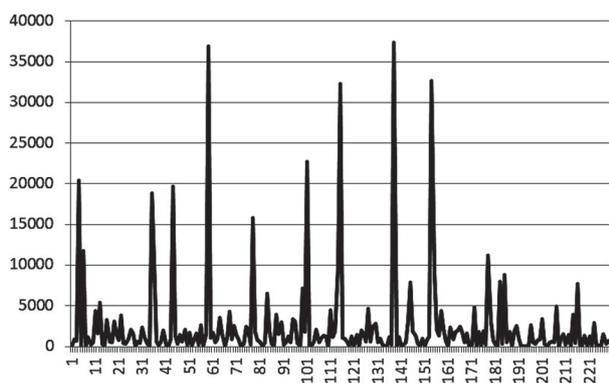


Рис. 3. Гистограмма распределения 230 частиц синаптофизин-позитивного материала в слое III лобной коры большого мозга по площади проекций на изображение.

После морфометрического анализа на маске анализируемого поля зрения четко выявлялось 5 групп (кластеров) частиц: 1) до 600 пикселей (до 1,4 мкм<sup>2</sup>); 2) 650-2000 пикселей (1,6-4,8 мкм<sup>2</sup>); 3) 2100-4500 пикселей (5,0-10,8 мкм<sup>2</sup>); 4) 4510-10000 пикселей (10,8 до 24,0 мкм<sup>2</sup>) и 5) более 10100 пикселей (24,2-89,6 мкм<sup>2</sup>) (n=11). Самыми большими по количеству частиц были группа 1 (n=98) и 2 (n=74), меньше частиц было в группе 3 (n=33) и существенно меньше в группе 4 (n=14) и 5 (n=11).

Все частицы занимали 5,84% (1373 мкм<sup>2</sup>) площади поля зрения (23500 мкм<sup>2</sup>). При этом частицы группы 1 занимали 0,23%, группы 2 – 0,96%, группы 3 – 0,98%, группы 4 – 1,9% и группы 5 – 2,64% площади поля зрения. Среди всех маркированных частиц площадь мелких частиц группы 1 составила 3,9%, группы 2 – 16,4%, группы 3 – 16,8%, группы 4 – 17,6% и группы 5 – 45,3%.

Таким образом, синаптофизин-позитивный материал аксосоматических синапсов занимал 45,3% площади всех выявленных частиц. Все остальные синапсы аксошипииковые и аксондендритные синапсы нейропиля составили 54,7%.

Четкое разделение всех синаптофизин-позитивных частиц на пять групп позволяет предположить, что представители этих групп принадлежали разным типам синаптических устройств. Площадь частиц группы 1 отражала структурно-функциональное состояние по-

пуляции мелких синапсов, группы 2 – простых синапсов средних размеров, группы 3 – гипертрофированных синапсов или сложных синаптических устройств, группы 4 – конгломератов синапсов на крупных дендритах, группы 5 – конгломератов синапсов на телах нейронов.

Таблица 1

Результаты морфометрического анализа иммуногистохимических препаратов (n=50) слоя III лобной коры большого мозга человека (n=5) в норме

Показатель	Размер частиц, мкм <sup>2</sup>				
	до 1,4	1,6-4,8	5,5-10,8	10,9-24,0	более 24,2
Численная плотность частиц (на 23500 мкм <sup>2</sup> )	95±14	76±11*	33±4*	14±3*	11±4
Средняя площадь, мкм <sup>2</sup>	0,6±0,1	3,1±0,5*	6,9±0,8*	16,4±4,2*	53,9±9,5*
Средний диаметр, мкм	0,8±0,2	1,9±0,7*	2,9±0,5*	4,6±1,1*	8,3±1,4*
Форма	Круг	Круг	Круг, овал	Овал, ГО	ГО

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с предыдущей группой частиц; ГО – гроздевидное образование. Материал представлен как медиана ± среднее квадратическое отклонение.

Общая численная плотность дискретных синаптофизин-позитивных частиц составила 1,0 на 100 мкм<sup>2</sup> плоскости среза слоя III. Это существенно меньше, чем реальная плотность синапсов, выявленная нами в этом слое при электронномикроскопическом исследовании неокортекса человека (15-18 на 100 мкм<sup>2</sup>) [2]. Последнее свидетельствует о том, что большая часть синапсов при иммунофлуоресцентном исследовании выявляется в составе конгломератов. С учетом того, что средняя площадь терминали около 0,5 мкм<sup>2</sup>, общая численная плотность синапсов на рис. 1 составляла, вероятно, около 12 на 100 мкм<sup>2</sup>, что сопоставимо с данными ультраструктурного исследования [2].

Морфометрическая характеристика синаптофизин-позитивного материала в слое III ЛКБМ всех включенных в исследование пациентов представлена в таблице (табл. 1).

Данные таблицы подтверждают общие закономерности распределения синаптофизин-позитивных частиц в слое III, полученные при анализе рис. 1. Исходя из этого, можно с высокой долей вероятности дискриминировать частицы маски изображения по реальным структурам неокортекса. Ассоциированные с нейронами крупные частицы с высокой степенью вероятности являются конгломератом флуоресцирующих синаптофизин-позитивных аксосоматических синапсов. Более мелкие одиночные частицы, которые являлись в основном маской аксошипииковых и аксондендритных синапсов, занимали 40-70% (95% доверительный интервал) площади поля зрения и располагались в нейропиле.

Таким образом, при иммунофлуоресцентном исследовании можно получить информацию о расположении, распределении и площади всех синаптофизин-позитивных терминалей синапсов, а общую численную плотность синапсов точно определить нельзя. Это связано с низкой разрешающей способностью флуоресцентных микроскопов, а также со сливанием изображений соседних священных частиц в однородные конгломераты. В результате численная плотность маркированных частиц на маске изображения в 10-15 раз меньше, чем реальная плотность синаптических терминалей в конкретной нервной ткани. Однако определение численной плотности синапсов возможно на масках отдельных участков нейропиля, содержащих только простые мелкие или не очень крупные сложные конгломераты частиц. Последнее облегчается с использованием программы ImageJ 1.46, которая позволяет разделять присутствующие сложные фигуры на составляющие с помощью плагина «Watershed».

В данной работе проведен анализ большого количества флуоресцирующих объектов, точное морфометрическое исследование которых стало возможным только с использованием многофункциональной программы ImageJ 1.46. В настоящее время происходит интенсивное внедрение компьютерного анализа изображений нерв-

ной ткани с использованием данной программы в практику морфометрических исследований [1,7]. Программа обеспечивает быстрый и качественный анализ сложных графических объектов, а, по нашим данным, позволяет очень хорошо дискриминировать синаптофизин-позитивные структуры любых размеров и формы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мыщик А.В., Степанов С.С., Ларионов П.М., Акулинин В.А. Актуальные проблемы изучения структурно-функционального состояния нейронов коры большого мозга человека в постшемическом периоде // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т. 1. № 1. – С.37-48.
2. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). – Омск, 2008. – 408 с.
3. Хренов Ф.И., Беличенко П.В., Шамакина И.Ю. Количественный анализ синаптофизина (p38) в мозге потомства второго поколения от самцов крыс с длительной морфинной интоксикацией // Бюллетень exper. биол. и мед. – 2000. – Т. 129. №1. – С.50-52.
4. Downes E.G., Robson J., Grailly E., et al. Loss of synaptophysin and synaptosomal-associated protein 25-kDa (SNAP-25) in elderly Down syndrome individuals // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2008. – Vol. 34. №1. – P.12-22.
5. Fiala J.C. Reconstruct: a free editor for serial section microscopy // Journal of Microscopy. – 2005. – Vol. 218. №1. – P.52-61.
6. Glantz L.A., Gilmore J.H., Hamer R.M., et al. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood // Neurosci. – 2007. – Vol. 149. №3. – P.582-591.

Полученные результаты необходимо учитывать при анализе состояния межнейронных синаптических взаимоотношений в коре большого мозга человека при различных сравнительных исследованиях, базирующихся на иммуногистохимических методах верификации структур нервной ткани.

7. Ho S-Y., Chao C-Y., Huang H-L., et al. Neurphology]: An automatic neuronal morphology quantification method and its application in pharmacological discovery // BMC Bioinformatics. – 2011. – Vol. 12. – P.1-18.
8. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A.R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex // J Neurosci Res. – 2006. – Vol. 83. №2. – P.177-180.
9. Millerot-Serruot E., Chausset A., Mossiat C., et al. Effect of early decrease in the lesion size on late brain tissue loss, synaptophysin expression and functionality after a focal brain lesion in rats // Neurochem. Int. – 2007. – Vol. 50. №2. – P.328-335.
10. Nag T.S., Wadhwa S. Differential expression of syntaxin-1 and synaptophysin in the developing and adult human retina // J. Biosci. – 2001. – Vol. 26. №2. – P.179-191.
11. Roudenok V., Kuhnel W. The development of synaptophysin immunoreactivity in the human sympathetic ganglia // Ann. Anat. – 2001. – Vol. 183. №4. – P.345-351.
12. Shimada A., Keino H., Satoh M., et al. Age-related loss of synapses in the frontal cortex of SAMP10 mouse: a model of cerebral degeneration // Synapse. – 2003. – Vol. 48. №4. – P.198-204.
13. Wiedenmann B., Franke W.W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of M 38000 characteristic of presynaptic vesicles // Cell. – 1985. – Vol. 41. – P.1017-1028.

**Информация об авторах:** Мыщик Алексей Владимирович – ассистент, 644043, г.Омск, ул. Ленина,12, тел. (3812) 239298, факс (3812)230414, e-mail: elyse@mail.ru; Акулинин Виктор Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: akulinin@oms-osma.ru; Степанов Сергей Степанович – д.м.н., ст.н.с., e-mail: serg\_stepanov@mail.ru; Ларионов Пётр Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией, 630091, г.Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, тел. (383) 3633131, e-mail: ptrl@mail.ru

© КРИВОШЕЕВА Е.М., ФЕФЕЛОВА Е.В., БОРОДУЛИНА И.И., КОХАН С.Т., БОРОДУЛИНА Н.В. – 2013  
УДК 582.757

#### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА МОЛОЧАЯ ФИШЕРА НА РЕПАРАЦИЮ КОЖНОЙ РАНЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Евгения Михайловна Кривошеева<sup>1</sup>, Елена Викторовна Фефелова<sup>2</sup>, Ирина Ивановна Бородулина<sup>3</sup>,  
Сергей Тихонович Кохан<sup>1</sup>, Нина Владимировна Бородулина<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Читинский государственный университет, ректор – д.т.н., проф. С.А. Иванов, Институт социально-политических систем, директор – д.п.н., проф. М.Ю. Швецов, кафедра основ медицины, зав. – к.м.н., доц. С.Т. Кохан; <sup>2</sup>Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков; <sup>3</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, начальник – д.м.н., проф. А.Н. Бельских, кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, зав. – д.м.н., проф. Г.И. Прохвятилов)

**Резюме.** Было изучено влияние экстракта молочая Фишера на репарацию кожной раны у мышей. Выявлено, что исследуемый экстракт стимулирует процессы заживления, обладает иммуностимулирующим и антибактериальным эффектом. В условиях гипергомоцистеинемии эффективность экстракта молочая остается высокой.

**Ключевые слова:** экстракт молочая Фишера, ромасулан, гипергомоцистеинемия, экспериментальная рана у мышей.

#### INFLUENCE OF *EUPHORBIA FISHERIANA STEUDEL* EXTRACT ON DERMAL WOUND REPARATION IN EXPERIMENT

Е.М. Krivosheeva<sup>1</sup>, E.V. Fefelova<sup>2</sup>, I.I. Borodulina<sup>3</sup>, S.T. Kohan<sup>1</sup>, N.V. Borodulina<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Chita State University; <sup>2</sup>Chita State Medical Academy; <sup>3</sup>Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

**Summary.** Influence of *Euphorbia Fischeriana Steudel* extract on dermal wound reparation was studied in mice. The extract under study was revealed to have immunostimulating and antibacterial effect and stimulates reparation. In condition of hyperhomocysteinemia efficiency of the extract stays the same.

**Key words:** *Euphorbia Fischeriana Steudel* extract, romasulane, hyperhomocysteinemia, experimental wound in mice.

Одной из самых актуальных и сложных проблем в хирургии является лечение ран. Послеоперационные гнойные осложнения развиваются у 30% пациентов [5,7]. Серьезное влияние на течение раневого процесса оказывают изменение микрофлоры раны и реактив-

ность организма [2,7]. Перспективным направлением в лечении является поиск препаратов, обладающих антисептическим действием, благотворно влияющих на местный иммунитет, ускоряющих заживление.

При деметилировании метионина образуется гомо-

цистеин, избыток которого приводит к повреждению сосудистой стенки за счет нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Окислительный стресс, вызванный гипергомоцистеинемией (ГГЦ), способствует перекисному окислению белков и липидов, а также усилению тромбогенеза и коагуляции [6]. Данные сдвиги усугубляют альтерацию и замедляют процессы выздоровления.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, уровень гомоцистеина 10 мкмоль/л следует считать пограничным у лиц с наличием факторов риска (нездоровый образ жизни, употребление оральных контрацептивов, иммунодепрессантов и т.п.). К повышению уровня гомоцистеина в плазме крови приводят нарушения превращения гомоцистеина как в метионин, так и в цистеин [6]. Изучению механизмов влияния ГГЦ на течение раневого процесса в научной литературе уделяется недостаточное внимание.

В современной медицине используется множество фитопрепаратов, но поиск новых, более эффективных и безопасных средств продолжается. Молочай Фишера (*Euphorbia Fischeriana*, *Euphorbia Pallasii tures L.*) давно и с успехом применяется в народной медицине. Он произрастает на южных и юго-западных склонах Забайкальского края, Маньчжурии, в Китае [3]. Эффективность молочая объясняется богатым химическим составом: наличием флавоноидов, сапонинов, гликозидов, селена, аскорбатов, лактонов, обеспечивающих бактерицидное, противовоспалительное, противоопухолевое действие [1,3,8,9]. Употребляется настойка, обладающая одним из неблагоприятных побочных эффектов – токсичностью. В тибетской медицине порошком корня молочая Фишера лечат ожоговые раны, трофические язвы и фурункулы [4].

В научной медицинской литературе нами не найдены данные об использовании экстракта корней молочая Фишера при лечении ран.

Целью нашей работы явилось изучение влияния экстракта молочая Фишера (ЭМФ) на раневую процесс в условиях гипергомоцистеинемии. Эффективность ЭМФ сравнивали с фармакопейным растительным препаратом ромазулан на основе экстракта ромашки, обладающим антибактериальными, противовоспалительными и репаративными свойствами.

## Материалы и методы

Эксперимент поставлен на 80 белых лабораторных мышках – самцах средней массой 26 грамм. Мыши содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045-73 от 06.04.73, получали стандартный корм и воду без ограничения. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (СИЖС) в 1985 г. По окончании эксперимента животных усыпляли передозировкой фторотанового наркоза.

Животные были разделены поровну на 8 групп (по 10 мышей в каждой группе): 1-я – интактные мыши (контроль I), 2-я – животные, у которых рана находилась под асептической повязкой (контроль II), 3-я – мыши со сформированным состоянием ГГЦ (контроль III), 4-я – с раной, повязка на которой содержала ромазулан, 5-я – с раной, леченой повязкой с ЭМФ, 6-я – животные с ГГЦ с раной, покрытой асептической повязкой, 7-я – мыши с ГГЦ, у которых при лечении раны использовался ромазулан, 8-я – животные с ГГЦ с повязкой на рану, содержащей ЭМФ.

Рану формировали путём иссечения кусочка кожи в области задней поверхности шеи с помощью ножниц и скальпеля по разметке шаблона в виде круга площадью 45 мм под фторотановым наркозом. На 1, 5 и 10 сутки измеряли её площадь и рассчитывали величину относительного заживления по методу А.Б. Шнайдера [10]. Модель гипергомоцистеинемии формировали внутрибрюшинным введением гомоцистеина в дозе 0,001 мг на 1 мл ОЦК в течение 10 дней. Уровень гомоцистеина определяли методом ВЭЖХ.

Всем животным ежедневно меняли повязки и измеряли площадь раны. На 5-е и 10-е сутки исследовали кровь на фагоцитоз с использованием латекса (2,0 мкм), оценивали фагоцитарную активность, фагоцитарный индекс и резервную возможность нейтрофилов. На 1, 5 и 10-е сутки проводили бактериологический анализ. Состояние микробного пейзажа раны оценивали по уровням выявляемости и обсемененности.

Экстракт из корня молочая Фишера готовили методом трехэтапной спиртовой-хлороформной экстракции с предварительной очисткой сырья от смол, обладающих токсическим раздражающим действием. Ромазулан разводили согласно инструкции.

Полученные данные обработаны методами непараметрической статистики в программе Statistica for Windows v. 6,0 (StatSoft, USA, 1999). Описательная статистика проводилась с помощью медианы, 25 и 75 процентилей. Значимость изменений сравниваемых показателей анализировалась с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента получены следующие результаты. Уровень гомоцистеина у интактных животных составил в среднем 4,46 мкмоль/л. При моделировании ГГЦ на 5 сутки уровень гомоцистеина поднялся до  $28,0 \pm 1,2$  мкмоль/л, а к 10 суткам достиг  $39,1 \pm 1,34$  мкмоль/л.

ГГЦ резко замедляла процессы репарации раны, снижая скорость регенерации в 3 раза относительно показателей 2 группы ( $p < 0,001$ ).

При анализе площади раны выявлено, что на 5 сутки площадь раны, леченой ЭМФ (5 группа), уменьшилась на 28,6%, леченой ромазуланом (4 группа) – на 13,5%. На 10 сутки с ЭМФ – на 49%, с ромазуланом – на 31% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

Динамика площади раны у экспериментальных животных (мм<sup>2</sup>)

№	Группа	5 сутки		10 сутки		Уровень значимости различий (5 и 10 сут)
		Среднее значение показателя	95% доверительный интервал	Среднее значение показателя	95% доверительный интервал	
1	Контроль П (без медикаментозного лечения) (n=10)	25,5	23,8-27,19	7,9	6,49-9,3	$p \leq 0,001$
2	Лечение ромазуланом (n=10)	22,4	21,04-23,76	5,6	4,69-6,5	$p \leq 0,001$
3	Лечение ЭМФ (n=10)	18,7	17,74-19,66	4,1	3,87-4,33	$p \leq 0,001$
4	Контроль П (без лечения) на фоне ГГЦ (n=10)	35,8	34,74-36,85	27,2	26,14-28,25	$p \leq 0,001$
5	Лечение ромазуланом на фоне ГГЦ (n=10)	32,0	30,74-33,26	23,1	22,06-24,14	$p \leq 0,001$
6	Лечение ЭМФ на фоне ГГЦ (n=10)	24,8	23,86-25,74	14,8	13,86-15,74	$p \leq 0,001$

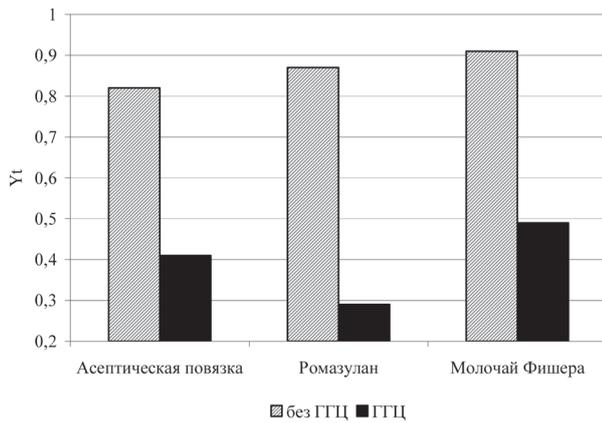


Рис. 1. Изменение величины относительного заживления кожной раны у мышей при использовании различных повязок.

В условиях ГГЦ на 5 сутки площадь раны, леченой ЭМФ (8 группа), уменьшилась на 31,6%, ромазуланом (7 группа) – на 12%. На 10 сутки она сократилась у мышей 8 группы на 45%, в 7 группе только на 6% ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Величина относительного заживления раны подтвердила полученные результаты (рис. 1).

активацией процессов перекисного окисления липидов. На 5 сутки наибольшая фагоцитарная активность выявлялась у мышей, леченых ЭМФ в обеих экспериментальных группах: без ГГЦ ФП выше в 6 раз относительно интактных, в условиях ГГЦ ФП выше в 5,3 раза, в то время как при лечении ромазуланом ФП был значительно ниже: в 3,5 и 2,3 раз соответственно. На 10 сутки ЭМФ не оказывал влияния на ФП, т.к. процесс репарации близился к завершению (табл. 2).

Фагоцитарное число и резервная возможность фагоцитоза не имели значимых различий в экспериментальных группах.

Состояние микробного пейзажа раны оценивали при количественном и качественном его изучении. По частоте встречаемости в ране преобладали *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus saprofiticus* и *Staphylococcus aureus*. На протяжении всего эксперимента отмечалась тенденция увеличения количества *Staphylococcus saprofiticus* в группе контроля II, в то время как в опытных группах № 4 и 5 его количество оставалось в пределах нормы. На фоне ГГЦ частота встречаемости вышеперечисленных микроорганизмов не менялась.

Уровень обсемененности раны *Candida albicans* у мышей II контрольной группы на 5 сутки был выше, чем в 4 и 5 опытных группах в 13 раз. К окончанию эксперимента наименьший уровень обсемененности раны *Candida*

Таблица 2

Фагоцитарный показатель у экспериментальных животных

№	Группа	5 сутки		10 сутки		Уровень значимости различий (5 и 10 сут)
		Среднее значение показателя	95% доверительный интервал	Среднее значение показателя	95% доверительный интервал	
1	Контроль I (интактные мыши) (n=10)	14,7	14,35-15,05	-	-	-
2	Контроль II (без медикаментозного лечения) (n=10)	33,8	33,14-34,45	36,2	34,86-37,540	$p > 0,05$
3	Контроль III (ГГЦ)	11,5	11,12-11,88	-	-	-
4	Лечение ромазуланом (n=10)	52,6	51,9-53,29	24,7	23,12-26,28	$p \leq 0,001$
5	Лечение ЭМФ (n=10)	90,0	89,52-90,48	35,4	34,04-36,76	$p \leq 0,001$
6	Контроль II (без лечения) на фоне ГГЦ (n=10)	11,7	0,68-12,71	12,6	11,52-13,68	$p \leq 0,001$
7	Лечение ромазуланом на фоне ГГЦ (n=10)	34,5	33,89-35,11	24,3	23,71-24,89	$p \leq 0,001$
8	Лечение ЭМФ на фоне ГГЦ (n=10)	79,1	78,57-79,63	16,3	15,71-16,89	$p \leq 0,001$

Таким образом, действие ЭМФ в 2 раза ускорило процессы репарации на 5 сутки течения раневого процесса, на 10 сутки его действие также превосходило эффект ромазулана на 58%. В условиях ГГЦ эффективность ЭМФ возрастала. Так, на 5 сутки эффект ЭМФ превышал действие ромазулана в 2,6 раза, а на 10 суток – в 7,5 раз.

В условиях ГГЦ ромазулан практически не влиял на скорость заживления раны, в то время как влияние ЭМФ наиболее выражено – в условиях ГГЦ он в три раза ускорял процессы репарации.

Одним из важнейших моментов, влияющих на регенерацию, является наличие факторов роста. Известно, что моноциты и нейтрофилы способны выделять факторы роста. Поэтому следующим этапом нашей работы была оценка фагоцитарной активности нейтрофилов. Для этого провели оценку фагоцитарного показателя (ФП). ГГЦ снижала фагоцитарную активность нейтрофилов на 22%, при раневом процессе на фоне ГГЦ данный показатель не повышался, что можно объяснить

*albicans* отмечался в опытной группе с ЭМФ. В условиях ГГЦ уровень обсемененности *Candida albicans* был ниже в 10 раз, по сравнению со II контрольной группой. Эффект влияния ЭМФ на рост *Candida albicans* в условиях ГГЦ превосходил эффект ромазулана в 2,3 раза.

*Staphylococcus aureus* отсутствовал в исследуемых смывах в обеих опытных группах, в то время как у 50% животных, не получавших лечение, уровень КОЕ варьировал от  $52,5 \times 10^5$  до  $78,25 \times 10^4$ . Оба препарата уменьшали содержание в ране как *Staphylococcus aureus*, так и *Escherichia coli*. На фоне ГГЦ прослеживается отчетливое влияние ЭМФ на *Staphylococcus aureus*, в то время как ромазулан не оказывал действия на данный микроорганизм.

Данные, полученные в ходе нашего эксперимента, свидетельствуют о хорошей стимуляции репаративных процессов при лечении раны экстрактом молочая Фишера. Гипергомоцистеинемия замедляет процессы заживления раны, но, несмотря на это, эффективность экстракта молочая остается высокой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дуленова Б.И., Касич В.Б., Попова О.А. и др. Лекарственные растения Забайкалья: Методические рекомендации. – Чита, 1991. – 67 с.
2. Раны и раневая инфекция: Рук-во для врачей / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд. – М.: Медицина,

1990. – С.9-38.

3. Телятьев В.В. Целебные клады Центральной Сибири. – Иркутск, 2000. – С.173-174.

4. Убашиев И.О., Назаров-Рыгдылон И.О., Убашиев В.Э. и др. Раны и их лечение в тибетской медицине. – Новосибирск: Наука, 1990. – 192 с.

5. Хирургические инфекции. Руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – СПб.: Питер, 2003. – С.21-30.

6. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека // Успехи современной биологии. – 2007. – №5. – С.471-482.

7. Шаматкова С.В. Использование аутовакцины в комплексном хирургическом лечении гнойно-воспалительных процессов мягких тканей в эксперименте иммуномодуляторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2008. – 20 с.

8. Шашков С.И., Бураева Л.Б., Цыренжапов А.В. и др.

Противовоспалительное действие настойки корней молочая Фишера // Человек и лекарство: сборник материалов VIII Российского национального конгресса. – М., 2001. – С. 96.

9. Шашков С.И., Бураева Л.Б., Старостенко Ф.М. Влияние настойки корней молочая Фишера на коагуляционное звено при воспалительном процессе // Человек и лекарство: сборник материалов VIII Российского национального конгресса. – М., 2001. – С.85.

10. Шнайдер А.Б. Влияние некоторых полисахаридных препаратов на скорость заживления ран кожи вторичным натяжением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1983. – 24 с.

**Информация об авторах:** Кривошеева Евгения Михайловна – к.м.н., доцент кафедры, e-mail: krivosheeva\_e\_m@mail.ru; Фелелова Елена Викторовна – к.м.н., доцент, e-mail: fefelova elena@mail.ru; Бородулина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор; Кохан Сергей Тихонович – к.м.н., доцент кафедры; Бородулина Нина Владимировна – студентка 5 курса стоматологического факультета.

© КРОПОТИНА Т.В., МОРОВА Н.А., ГУДИНОВА Ж.В., КОКУХИНА Н.С. – 2013  
УДК: 616.72-002.77+616.1

### ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Татьяна Владимировна Кропотина<sup>1</sup>, Наталья Александровна Морова<sup>2</sup>,  
Жанна Владимировна Гудинова<sup>3</sup>, Наталья Сергеевна Кокухина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Омская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев; <sup>2</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин, кафедра общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, зав. – д.м.н., проф. Ж.В. Гудинова)

**Резюме.** С целью прогноза формирования ишемической болезни сердца (ИБС) у 75 больных ревматоидным артритом (РА) в сочетании с ИБС проведена оценка распространенности традиционных кардиоваскулярных факторов риска (ФР) (курения, артериальной гипертензии (АГ), избыточного веса, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям) в сравнении с группой ИБС без РА. Установлено приоритетное влияние системного воспаления на формирование ИБС у больных РА по сравнению с традиционными ФР ИБС. Разработан способ прогноза возраста развития АГ и клинических проявлений ИБС у заболевших РА. Показана необходимость своевременной коррекции ФР, профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярные факторы риска.

### RISK FACTORS AND PREDICTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTRITIS

T.V. Kropotina<sup>1</sup>, N.A. Morova<sup>2</sup>, J.V. Gudimova<sup>2</sup>, N.S. Kokuchina<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Omsk Regional Clinical Hospital; <sup>2</sup>Omsk State Medical Academy, Russia)

**Summary.** In order to forecast the formation of ischemic heart disease (IHD) in 75 patients with rheumatoid arthritis (RA) and IHD assessed the prevalence of traditional cardiovascular risk factors (RF) (smoking, hypertension, obesity, family history of cardiovascular disease) compared with a group of IHD without RA. The priority influence of systemic inflammation on the formation of coronary artery disease in patients with RA compared with traditional risk factors of CHD was proved. A method of forecasting the age of hypertension and clinical manifestations of IHD in cases of RA was developed. The necessity of timely correction of risk factors, prevention of cardiovascular complications was proved.

**Key words:** rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, cardiovascular risk factors.

Развитие РА ассоциировано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин [6,13,15]. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с РА колеблется от 1,4 до 3,69 по сравнению с общей популяцией [9]. Женщины с РА в 2 раза чаще страдают от инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с женщинами без РА [3]. Признание патогенетической связи между РА и ИБС нашло отражение в современной классификации РА, в которой атеросклероз относят к осложнениям РА [4].

Кардиоваскулярная патология при РА патогенетически связана с неконтролируемым системным воспалением, что подтверждается определенным сходством иммунопатологических сдвигов при РА и атеросклерозе [1]. Более раннее развитие атеросклероза у больных РА, по-видимому, обусловлено наличием клинически выраженного или субклинического ревматоидного васкулита [5]. Высокая активность РА не только сопровождается повреждением эндотелия и ранним дебютом атеросклероза, но и способствует развитию нестабиль-

ности атеросклеротических бляшек [7,9,14]. Это объясняет более высокую частоту развития острого коронарного синдрома у больных с РА и более высокую смертность от него [11]. Развитие сосудистой патологии при РА связано с накоплением традиционных факторов кардиоваскулярного риска, хроническим воспалением, аутоиммунными нарушениями, составляющими основу патогенеза этих заболеваний, побочными эффектами противоревматической терапии и недостаточным вниманием к профилактике острых сосудистых катастроф со стороны врачей и пациентов [2,8,12].

У больных РА чаще, чем в популяции, встречаются атипичные формы стенокардии. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ клиническое течение ИБС у 50% лиц с РА и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом протекает бессимптомно, и более чем у 20% больных болевой синдром отсутствует даже при развитии острого коронарного синдрома, что значительно усложняет диагностику ИБС на ранних стадиях [10].

Если предположить, что в развитии ИБС при РА играют роль особые факторы риска, отличные от группы больных с ИБС без РА, можно ожидать различного распределения факторов кардиоваскулярного риска в группах лиц с ИБС в сочетании с РА и без него. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА позволяет определить перечень мероприятий, направленных на профилактику и своевременную диагностику ССЗ и предупреждение ССО.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости традиционных кардиоваскулярных факторов риска у больных, страдающих РА и ИБС, в сравнении с группой больных ИБС без РА, разработать способ прогноза возраста развития АГ и клинических проявлений ИБС у заболевшего РА.

### Материалы и методы

Обследовано 75 больных (61 женщина и 14 мужчин) с достоверным диагнозом РА (EULAR/ACR, 2010) и ИБС, находившихся на лечении в ревматологическом отделении БУЗОО «ОКБ» в связи с высокой активностью РА. В исследование включены больные, у которых симптомы РА появились раньше, чем признаки ИБС. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое обследование проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России и Российским кардиологическим обществом.

Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Возраст женщин, включенных в исследование, составил от 42 до 75 лет (средний – 61 год), мужчин – от 35 до 74 (средний – 60 лет). Проведен анализ встречаемости факторов риска развития ИБС в обеих

Клиническая характеристика группы больных, страдающих ревматоидным артритом и ИБС (n=90)

Показатели	Женщины (n=61)	Мужчины (n=14)
Возраст, годы	61,0 (54,0; 66,0)	60,0 (55,0; 62,0)
Возраст возникновения РА, годы	46,0 (40,0; 55,0)	50,0 (42,0; 56,0)
Длительность РА, годы	13,0 (6,0; 19,0)	6,5 (4,0; 16,0)
DAS 28, баллы	5,95 (5,38; 6,70)	5,37 (4,84; 6,66)
ВАШ, баллы	65,0 (55,0; 70,0)	58,0 (55,0; 65,0)
СРБ, мг/л	21,0 (12,0; 36,0)	36,0 (24,0; 56,0)
РФ, МЕ/мл	190,0 (87,5; 379,5)	269,0 (53,0; 457,0)
АЦЦП, U/мл	226,7 (72,8; 432,5)	240,0 (84,6; 568,0)
Внесуставные проявления, n (%)	25 (41,0)	8 (57,1)
Ревматоидные узелки	21 (34,4)	6 (42,9)
Васкулит	12 (19,7)	2 (14,3)
Нейропатия	17 (27,9)	3 (4,9)
Синдром Рейно	6 (9,8)	1 (7,1)
Синдром Шегрена	1 (1,6)	0 (0)
Рентгенологическая стадия, n (%) 1/2/3/4	0/14/28/9 (0/23,0/46,0/11)	0/1/11/3 (0/7,1/71,6/21,3)
Функциональный класс, n (%) 1/2/3/4	3/26/29/3 (4,9/42,7/47,5/4,9)	0/4/9/1 (0/28,6/64,3/7,1)

группах. Учитывали пол, наследственность, увеличение индекса массы тела (ИМТ), курение, уровень липидов крови, наличие АГ. В обеих группах оценили уровень С-реактивного белка количественным методом на анализаторе «Turbox +» (Финляндия).

Группу сравнения составили больные (женщин – 70, мужчин – 62), страдающие ИБС, находившиеся на лечении в кардиологических отделениях БУЗОО «ОКБ». В исследование не включали больных с сахарным диабетом и больных, страдающих онкологическими заболеваниями.

Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартиля (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>), для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных –  $\chi^2$ .

Влияние одного фактора на другой оценивалось методом регрессионного анализа. Расчеты проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Проведены все необходимые процедуры проверки значимости корреляционно-регрессионного анализа, в том числе визуальная.

### Результаты и обсуждение

Оценка ФР была проведена по гендерным группам. Женщины. Сравнение частоты распространенности факторов кардиоваскулярного риска у женщин с ИБС

Таблица 2

Характеристика ФР ИБС у женщин в зависимости от РА, Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

	РА (+), n=61	РА (-), n=70	U	p
Возраст, годы	61,0 (54,0; 66,0)	61,5 (58,0; 69,0)	1761,5	0,185
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5 (25,0; 30,0)	30,8 (27,7; 33,5)	1486,0	0,003
Холестерин, ммоль/л	5,9 (5,29; 6,35)	4,67 (4,06; 5,38)	474,5	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,52 (1,06; 1,96)	1,67 (1,18; 2,18)	692,0	0,116
СРБ, мг/л	19,5 (12,0; 36,5)	5,0 (5,0; 10,0)	58,0	<0,001

зависимости от наличия РА представлена в таблицах 2 и 3. В обеих группах женщины имели избыточную массу

Таблица 3

Распространенность ФР ИБС у женщин в зависимости от РА, абс. (%)

	РА (+), n=61	РА (-), n=70	$\chi^2$	p
Курение	0 (0)	5 (7,1)	4,22	0,039
Наследственность	11 (18,3)	38 (54,2)	8,64	0,003
Артериальная гипертензия	54 (88,5)	69 (98,6)	2,96	0,086

тела, но у женщин, страдающих РА, ИМТ был значимо меньше (U=149,0, p=0,003). В группе женщин с РА не было курящих и реже встретились случаи отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым катастрофам ( $\chi^2=8,64$ , p=0,003), отмечена тенденция к более редкому распространению АГ ( $\chi^2=2,86$ , p=0,086). У женщин с РА статистически значимо был повышен уровень СРБ (U=58,0, p=0,00023), что отражало активность РА и могло быть расценено как фактор, способствующий развитию острых сосудистых катастроф.

Выявлена тенденция к более раннему развитию клинических проявлений ИБС у больных с РА, чем без РА. Женщины, страдающие РА, заболели ИБС на 3 года раньше: с РА в среднем в 54 года, а без РА – в 57 лет (U=173,5, p=0,063). У женщин с РА ИМ в среднем развивался в 64,5 года (на 1,5 года раньше, чем у женщин без РА – в 66 лет) (p>0,05).

Отмечена статистически незначимая тенденция более раннего начала АГ у женщин с РА, чем без РА: у больных с РА в 52 года, без РА – в 52,5 года. Церебральные осложнения (ТИА и ОНМК) у женщин с РА развивались в 61,5 год, в среднем на 4,5 года раньше, чем у женщин без РА (в 66 лет) (U = 145,4, p = 0,08). Первые клинические проявления ИБС у больных с РА возникали в среднем через 6 лет течения АГ, а без РА – через 9 лет.

Мужчины. Анализ факторов кардиоваскулярного риска у мужчин не выявил различий между группами по количеству курящих, стажу курения, количеству случаев с отягощенной наследственностью, ИМТ, распространенностью АГ (табл. 4 и 5).

У мужчин с РА клинические проявления ИБС в среднем развивались на два года раньше, чем у мужчин без РА (в 53 и 55 лет соответственно). ИМ у мужчин с РА развивался на 3,5 года раньше (в 53,5 года), чем у мужчин без РА (в 57 лет) (p>0,05). Стаж АГ до клинических проявлений ИБС у мужчин с РА в среднем составил 3,0

Характеристика факторов риска ИБС у мужчин в зависимости от РА, Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)

	РА (+), n=14	РА (-), n=62	U	p
Возраст, годы	60,0 (55,0; 62,0)	58,0 (53,0; 65,0)	423,0	0,863
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 (24,3; 29,5)	28,3 (26,1; 30,7)	391,0	0,564
Стаж курения, годы	23,0 (15,0; 30,0)	30,0 (20,0; 35,0)	162,5	0,261
Холестерин, ммоль/л	5,77 (4,96; 6,14)	4,9 (4,11; 5,39)	168,0	0,013
Триглицериды, ммоль/л	1,32 (0,94; 1,91)	1,77 (1,23; 2,24)	224,0	0,059
СРБ, мг/л	33,0 (19,0; 56,0)	6,0 (6,0; 12,0)	46,0	<0,001

года, без РА – 10,0 лет (U = 537,5, p=0,005).

Кроме того, у мужчин с РА уровень СРБ был выше, чем у женщин с РА (U=466,5, p=0,013).

Распространенность факторов риска ИБС у мужчин в зависимости от РА, абс. (%)

	РА (+), n=14	РА (-), n=62	χ <sup>2</sup>	p
Курение	10 (71,4)	38 (61,3)	0,11	0,741
Наследственность	6 (42,9)	23 (37,1)	0,07	0,791
Артериальная гипертензия	13 (92,9)	57 (91,9)	0,00	0,981

Как у женщин, так и у мужчин с РА уровень холестерина был статистически значимо выше, чем в группе ИБС без РА. Вероятно, более низкий уровень холестерина в группе ИБС без РА был связан с приемом статинов (все больные с ИБС получали статины до поступления в стационар, а больным с РА в 53 случаях из 75 эти препараты были назначены впервые). В данном случае трактовать гиперхолестеринемию как фактор риска ИБС у больных РА не представляется возможным.

При проведении корреляционного анализа на всей группе больных РА и ИБС (75 больных) выявлена связь между возрастом дебюта РА и возрастом развития АГ (r<sub>s</sub>=0,41, p=0,001), возрастом дебюта РА и возрастом разви-

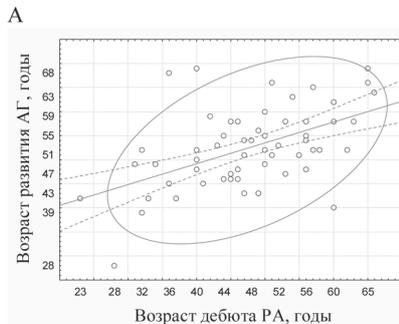


Рис. 1. Зависимость возраста развития артериальной гипертензии (А) и клинических проявлений ИБС (Б) от возраста дебюта РА.

тия клинических проявлений ИБС (r<sub>s</sub>=0,80, p=0,000...), между возрастом развития АГ и возрастом развития клинических проявлений ИБС (r<sub>s</sub>=0,55, p=0,000...).

Кроме того, от возраста дебюта РА зависят не только время развития АГ и ИБС, но и возраст ИМ. Получена связь между возрастом дебюта РА и возрастом развития АГ и возрастом развития ИМ (r<sub>s</sub>=0,58, p=0,048), возрастом развития АГ и возрастом развития ИМ (r<sub>s</sub>=0,56, p=0,048). Примечательно, что установлена сильная корреляционная связь между степенью нарушения функции суставов и возрастом развития ИМ (r<sub>s</sub>=0,7844, p=0,0009), что может свидетельствовать о более тяжелом течении РА у лиц, у которых

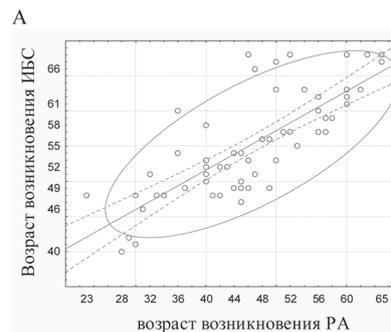
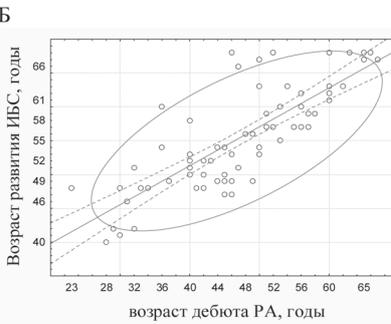


Рис. 3. Зависимость возраста развития ИБС от возраста дебюта ревматоидного артрита у женщин (А) и мужчин (Б).

Таблица 4 развился ИМ.

Нам удалось проследить связь между активностью суставного процесса и церебральными осложнениями: выявлена умеренная корреляционная связь между ТИА, ОНМК и оценкой общего состояния по визуально-аналоговой шкале (r<sub>s</sub>=0,36, p=0,033), тенденция к статистически значимой связи между церебральными осложнениями и активностью заболевания DAS28 (r<sub>s</sub>=0,28, p=0,091).

В целях уточнения характера влияния ревматоидного артрита на сроки формирования АГ и клинических проявлений ИБС, а также для разработки прогноза их развития проведен корреляционно-регрессионный анализ. Получена зависимость возраста развития АГ (R<sup>2</sup>=0,63; R=0,79, p<0,001) и клинических проявлений ИБС (R<sup>2</sup>=0,26; R=0,52, p<0,001) от возраста возникновения РА, которая выражается уравнениями:

Возраст развития АГ (годы) = 31,9 + 0,43 x возраст дебюта РА (годы);

Возраст развития клинических проявлений ИБС (годы) = 28,3 + 0,58 x возраст дебюта РА (годы) (рис. 1).

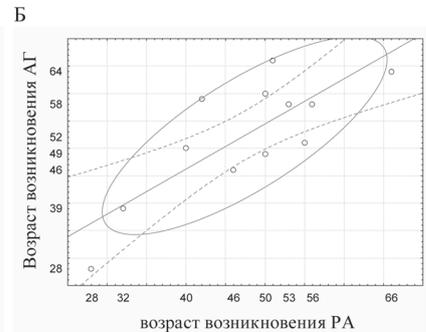


Рис. 2. Зависимость возраста развития АГ от возраста дебюта ревматоидного артрита у женщин (А) и мужчин (Б).

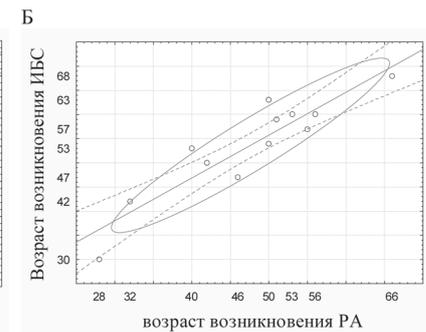
Однако скорость развития АГ и ИБС различна у мужчин и женщин с РА. Так, модель для прогноза развития АГ у женщин и мужчин с РА выглядит следующим образом:

возраст развития АГ у женщин = 38,7 + 0,28 x возраст дебюта РА (годы) (R<sup>2</sup>=0,11; R=0,34, p=0,014);

возраст развития АГ у мужчин = 13,4 + 0,82 x возраст дебюта РА (годы). (R<sup>2</sup>=0,63; R=0,79, p=0,002) (рис.2).

Таким образом, если РА дебютирует в 40 лет, то у женщины АГ разовьется в 49 лет, а у мужчины в 46 лет. Если РА возник в 45 лет, то АГ у женщины разовьется в 51,3 года, а у мужчины в 50,3 года.

Вклад РА в возраст развития АГ у женщин составляет 11 %, у мужчин – 63%.



Модель для прогноза развития возраста клинических проявлений ИБС у женщин и мужчин с РА выглядит следующим образом:

возраст развития клинических проявлений ИБС у женщин с РА =  
 $= 29,2 + 0,56 \times \text{возраст дебюта РА (годы)} (R^2=0,62; R=0,79, p<0,001);$

возраст развития клинических проявлений ИБС у мужчин с РА =  
 $= 11,4 + 0,89 \times \text{возраст дебюта РА (годы)} (R^2=0,84; R=0,91, p<0,001) (\text{рис.3}).$

Если РА дебютирует в 40 лет, то у женщины клинические проявления ИБС появятся в 51,6 года, а у мужчины в 47 лет. Если РА возник в 45 лет, то клинические проявления ИБС у женщины разовьются в 54,4 года, а у мужчины в 51,5 года. Вклад РА в возраст развития клинических проявлений ИБС у женщин составляет 62%, у мужчин – 84%.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что хроническое воспаление является основополагающим в раннем развитии ИБС у женщин с РА, т.к. традиционные факторы риска (курение, отягощенная наследственность, избыточная масса тела) встречаются значительно реже по сравнению с женщинами без РА.

У мужчин традиционные факторы риска встречаются с одинаковой частотой независимо от воспалительного заболевания суставов. Однако ИБС у мужчин с РА развивается раньше по сравнению с мужчинами без РА, т.к. у них наблюдается кумуляция традиционных факторов риска (курение, отягощенная наследственность, АГ) и нетрадиционных – хронического воспаления, связанного с РА.

При меньшей распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у женщин с РА и при одинаковой их встречаемости у мужчин с РА (по сравнению с пациентами без РА), очевидно, что формирование АГ и ИБС и их осложнений у больных с РА происходит значительно быстрее, чем у больных без РА. Вероятно, это обусловлено активным воспалением. Наше исследование подтвердило мнение ряда исследователей об активном участии воспаления в развитии ССЗ у больных РА [10,11].

При сравнении возраста развития ССЗ у больных РА по сравнению с больными без РА, нами выявлено ускоренное развитие ИБС и АГ у больных с РА, что согласуется с литературными данными [3,11]. Проведенный корреляционно-регрессионный анализ позволяет прогнозировать возраст развития АГ и клинических проявлений ИБС у больных РА в зависимости от возраста дебюта РА. У мужчин сердечно-сосудистые заболевания формируются быстрее, чем у женщин. Это связано с бо-

лее агрессивным течением РА у мужчин по сравнению с женщинами, что подтверждается более высоким уровнем СРБ у мужчин. Неконтролируемое системное воспаление при РА способствует развитию атеросклероза [3], в том числе атеросклеротического поражения коронарных сосудов, и у мужчин оно выражено в большей степени, чем у женщин.

Нами выявлена недооценка значимости данной проблемы как со стороны больных, так и врачей. На недостаточное внимание к профилактике ССО со стороны врачей-ревматологов и больных указывают как отечественные, так и зарубежные авторы [2,8,12]. Высокие цифры АД, отсутствие адекватной антигипертензивной терапии отмечено у 38% больных, высокий уровень липидов крови – у 83,3%. При этом уровень холестерина был статистически значимо выше в группе больных с РА по сравнению с группой ИБС, поскольку все больные с ИБС получали статины, а среди больных с РА и ИБС – каждый третий (29,9%).

Следует обратить особое внимание на необходимость адекватной противовоспалительной терапии: достижение ремиссии РА или его минимальной активности позволяет снизить риск развития ИБС до общепопуляционного уровня, на коррекцию изменяемых факторов риска (отказ от курения, нормализацию массы тела, уровня АД, достижение нормального уровня липидов) с целью предупреждения развития ИБС у больных РА. Полученная зависимость возраста развития АГ и ИБС от возраста дебюта РА позволяет прогнозировать возраст развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, заболевших ревматоидным артритом, предпринять необходимые инструментальные исследования для подтверждения диагноза и своевременно назначить средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, женщин с РА и ИБС распределение основных факторов сердечно-сосудистого риска имеет распределение отличное от женщин с ИБС, не страдающих РА. В этой группе реже встречаются такие факторы риска как курение, АГ, отягощенная наследственность, у них ниже ИМТ. Отмеченная особенность свидетельствует о меньшем значении традиционных факторов риска и значимости хронического воспаления в происхождении ИБС и важности эффективной терапии РА. У мужчин с РА и ИБС распределение факторов риска не имело существенных различий по сравнению с мужчинами, страдающими ИБС без РА, но в группе РА развитие ИБС происходило быстрее. Разработанный способ прогноза развития АГ и клинических проявлений ИБС позволяет своевременно провести инструментальные исследования для подтверждения диагноза и назначения адекватной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – №4. – С.4-9.
2. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. – 2003. – №7. – С.6-10.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – №3. – С.4-11.
4. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М., 2008. – С.290-331.
5. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., et al. Endothelial function and dysfunction, part II: association with cardiovascular risk factors and diseases: a statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P.233-246.
6. Full L., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory disease rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Arthritis research & Therapy. – 2009. – Vol. 11. №2. – P.217.
7. Garsia Rodriguez L., Jick H. Risk of upper gastrointestinal anti-inflammatory drugs // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P.769-772.
8. Gasi I.F., Boumpas D.T., Mihalidis D.P., et al. Clustering of

cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale using statins // Clin. Exp. Rheumatology. – 2007. – Vol. 25. – P.102-111.

9. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 14. – P.115-120.

10. Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P.402-411.

11. Meune C., Touze E., Trinquart L., et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. №10. – P.1309-1313.

12. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. – P.11-22.

13. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. №2. – P.325-331.

14. Sattar N., McCree D.W., Capell H., et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerated vascular risk in

rheumatoid arthritis // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P.2957-2963.

15. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence

of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P.952-955.

**Информация об авторах:** Кропотина Татьяна Владимировна – ревматолог, заместитель главного врача по терапии, главный внештатный ревматолог Омской области, kropotina@list.ru; Морова Наталья Александровна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, nataliya-morova@yandex.ru; Гудинова Жанна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков, gud@list.ru; Кокухина Наталья Сергеевна – интерн, natasha89k@mail.ru

© ЧУЛКОВ В.С., ВЕРЕИНА Н.К., СИНИЦЫН С.П. – 2013  
УДК: 618.3-06:616.12-008.331.1

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ФАКТОРОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Василий Сергеевич Чулков, Наталья Константиновна Вереина, Сергей Петрович Сеницын  
(Южно-Уральский медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. С.П. Сеницын)

**Резюме.** Проведена оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложненным течением беременности при различных формах артериальной гипертензии. Показана большая частота избыточной массы тела и ожирения, курения до беременности, отягощенной наследственности по артериальной гипертензии и тромбозам при различных формах артериальной гипертензии беременных. Течение беременности чаще осложнялось хронической плацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода и преждевременными родами у женщин с хронической артериальной гипертензией и преэклампсией в сравнении с беременными без артериальной гипертензии. По результатам множественной логистической регрессии, факторами, независимо ассоциированными с артериальной гипертензией у беременных, явились повышенный индекс Кетле ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ), ТМ-генотип ангиотензина-II, а также АС-генотип гена рецептора ангиотензина-II 1 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, генетические полиморфизмы.

## ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP OF GENETIC AND ACQUIRED FACTORS WITH PREGNANCY COMPLICATIONS IN WOMEN WITH DIFFERENT FORMS OF HYPERTENSION

V.S. Chulkov, N.K. Vereina, S.P. Sinitsin  
(South Ural Medical University, Russia)

**Summary.** An assessment of the relationship of genetic and acquired factors with complicated pregnancies in different forms of hypertension has been conducted. It was shown a higher incidence of overweight and obesity, smoking before pregnancy, family history of hypertension and thrombosis in different forms of hypertension in pregnancy. Pregnant women with chronic hypertension and preeclampsia more often had chronic placental insufficiency, fetal growth retardation and premature birth in comparison with women without hypertension. Factors, independently associated with hypertension in pregnancy, according to results of multiple logistic regression, were higher body mass index ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ), ТМ-genotype of angiotensin-II and АС-gene genotype of angiotensin-II receptor type 1.

**Key words:** hypertension, pregnancy, genetic polymorphisms.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время остается одной из распространенных форм патологии у беременных. АГ и ассоциированные с ней осложнения занимают ведущее место в структуре причин материнской смертности на протяжении последних десятилетий. АГ увеличивает риск таких акушерских осложнений беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преэклампсия и эклампсия [1-3,5-10]. Интерес представляет изучение ассоциации различных генетических и приобретенных факторов с осложнениями беременности при различных формах артериальной гипертензии [4,11-13].

Цель работы: оценка взаимосвязи генетических и приобретенных факторов с осложненным течением беременности при различных формах артериальной гипертензии.

### Материалы и методы

Тип исследования: когортное с проспективной когортой.

Источниковой популяцией явились беременные, на-

блюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ «Городская клиническая больницы №11» г. Челябинска за период 2009-2012 гг.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения: беременность на момент включения до 20 недель (определялась путём УЗИ-скрининга); возраст от 18 до 45 лет; наличие артериальной гипертензии; информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии (почечные, эндокринные); тяжелая сопутствующая патология печени и желудочно-кишечного тракта в фазе обострения и декомпенсации; системные заболевания соединительной ткани; ментальные расстройства и психические заболевания; хронический алкоголизм, наркомания.

Ход исследования. Начальная точка включения в исследование – регистрация артериальной гипертензии при первом визите в женскую консультацию. Точкой окончания наблюдения являлся период как минимум 12 недель после завершения беременности независимо от ее исхода.

Артериальная гипертензия устанавливалась на основании национальных рекомендаций Всероссийского

научного общества кардиологов (2010) и клинического протокола ведения беременных с АГ (2012): повышение систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., зарегистрированного при двух и более последовательных измерениях с интервалом  $\geq 4$  часов [1,2].

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование вошло 300 беременных, которые были разделены на 4 группы: группа 1 – 127 женщин с хронической АГ, группа 2 – 63 женщины с гестационной АГ (индуцированной беременностью АГ), группа 3 – 10 женщин с преэклампсией. В группу контроля (группа 4) вошло 100 женщин, без артериальной гипертензии, не имеющих отягощенного акушерско-гинекологического и/или тромботического анамнеза.

Проводились клиническое обследование и наблюдение, анализ медицинской документации, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, оценка генетической полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилией, артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. Изучались полиморфизмы в генах факторов свертывания (FV Leiden G1691A, F II G20210A, Fgb G455A), фолатного цикла (MTHFR C677T), тромбоцитарного звена (GPIIb T1565C), фибринолиза (PAI-1 4G 675 5G), а также в генах, ассоциированных с артериальной гипертензией (I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена-II T174M (AGT), рецептора ангиотензиногена-II типа 1 A1166C (ATR1)) и с эндотелиальной дисфункцией (NO-синтазы C786T (NOS3), методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов НПО «Литех» (г. Москва).

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ MedCalc® версия 11.5.0 (2011). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ) – с учетом параметрического распределения. Применялись критерии Стьюдента, Краскелла-Уоллиса, критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) в зависимости от типа данных. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с событиями рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для оценки независимой ассоциации генетических и приобретенных факторов с акушерскими осложнениями использовался метод множественной логистической регрессии с расчетом отношения шансов для каждого из статистически значимых факторов и 95% доверительного интервала. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Возраст обследованных беременных составил  $31 \pm 4,8$  лет у женщин с хронической АГ,  $26 \pm 4,4$  лет – у женщин с гестационной АГ,  $25 \pm 3,6$  лет – у женщин с преэклампсией и  $26 \pm 4,4$  лет – в контроле ( $p_{1-2,3,к} < 0,001$ ). В группе 1 чаще встречались женщины старше 30 лет (62,2% против 22,2% – в группе 2, 10% – в группе 3 и 20% в контроле,  $p < 0,001$ ).

Наиболее распространенными факторами риска во всех группах оказались избыточная масса тела и ожирение (индекс Кетле  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) в сравнении с контролем (73,2%, 73%, 50% и 15% соответственно,  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{2-к} < 0,001$ ), а также курение до беременности (24,4%, 20,6%, 20% и 6% соответственно,  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{2-к} = 0,01$ ). У беременных в группах 1 и 3 чаще, чем в группе 2 и контроле, отмечена отягощенная наследственность по АГ

(71,7%, 60% и 34,9%, 21% соответственно,  $p_{1-к, 3-к} < 0,001$ ,  $p_{2,3} = 0,02$ ) и по венозным и артериальным тромбозам (18,1%, 20% и 3,2%, 9% соответственно,  $p_{1-2} = 0,008$ ).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза первородящие пациентки чаще встречались в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 и контролем (21,2%, 25,4%, 10% и 12%,  $p_{2-к} = 0,046$ ). У женщин в группе 1 в сравнении с другими группами чаще в анамнезе отмечались самопроизвольные выкидыши до 10 недель (21,3% – в группе 1, 14,3% – в группе 2 и отсутствие таковых в группе 3 и контроле,  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{2-к} < 0,001$ ), неразвивающаяся беременность (6,3%, 1,6%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-к} = 0,03$ ), преждевременные роды (13,4%, 3,2%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-к} = 0,03$ ,  $p_{1-2} = 0,04$ ) и АГ без протеинурии (19,7%, 6,3%, 0% и 1% соответственно,  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{1-2} = 0,03$ ). У женщин в группе 1 также чаще отмечался синдром поликистозных яичников в сравнении с группой 2 и контролем (11,8%, 0%, 10% и 0% соответственно,  $p_{1-к} = 0,02$ ,  $p_{1-2} = 0,01$ ).

При анализе особенностей течения беременности в I триместре установлено, что у женщин в группе 1 чаще отмечалась угроза прерывания беременности (38,6% и 25%,  $p_{1-к} = 0,043$ ) и низкое расположение хориона (29,1% и 14%,  $p_{1-3} = 0,01$ ) по сравнению с контролем. При динамическом наблюдении установлено, что нарушения маточно-плацентарного кровотока во II триместре (20-22 недели) одинаково часто осложняли течение беременности во всех группах с АГ (19,7% – в группе 1, 17,5% – в группе 2, 20% – в группе 3) по сравнению с контролем (2%,  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{2-к} = 0,001$ ,  $p_{3-к} = 0,04$ ). Нарушения маточно-плацентарного кровотока в III триместре (32-34 недели) чаще отмечались в группе 1 в сравнении с другими группами (26% – в группе 1, 9,5% – в группе 2, 0% – в группе 3, 3% – в контроле,  $p_{1-к} < 0,001$ ). Синдром задержки развития плода (менее 10 центиля) чаще отмечался во всех группах с АГ, особенно с преэклампсией, при отсутствии такового в контроле (8,7%, 7,9% и 20%,  $p_{1-к} = 0,03$ ,  $p_{2-к} = 0,02$ ,  $p_{3-к} = 0,001$ ). Признаки внутриутробной гипоксии плода (по данным кардиотокографии) также чаще отмечались у женщин в группе 3 в сравнении с контролем (11,8%, 12,7%, 20% и 3% соответственно,  $p_{1-к} = 0,03$ ,  $p_{2-к} = 0,04$ ).

По частоте таких акушерских осложнений, как ранний токсикоз (12,6%, 9,5%, 20% и 9% соответственно), истмико-цервикальная недостаточность (9,4%, 3,2%, 0% и 5% соответственно), угрожающие преждевременные роды во II триместре (20,5%, 19%, 20% и 15% соответственно) и в III триместре беременности (2,4%, 7,9%, 0% и 6% соответственно) значимых различий не обнаружено. Структура экстрагенитальных заболеваний, таких, как анемия беременных (35,4%, 44,4%, 20% и 47% соответственно), гестационный пиелонефрит (16,5%, 19%, 0% и 15% соответственно), гестационный сахарный диабет (5,5% только в группе 1) также значимо не отличалась.

Таблица 1

Характеристика исходов беременности в группах сравнения

	Группы беременных								p
	1 (n=127)		2 (n=63)		3 (n=10)		4 (n=100)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Всего родов живым плодом, из них:	125	98,4	62	98,4	8	80	100	100	$p_{1-к} = 0,02$ $p_{3-к} = 0,001$
Своевременные роды	91	71,7	59	93,7	4	40	99	99	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{3-к} < 0,001$
Преждевременные роды	34	26,8	3	4,8	4	40	1	1	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,003$ $p_{3-к} < 0,001$
Аntenатальная гибель плода	2	1,6	1	1,6	2	20	0	0	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{3-к} = 0,001$
Оперативное родоразрешение	66	52	19	30,2	7	70	13	13	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-к} < 0,001$ $p_{3-к} < 0,001$

Данные об исходах беременности в группах сравнения представлены в таблице 1. В группе беременных с преэклампсией и хронической АГ было значимо больше преждевременных родов в сравнении с беременными с индуцированной беременностью АГ и с контролем. У женщин с преэклампсией в исходе беременности чаще отмечалась антенатальная гибель плода в сравнении с таковыми в группе с хронической АГ и контролем.

Родоразрешение путем кесарева сечения чаще проводилось у женщин с хронической АГ (в 52% случаев) и преэклампсией (в 70% случаев). У беременных с хронической АГ примерно в половине случаев (51,5%) кесарево сечение осуществлялось в плановом порядке, в остальных случаях (49,5%) – по экстренным показаниям. У беременных с преэклампсией во всех случаях кесарево сечение проводилось в экстренном порядке. У женщин с индуцированной беременностью АГ кесарево сечение проводилось в 30,2% случаев, причем в 73,5% из них – по экстренным показаниям.

Масса детей при рождении составила  $3038 \pm 715$  г в группе  $1,3355 \pm 392$  г – в группе  $2,2310 \pm 1297$  г – в группе 3 и  $3503 \pm 326$  г – в контроле ( $p_{1,2,3} < 0,001$ ,  $p_{1-к} < 0,001$ ). Рост новорожденных составлял  $49,4 \pm 4,3$  см в группе  $1,51,6 \pm 2,3$  см – в группе 2,  $44,0 \pm 9,1$  см – в группе 3 и  $52,1 \pm 2,1$  см – в группе контроля ( $p_{1,2,3-к} < 0,001$ ,  $p_{1-2,к} < 0,001$ ). При оценке новорожденных по шкале Апгар в группах сравнения средний балл на 1-й мин. составил  $6,7 \pm 1,0$ ;  $7,0 \pm 0,5$ ;  $6,6 \pm 1,6$  и  $7,1 \pm 0,6$  соответственно ( $p_{1-2,к} < 0,05$ ,  $p_{3-к} < 0,05$ ); на 5-й минуте –  $7,4 \pm 1,0$ ;  $7,5 \pm 1,1$ ;  $7,4 \pm 1,1$  и  $7,9 \pm 0,5$  соответственно ( $p_{1,2,3-к} < 0,05$ ).

Исследование генетических полиморфизмов проведено у 60 женщин с хронической АГ, у 20 женщин – с индуцированной беременностью АГ, у 10 женщин – с преэклампсией и у 35 женщин в группе 4. При наличии АГ (группы 1,2 и 3) повышалась вероятность наличия аллеля D гена ACE (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,04-5,20;  $p=0,04$ ), генотипа TM гена T174M AGT (ОШ=2,47; 95% ДИ 1,01-6,02;  $p=0,048$ ), аллеля 5G гена PAI-1 (ОШ=2,77; 95% ДИ 1,02-7,55;  $p=0,046$ ), а также генотипа TC гена NOS3 (ОШ

= 2,95; 95% ДИ 1,32-6,60;  $p=0,008$ ) в сравнении с пациентками без АГ. При наличии хронической АГ (группа 1) выявлена более высокая частота встречаемости аллеля D и генотипа DD гена АПФ; аллеля С гена рецептора ангиотензиногена-II типа 1; аллеля T и генотипа СТ гена MTHFR, а также аллеля T и генотипа TC гена NO-синтетазы в сравнении с пациентками без АГ (контролем). С преэклампсией ассоциированы аллель M и MM-генотип гена ангиотензиногена-II.

Наиболее значимыми генетическими факторами, ассоциированными с преждевременными родами и преэклампсией (ОШ  $\geq 3$ ), в нашем исследовании оказались: TC-генотип гена эндотелиальной NO-синтетазы (ОШ=4,71; 95% ДИ 3,53-6,27;  $p < 0,001$  и ОШ=5,40; 95% ДИ 3,90-7,46;  $p < 0,001$  соответственно) и СТ-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ=6,12; 95% ДИ 4,44-8,43;  $p < 0,001$  и ОШ=4,13; 95% ДИ 3,08-5,52;  $p < 0,001$ ). Наиболее значимыми генетическими факторами, ассоциированными с синдромом задержки развития плода, явились: TM-генотип гена ангиотензиногена II (ОШ=3,35; 95% ДИ 2,62-4,28;  $p < 0,001$ ), TC-генотип гена эндотелиальной NO-синтетазы (ОШ=5,65; 95% ДИ 4,28-7,46;  $p < 0,001$ ) и наиболее значимо – СТ-генотип гена метилентетрагидрофолатредуктазы (ОШ=7,25; 95% ДИ 5,29-9,93;  $p < 0,001$ ).

С целью изучения независимой связи клинических и лабораторных факторов с артериальной гипертензией во время беременности применен метод логистической регрессии. По результатам логистического регрессионного анализа ( $\chi^2=84,9$ ;  $p < 0,001$ ) факторами, независимо ассоциированными с артериальной гипертензией во время беременности (группы 1, 2 и 3) в сравнении с пациентками без АГ (группа 4), явились возраст (ОШ=1,15; 95% ДИ 0,99-1,33,  $p=0,07$ ), индекс массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,42-2,36;  $p < 0,001$ ), AC-генотип ATR (A1166C) (ОШ=5,13; 95% ДИ 1,17-22,5;  $p=0,03$ ) и TM-генотип AGT (A1166C) (ОШ=6,72; 95% ДИ 1,57-28,07;  $p=0,01$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. – М.: ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. Кулакова» Минздравсоцразвития России. Институт Здоровья семьи. Проект «Мать и дитя», 2012. – 44 с.
2. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. – М., 2010. – 40 с.
3. Макаров О.В., Волкова Е.В., Пониманская М.А. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С.49-55.
4. Радьков О.В., Заварин В.В., Калинин М.Н. Анализ ассоциации полиморфизма вазоактивных генов с преэклампсией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №5. – С.109-112.
5. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. и др. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С.35-40.
6. Синицын С.П., Чулков В.С., Вереина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: особенности течения различных клинических форм, состояния органов-мишеней и показателей гемостаза // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. №5. – С.580-584.

7. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2010. – 148 с.
8. Фаткуллина И.Б., Протопопова Н.В., Борголов А.В. и др. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии при беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 96. №5. – С.5-8.
9. Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. и др. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии // Экология человека. – 2009. – №10. – С.49-54.
10. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin. Perinatol. – 2009. – Vol. 33. – P.130-137.
11. Demir S.C., Evruke C., Ozgunen T., et al. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia // Saudi. Med. J. – 2006. – Vol. 27. №8. – P.1161-1166.
12. Ganzevoort W., Rep A., De Vries J.I., et al. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy // Hypertens. Pregnancy. – 2007. – Vol. 26. №4. – P.433-445.
13. Nakayama T., Yamamoto T. Comparison between essential hypertension and pregnancy-induced hypertension: a genetic perspective // Endocrine Journal. – 2009. – Vol. 56. №8. – P.921-934.

**Информация об авторах:** Чулков Василий Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры, 454092, Челябинск, ул. Воровского 64, ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра факультетской терапии, тел. (351) 253-69-29, e-mail: vschulkov@rambler.ru; Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., ассистент кафедры; Синицын Сергей Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© САБАЕВ А.В. – 2013  
УДК 615.099: 314.424 (571.13) – 450

## ДИНАМИКА ЛЕТАЛЬНОСТИ ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГОРОДА ОМСКА ЗА 2002-2011 ГГ.

*Александр Владимирович Сабает*  
(Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1 г. Омска,  
гл. врач – д.м.н., проф. С.И. Филиппов)

**Резюме.** За период с 2002 по 2011 г. в Центре острых отравлений города Омска отмечается снижение общей летальности в результате химических болезней. Снижение летальности наблюдалось в группах отравлений вредными парами и газами, инсектицидами и пестицидами. Рост летальности отмечается при отравлениях медикаментами, наркотиками. Стабильно высокими показателями летальности ежегодно сохраняются в группе острых отравлений прижигающими ядами. Анализ динамики показателей летальности в результате острых химических отравлений позволяет определить направления в разработке новых стандартов и технологий лечения, прогноза течения определенных нозологических форм химических болезней для повышения эффективности лечебного процесса.

**Ключевые слова:** летальность, острые отравления химической этиологии.

## DYNAMICS OF MORTALITY ACCORDING TO THE CENTER OF ACUTE POISONING OF THE CITY OF OMSK FOR THE 2002-2011 YEARS

*A. V. Sabaev*  
(Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care №1 of Omsk, Russia)

**Summary.** For the period from 2002 to 2011, according to the data of the Omsk center of acute poisoning there is a reduction in the total mortality due to the acute chemical poisoning. Decrease of lethality occurred in the groups of acute poisoning with harmful gases, insecticides and pesticides. Growth of mortality is observed as a result of acute poisoning with medicines, drugs. Stably high rates of mortality annually are kept in the group of acute poisoning with cauterizing poisons. The analysis of the dynamics of the indicators of mortality due to acute chemical poisoning allows to determine the trends in the development of new standards and technologies of the treatment, the forecast of the course of the definite nosological forms of chemical diseases to increase the efficiency of the treatment process.

**Key words:** mortality, acute poisonings of chemical etiology.

Стационарная медицинская помощь в настоящее время является наиболее ресурсоемким сектором здравоохранения. В стационарных учреждениях сосредоточены основные материальные ценности отрасли, на содержание учреждений этого типа тратится в среднем 60-80% всех выделяемых на здравоохранение ассигнований [3]. Одним из показателей, который позволяет комплексно оценить уровень организации специализированной лечебно-диагностической помощи в стационаре, использование современных медицинских технологий, преемственность в работе догоспитального этапа, является показатель летальности в стационаре [4].

Аналитический обзор ситуации по отчетам 24 токсикологических центров России, статистическим данным Минздрава России показал, что за последние 15 лет число случаев острых отравлений в крупных городах России возросло в 2 раза. Основные группы токсических агентов составляют лекарственные препараты (до 63,1%), алкоголь и его суррогаты (до 49,3%), прижигающие вещества (до 21,8%), хотя показатели варьируют в различных регионах. По данным ФГУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России» в 2008 году в специализированных токсикологических отделениях (центрах лечения острых отравлений) на территории Российской Федерации пролечено 213853 пациента с острыми химическими отравлениями, в том числе детей – 36276 человек. При этом умерли 1990 человек, летальность составила 2,4 на 100 госпитализированных [5]. Средний показатель смертности от острых отравлений в среднем по стране составляет, начиная с 2000 по 2006 г., 59,1-60,1 на 100 тыс. населения с заметным увеличением показателя до 66 в 2002 г. В последние два года наметилась тенденция к снижению этого показателя до 47,5 в 2008 г. [6]. По данным формализованных отчетов токсикологических центров трех крупных промышленных центров, включая мегаполис (Санкт-Петербурга, Екатеринбург и Иркутска), общее число

пациентов с острыми отравлениями, госпитализированных в эти специализированные лечебные учреждения в 2003-2006 гг. достигло 40137 чел., из которых большую часть – 31710 (79%) чел. составляли лица в возрасте 18 лет и старше. Среди взрослых пациентов преобладали мужчины – 19684 (62,1%) чел. Сопоставление этиологической структуры острых отравлений по данным отчетов этих трех специализированных лечебных учреждений позволило выявить некоторые закономерности изменения роли тех или иных токсических веществ в возникновении острых экзотоксикозов у населения Санкт-Петербурга, Екатеринбург и Иркутска. В данных городах отмечено возрастание доли лекарственных и наркотических веществ, сохранение значительной доли алкоголя и его суррогатов, прижигающих веществ, окиси углерода и других газов, уменьшение доли солей тяжелых металлов и пестицидов среди причин острых отравлений, послуживших основанием для госпитализации. Общее число умерших больных составило 805 чел. (2,0% от числа госпитализированных больных) [2]. Смертность от острых отравлений и ее структура наиболее полно отражается по данным отчетов Бюро судебно-медицинской экспертизы. Так, например, в Иркутской области острые отравления в 1999-2008 гг. составляли от 20,7 до 38,2% среди случаев насильственной смерти, в среднем, за 10 лет – 25,6%. Основными причинами смерти от острых отравлений были алкоголь и его суррогаты (от 26,4 до 48,7% в разные годы, в среднем 41,5%), угарный газ (от 15,9 до 28,8%, в среднем 21,1%), наркотические вещества (от 9,2 до 26,6%, в среднем 16,7%). Отравления лекарственными веществами обусловили от 0,7 до 3,6%, в среднем 2,1%, а отравления кислотами и щелочами – от 1,9 до 5%, в среднем 3,4%. На догоспитальном этапе умерло от 70,4 до 88,2% пострадавших от острых отравлений. Показатель смертности от острых отравлений в этом регионе достигал от 50,4 до 96,6 на 100000 населения (в среднем 72,5 на 100000). За изученный

период смертность от отравлений алкоголем и его суррогатами составляла 30,2; угарным газом – 15,3; наркотическими веществами (опиатами) – 12,2; прижигающими ядами (кислотами, щелочами) – 2,3; лекарственными средствами – 1,5 на 100000 населения [1].

Целью настоящего исследования стало изучение динамики показателей общей летальности госпитализированных в токсикологический центр пациентов в результате острых отравлений химической этиологии, летальности в основных группах токсикантов за период с 2002 по 2011 гг.

**Материалы и методы**

При изучении летальности госпитализированных пациентов в результате острых химических отравлений использованы материалы Центра острых отравлений бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1». Проведен анализ показателей общей летальности в результате острых химических отравлений, летальности в основных группах токсикантов за период с 2002 по 2011 гг.

При статистической обработке материала использованы традиционные методы вычисления экстенсивных и интенсивных показателей, средняя ошибка показателя вычислялась по формуле:  $m = \sqrt{q/n}$ . Оценка значимости различий производилась по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Анализ показал, что за период наблюдения с 2002 по 2011 гг. отмечается снижение показателя общей летальности в центре острых отравлений на 14,2% ( $t=1,0, p=0,3173$ ). В 2002 г. зарегистрирован максимальный уровень показателя летальности за весь период наблюдения – 3,5±0,4 случая на 100 госпитализированных пациентов, к 2010 г. он снизился до 2,2±0,3 случая на 100 госпитализированных пациентов (рис. 1). Минимального своего значения показатель летальности

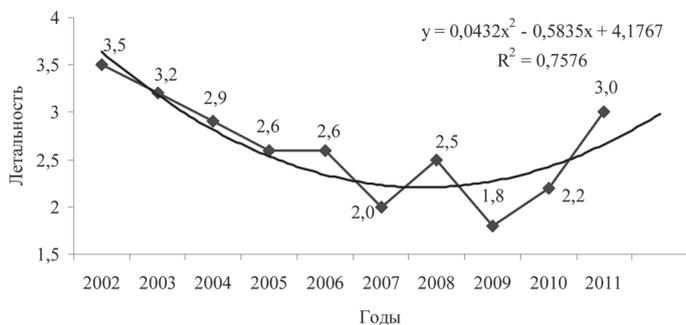


Рис. 1. Динамика показателей летальности в результате острых отравлений химической этиологии по данным центра острых отравлений за 2002-2011 гг.

достиг в 2009 г. – 1,8±0,2 случая на 100 госпитализированных пациентов. Однако, в 2011 г. отмечен рост летальности на 36,3%. При этом сглаживание кривой показателей летальности на основе аппроксимирующей функции с помощью полинома 2-й степени свидетельствует о тенденции дальнейшего роста ( $R^2=0,7576$ ).

В таблице 1 представлены показатели летальности в основных группах токсикантов за период с 2002 по 2011 гг.

В группе острых алкогольных отравлений за исследуемый период произошло снижение летальности на 35,7% ( $t=2,5, p=0,0124$ ). Максимальный показатель летальности зарегистрирован в 2003 г. и составил 1,8±0,2 случая на 100 госпитализированных пациентов, минимального своего значения – 0,5±0,1 случая на 100 госпитализированных – показатель имел в 2007 г.

При изучении динамики летальности в результате острых медикаментозных отравлений установлено, что с 2004 по 2007 г. отмечалось снижение данного показателя в 2,6 раза, достигнув минимального своего значения за весь период наблюдения – 0,6±0,1 случая на 100 госпитализированных в 2007 г. Однако, в следующем, 2008 г., произошел рост показателя в 2 раза, а в 2011 г. вновь произошло увеличение летальности в 2 раза, достигнув максимального своего значения за весь период наблюдения 2,5±0,3 случая на 100 госпитализированных пациентов. Таким образом, за исследуемый период летальность в результате острых медикаментозных отравлений выросла на 78,5% ( $t=3,6, p=0,0003$ ).

Неравномерной выглядит динамика летальности при острых наркотических отравлениях. В 2003 г. не было летальных исходов в результате наркотических отравлений. В последующие годы отмечалась волнообразная динамика показателя летальности в результате данной патологии. Минимального значения показатель летальности в результате наркотических отравлений достиг в 2008 г. и составил 0,3±0,1 случая на 100 госпитализированных. Обращает на себя внимание существенный по сравнению с 2010 г. прирост летальности в 2,4 раза в 2011 г. В целом же за период наблюдения летальность в результате острых наркотических отравлений выросла в 4,8 раза ( $t=9,0, p<0,0001$ ).

На протяжении всего периода наблюдения летальность в группе острых отравлений прижигающими ядами является одной из самых высоких. Несмотря на это, показатель летальности в данной группе характеризуется волнообразной динамикой на протяжении всего периода наблюдения. Так, максимального своего значения летальность в результате отравлений прижигающими ядами достигла в 2011 г. и составила 16,2±0,7 случая на 100 госпитализированных, минимального значения этот же показатель имел в 2009 году – 8,7±0,5 случая на 100 госпитализированных. Таким образом, за период с 2002 по 2011 гг. летальность в результате острых отравлений прижигающими ядами выросла на 5,8% ( $t=1,0, p=0,3173$ ).

Особенностью динамики летальности в результате отравлений вредными парами и газами является статистически значимое снижение данного показателя за исследуемый период в 2,1 раза ( $t=4,8, p<0,0001$ ). В 2002 г. не регистрировались летальные случаи в результате воздействия данного токсиканта, однако в 2004 г. показатель летальности в результате отравлений вредными парами и газами составил 8,9±0,5 случая на 100 госпитализированных, являясь при этом максимальным за весь период наблюдения.

При изучении динамики летальности в результате острых отравлений инсектицидами и пестицидами установлено, что в 2002 г. самые высокие цифры летальности отмечались именно в данной группе острых отравлений. Таким образом, каждый пятый случай острого отравления химикатами данной группы был фатальным. В последующие годы ситуация радикально изменилась, причиной чему стало исчезновение из бытового оборота инсектицидов на основе фосфорорганических соединений. В последующие годы летальные исходы регистрировались в результате острых отравлений инсектицидами на основе вератрина (раститель-

Таблица 1

Показатели летальности в основных группах острых химических отравлений по данным центра острых отравлений г.Омска за 2002-2011 гг. ( $p \pm m$ )

ТОКСИКАНТ	Годы										
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
Алкоголь и его суррогаты	1,4±0,2	1,8±0,2	1,3±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1	0,5±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,9±0,2	
Медикаменты	1,4±0,2	1,8±0,2	1,6±0,2	1,4±0,2	1,2±0,2	0,6±0,1	1,3±0,2	1,2±0,2	1,2±0,1	2,5±0,3	
Наркотики	0,7±0,1	–	1,0±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	1,5±0,2	0,3±0,1	1,0±0,1	1,4±0,2	3,4±0,3	
Прижигающие яды	15,3±0,7	11,6±0,6	14,2±0,6	13,3±0,6	13,9±0,6	10,7±0,5	13,9±0,6	8,7±0,5	15,0±0,6	16,2±0,7	
Вредные пары и газы	–	4,5±0,4	8,9±0,5	1,2±0,2	1,9±0,2	5,9±0,4	4,2±0,3	3,2±0,3	1,2±0,1	2,1±0,3	
Пестициды, инсектициды	20,0±0,8	–	0,5±0,1	0,5±0,1	1,9±0,2	0,8±0,1	1,5±0,2	–	2,6±0,2	–	
Промышленные яды	4,5±0,4	6,5±0,5	5,4±0,4	5,0±0,1	–	2,1±0,2	5,5±0,4	2,3±0,2	13,0±0,6	3,1±0,3	
Прочие яды	–	–	–	–	1,2±0,2	–	1,9±0,2	1,0±0,1	3,5±0,3	1,8±0,2	

ного алкалоида, содержащегося в растении чемерица, он же кукульник). В целом же за весь период наблюдения летальность в результате острых отравлений инсектицидами и пестицидами снизилась в 7,6 раза ( $t=19,3$ ,  $p<0,0001$ ).

Динамика показателей летальности в результате острых отравлений промышленными ядами характеризуется своей неравномерностью за весь период наблюдения. Так, продолжающееся снижение показателя летальности с 2003 по 2006 гг. сменилось последующим ростом до максимального своего значения в 2010 г. –  $13,0\pm 0,6$  случая на 100 госпитализированных пациентов. Причем в 2006 г. не регистрировались летальные случаи в результате данной патологии. В целом летальность в результате острых отравлений промышленными ядами за период с 2002 по 2011 г. снизилась на 31,1% ( $t=2,8$ ,  $p=0,0051$ ).

В группе «Прочие яды» на протяжении пяти лет не регистрировались летальные исходы. За весь период наблюдения произошел рост летальности в данной группе в 1,5 раза, что

является статистически значимым ( $t=3,0$ ,  $p=0,0027$ ).

Следовательно, за период с 2002 по 2011 г. отмечается статистически недостоверное снижение показателей общей летальности в результате острых химических отравлений на 14,2%. Статистически значимое снижение летальности произошло в группах острых отравлений вредными парами и газами в 2,1 раза, инсектицидами и пестицидами в 7,6 раз. Рост летальности за период с 2003 по 2011 г. наблюдается в результате острых отравлений медикаментами, наркотическими веществами, нерубрифицированными ядами. Стабильно высокими показатели летальности ежегодно сохраняются в группе острых отравлений прижигающими ядами.

Анализ динамики показателей летальности в результате острых химических отравлений позволяет определить направления в разработке новых стандартов и технологий лечения, прогноза течения определенных нозологических форм химических болезней для повышения эффективности лечебного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зобнин Ю.В. Некоторые данные об эпидемиологии острых отравлений в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №3. – С.94-98.
2. Зобнин Ю.В., Калмансон М.Л., Брусин К.М. Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №8. – С.74-77.
3. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. – М.: Медицина, 2006. – 528 с.
4. Медик В.А., Юрьев В.К. Курс лекций по общественному здоровью и здравоохранению. Ч. 2. Организация медицин-

ской помощи. – М.: Медицина, 2003. – С.96.

5. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Батурова И.В., Гасимова З.М. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии // 3-й съезд токсикологов России 2-5 декабря 2008 г. Москва: Тез. докл. – М., 2008. – С.22-24.

6. Остапенко Ю.Н., Сенцов В.Г. Современное состояние заболеваемости и смертности населения при острых отравлениях химической этиологии в Российской Федерации // Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С.23-36.

**Информация об авторе:** Сабаев Александр Владимирович – к. м.н., заведующий отделением, главный токсиколог Министерства здравоохранения Омской области, 644112, г.Омск, ул.Перелета, 9, БУЗОО «ГКБСМП №1», тел. (3812) 742424, e-mail: alesabaev@yandex.ru

© МОНГУШ Х.Д., ОНДАР А.Б., ЧЫЛБАК-ООЛ Р.С. – 2013  
УДК: 616.8

#### МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ НА ЭТАПАХ СКОРОЙ ПОМОЩИ

*Херелмаа Дагбаевна Монгуш, Альбина Борисовна Ондар, Роза Чаповна Чылбак-оол*  
(Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, директор – О.М. Тамбаевич)

**Резюме.** Цель работы – изучение догоспитального этапа случаев инсульта, произошедших на территории г.Кызыла. Исследование проведено путем анализа архивных материалов: 278 карт вызовов скорой медицинской помощи (СМП) (№110/УТ-00) к больным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), которые в последующем были госпитализированы в неврологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница №1». Анализ медицинской помощи больным ОНМК на догоспитальном этапе показал, что в большинстве наблюдений за СМП обращаются лица женского пола, в возрасте 60-69 лет, в состоянии средней степени тяжести, ясном сознании, с двигательными нарушениями и повышенным АД. Выявлены дефекты в организации работы СМП, диагностике и лечении больных, которые в последующем приводят к поздней диагностике и лечению больных ОНМК на госпитальном этапе. Только 52,1% больных способны точно охарактеризовать симптомы заболевания при обращении за СМП, что говорит о недостаточной осведомленности населения о первых признаках заболевания. Больным только в 61,1% случаев СМП оказывается своевременно. Лабораторные и инструментальные методы исследования, доступные на этапе скорой помощи, не всегда используются. Лекарственная терапия ограничивается использованием малоэффективных препаратов.

**Ключевые слова:** инсульт, догоспитальный этап, скорая помощь.

#### MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH STROKE AT STAGES OF AMBULANCE

*H.D. Mongush, A.B. Ondar, R.C. Chylbak-ool*  
(Research Institute of Medical and Social Problems and management of the Tyva Republic, Russia)

**Summary.** Purpose is to study pre-hospital stroke cases that occurred in Kyzyl (Russia). The study was conducted by analyzing archival material: 278 cards call NSR (№ 110/UT-00) to stroke patients who were subsequently admitted to the neurological department GBUZ "Republican hospital № 1". Analysis of medical care for patients of stroke in the prehospital setting has shown that in the majority of cases for SMEs treated females, aged 60-69 years, in a state of moderate severity, clear consciousness, with movement disorders and high blood pressure. Revealed defects in the organization of the SMP, the diagnosis and treatment of patients, which subsequently lead to late diagnosis and treatment of stroke patients in the hospital stage. Only 52,1% of patients are able to accurately describe the symptoms of the disease when applying for SMP, indicating a lack of awareness of the population about the first signs of the disease. Patients were only 61,1% of the NSR is

timely. Laboratory and instrumental methods of research available in the emergency phase is not always used. Drug therapy is limited to the use of ineffective drugs.

**Key words:** stroke, Prehospital, ambulance.

Даже в XXI веке мозговой инсульт (МИ) является одной из наиболее частых причин смертности и причиняет огромный ущерб обществу в моральном и материальном плане [3,10,11].

Смертность от сосудистых заболеваний головного мозга в странах Запада стоит на третьем месте после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а в России удерживает одно из лидирующих мест [7]. В структуре причин стойкой нетрудоспособности прочно удерживает первое место, что обуславливает особую актуальность исследований, посвященных данной проблеме [1,5,6]. Ежегодно в России происходит более 450 тыс. МИ. Летальность в остром периоде МИ составляет примерно 40% [1,4,6,8]. Среди всех видов инсульта преобладает ишемический. По данным международных мультицентровых исследований, соотношение ишемического МИ к геморрагическому МИ составляет 4:1 [4,8,9].

В настоящее время количество больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), продолжает неуклонно расти, несмотря на большие достижения в современной диагностике по выявлению ведущих факторов риска этой нозологии. Это, несомненно, связано с трудностями проведения первичной медико-социальной профилактики ОНМК [6]. При наличии высокоэффективных методов предупреждения этих заболеваний внедрение их затруднено в связи со значительными материальными затратами (продолжительный прием препаратов различных групп, дорогостоящие методы диагностики) и недостаточно хорошо поставленной санитарно-просветительной работы с населением, особенно с группами высокого риска, отсутствие программ здравоохранения, ориентированных на массовое обследование населения с целью активного выявления цереброваскулярных заболеваний.

По прогнозам специалистов, к 2020 г. общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний увеличится почти на три четверти, и более половины их составят нарушения мозгового кровообращения [1,6]. Не случайно специалисты разных стран объединяются в национальные ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) для решения важнейшей проблемы – разработки эффективных способов предупреждения и лечения этого опасного заболевания.

В 1972 г. Е.В. Шмидтом [17] была разработана модель системы этапной помощи больным МИ и рекомендована в 1974 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для внедрения во всех странах мира. Система включала три последовательных этапа: 1) неврологические бригады службы скорой помощи; 2) специализированные отделения для лечения больных ОНМК (нейрососудистые отделения); 3) реабилитационные стационары или кабинеты восстановительного лечения городских поликлиник.

На догоспитальном этапе помощь в подавляющем большинстве случаев оказывается врачами линейных бригад скорой медицинской помощи (СМП), участковыми терапевтами, а в крупных городах только 15-48% больных – специализированными неврологическими бригадами СМП [5,12]. Врачи линейных бригад СМП в 61% случаев диагностируют «ОНМК», тип МИ распознается ошибочно в 21% случаев и только у 18% больных диагнозы, установленные на догоспитальном этапе, совпадают с заключительными в стационарах.

Цель представленной работы – изучение случаев инсульта, произошедших на территории г.Кызыла, на догоспитальном этапе.

## Материалы и методы

Для изучения клинко-организационных аспектов медицинской помощи больным ОНМК на догоспитальном этапе были проанализированы архивные материалы: 278 карт вызова СМП (№110/УТ-00) к больным ОНМК, которые в последующем были госпитализированы в неврологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница №1» в 2011-2012 гг. На больных заполнялась специальная карта, состоявшая

из 57 вопросов, включавших паспортные данные, жалобы больного, анамнез, данные соматического и неврологического осмотра, методов исследования и оказанной лечебной помощи и 11 организационных вопросов.

С целью клинко-организационного анализа медицинской помощи больным ОНМК на стационарном этапе были обследованы 278 больных в возрасте от 20 лет и старше с различными формами ОНМК, госпитализированные в неврологическое отделение ГБУЗ Республиканская больница №1 в 2011-2012 г. по линии СМП, и изучены 278 медицинских карт стационарного больного – историй болезни (№003/у) этих больных. На больных заполнялась карта, состоявшая из 90 вопросов, включавших жалобы, анамнез, данные соматического и неврологического осмотра, обследования и оказанной лечебной помощи и 24 организационных вопроса. Среди включенных в исследование 278 случаев мужчины составили – 122 (43,9%), женщины – 156 (56,1%).

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы «Statistica 6.0», проводилась типологическая и вариационная группировка, расчет относительных и средних величин, их ошибки, критерии достоверности разности величин. Статистическая значимость разности показателей оценивали по t-критерию Стьюдента, критериям Фишера, Пирсона. Результат оценивался как статистически значимый при  $p < 0,05$  (95%).

## Результаты и обсуждение

ОНМК чаще развивались у больных в возрасте 60-69 лет 31,65% ( $p < 0,05$ ), причем чаще у мужчин – 35,25%, чем у женщин ( $p < 0,01$ ). Статистически значимо чаще встречались ОНМК среди молодых лиц в возрастной категории 40-44 лет по сравнению с предыдущей возрастной группой (табл. 1).

Установлено, что большинство вызовов на станцию СМП к больным поступают непосредственно из мест проживания – квартиры больного (82,1%), улицы (7,1%), медицинских организаций (2,55%), рабочего места (4,6%) и общественного места (3,7%).

Таблица 1

Половозрастной состав больных с ОНМК, которым была оказана помощь на догоспитальном этапе, чел. (%)

Возраст, лет	Мужчины (n=122)	Женщины (n=156)
20-29	1 (0,8%)	2 (1,3%)
30-39	4 (3,3%)	5 (3,2%)
40-49	25 (20,5%)	31 (19,9%)
50-59	28 (22,9%)	43 (27,6%)
60-69	43 (35,3%)	45 (28,9%)
70-79	16 (13,1%)	21 (13,5%)
80 и старше	5 (4,1%)	9 (5,8%)

Примечание: различия статистически незначимы при использовании критерия  $\chi^2$ .

Таблица 2  
Симптомы, ставшие причиной вызовов бригад скорой медицинской помощи (n=278)

Причина	%
«Парализовало» («отнялись конечности», «онемели конечности» и т.д.)	52,1
Высокое АД	22,0
Без сознания	3,9
Нарушение речи	7,2
Головокружение	6,1
Судороги	1,1
Головная боль	3,6
Прочие	3,9

Как видно из таблицы 2, основной причиной вызовов БСМП являются появившиеся двигательные нарушения у больных (52,12%). Повышение АД, как причина ухудшения состояния, отмечается в 22% вызовов. Из-за нарушений речи у больных СМП была вызвана к 7,2%. Внезапная утрата сознания явилась причиной вызова СМП в 3,9% случаев.

СМП больным с ОНМК в 61,12% случаев оказывается до

6 час. с момента развития заболевания, 13,45% – от 6 до 24 час. и 25,43% – более 24 час. Несвоевременная СМП (более 6 ч) оказывается по причине позднего вызова бригады СМП больных или родственниками больного – в 60,0% случаев и по причине длительного ожидания бригады – в 2% случаев.

Общемозговой синдром, протекающий с головной болью, головокружением, тошнотой отмечался у 167 (60,1%) больных. Основными жалобами больных при осмотре врача СМП у постели больного были нарушение речи у 130 (46,8%), слабость в левых конечностях – у 122 (43,9%) и правых конечностях – у 110 (39,6%), головокружение – у 105 (37,8%), головная боль – у 108 (38,9%) и тошнота – у 42 (15,1%) больных.

Таблица 3

Оценка бригадой скорой медицинской помощи состояния больного с инсультом (n=278)

Состояние на момент осмотра	Кол-во больных n (%)
Удовлетворительное	6 (2,2%)
Средней тяжести	143 (51,4%)
Тяжелое	115 (41,4%)
Крайне тяжелое	14 (5,0%)

наено при последующем осмотре врачом неврологического отделения.

Из таблицы 4 видно, что основная масса больных с инсультом осматриваются БСМП в ясном сознании (80,9%). Оглушение отмечалось у 30 (10,8%) больных на момент осмотра врача СМП, у 14 (5,0%) – кома, у 9 (3,2%) – сопор.

В неврологическом статусе у больных афазия была отмечена в 11,5% случаев. Очаговые симптомы выявлялись у 87,4% больных. Пирамидная симптоматика в виде анзорефлексии, парезов и пlegии наблюдалась у 75,9% больных. Патологические рефлексy присутствовали у 0,7% больных. Координаторные пробы были нарушены у 7,9% больных. Нарушения чувствительности отмечались у 79,5% больных. Менингеальный синдром наблюдался у 7,9% больных. У 5 (1,8%) больных отмечались судороги. У 4,3% больных изменилось поведение, что было расценено БСМП как психические нарушения. В 75,8% случаев при описании врачом СМП неврологического статуса больных ОНМК были допущены дефекты в оформлении. Врачи СМП игнорируют сбор и описание жалоб (22,7%), анамнеза (15,1%) больных ОНМК. Повышенное АД было выявлено у 245 (88,1%) больных с инсультом, причем умеренно повышенное систолическое АД (140-159) регистрировалось у 152 (54,7%), а высокое – у 93 (33,5%) больных. Патологический тип дыхания был выявлен у 54 (19,4%) больных.

В картах вызова СМП при описании соматического статуса больных ОНМК врачом СМП в 20% случаев выявлены дефекты в его оформлении (отсутствие записей об АД, пульсе, состоянии дыхательной системы и т.д.).

## ЛИТЕРАТУРА

- Алифирова В.М., Антухова О.М. Инсульт. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. – Томск, 2009. – 392 с.
- Бердичевский М.Я., Кармирян С.А., Гиринчир В.К. Опыт решения организационных и клинических вопросов оказания экстренной помощи при цереброваскулярных заболеваниях в Краснодаре // Журнал неврологии, психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2002. – №7. – С.63-64.
- Быков Ю.Н., Гурьева П.В., Намсараева О.Д. и др. Когнитивные нарушения у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). – 2007. – Т. XXXIX. №1. – С.139-144.

Анализ методов диагностики, используемых при оказании СМП, показал, что ЭКГ проводилась 245 (88,13%) больным при наличии показаний к ее использованию. Глюкометрия выполнена лишь 18 (6,5%) больным.

На основном собственном осмотре врачом СМП или заключении врача поликлиники выставлялся диагноз «ОНМК» 242 (87,1%) больным.

Основной части больных (97,8%) назначалась медикаментозная терапия. Для оказания СМП использовались гипотензивные средства: ингибиторы АПФ (18,7%), β-адреноблокаторы (14,4%), антагонисты кальция (3,6%), магния сульфат (88,1%); ноотропы: глицин (76,3%), мексидол (15,1%); сосудистые препараты: эуфиллин (13,7%); реланиум (4,3%); глюкокортикостероиды (1,1%); 40% глюкоза (8,27%) и прочие симптоматические средства (13,7%).

При использовании лекарственных средств был отмечен положительный эффект (улучшение самочувствия и общего состояния) у 15,1% больных.

Таким образом, анализ медицинской помощи больным ОНМК на догоспитальном этапе показал, что в большинстве наблюдений за СМП обращаются лица женского пола (56,1%), в возрасте 60-69 лет (31,6%), в состоянии средней степени тяжести (51,4%), ясном сознании (80,9%), очаговой неврологической симптоматикой (87,4%) в двигательной сфере, и повышенным АД (88,1%).

Выявлены дефекты в организации работы СМП, диагностике и лечении больных, которые в последующем приводят к поздней диагностике и лечению больных ОНМК на госпитальном этапе. Только 52,1% больных способны точно охарактеризовать симптомы заболевания при обращении за СМП, что говорит о недостаточной осведомленности населения о первых признаках заболевания. Больным только в 61,1% случаев СМП оказывается своевременно (т.е. до 6 час. от начала развития заболевания), что влияет на сроки оказания специализированной стационарной помощи больным ОНМК в пределах «терапевтического окна». Необходимо отметить низкое качество заполнения медицинской документации на больных ОНМК врачами СМП. Врачи СМП игнорируют сбор и описание жалоб (22,7%), анамнеза (15,1%) больных ОНМК, необъективно отражают неврологический статус (75,8%) и нередко соматический (20%). Степень тяжести больных не всегда оценивается адекватно (26,0%). Лабораторные и инструментальные методы исследования (ЭКГ, глюкометрия), доступные на этапе скорой помощи, не всегда используются (94,6%). Лекарственная терапия ограничивается использованием малоэффективных препаратов. В целом лечебные мероприятия были неадекватными (использование малоэффективных и недоказанных с позиций доказательной медицины препаратов) и недостаточными по своему объему во всех случаях.

4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – СПб., 1999. – 336 с.

5. Виленский Б.С., Валенкова В.А., Яхно Н.Н. Организация помощи при неотложных неврологических расстройствах // Неврологический журнал. – 1997. – №2. – С.37-40.

6. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2001. – №1. – С.34-40.

7. Гурьева П.В., Быков Ю.Н. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88. №5. – С.17-20.

Таблица 5

Структура клинических симптомов у больных с инсультом на догоспитальном этапе (n=278)

Клинический симптом	Кол-во больных n (%)
Афазия	32 (11,5%)
Пирамидная симптоматика	211 (75,9%)
Патологические рефлексy	2 (0,7%)
Нарушение координации	22 (7,9%)
Нарушения чувствительности	221 (79,5%)
Менингеальный синдром	22 (7,9%)
Судороги	5 (1,8%)
Психические нарушения	12 (4,3%)

8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // Consilium Medicum. – 2003. – Спец. вып. – С.5-7.
9. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – №9. – С.3-7.
10. Попельничева А.Э., Калягин А.Н., Родиков М.В., Лебедева П.В. Артериальная гипертензия в остром периоде ишемического инсульта: нерешенные вопросы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №3-2. – С.189-193.
11. Попельничева А.Э., Калягин А.Н., Родиков М.В. и др. Проблема выбора уровня артериального давления, оптимального для больных в остром периоде ишемического инсульта // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3. №4. – С.161-167.
12. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сб. метод. рек., программ, алгоритмов. – М.: Литтерра, 2008. – 192 с.
13. Скопина Е.И. Факторы риска и профилактика мозговых инсультов // Клинич. медицина. – 2001. – №6. – С.14-19.
14. Случек Н.И., Жуков В.А., Скопцова В.М. и др. Принципы диагностики и лечения инсультов на догоспитальном этапе // Неврологический журнал. – 1997. – №4. – С.33-38.
15. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
16. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 1999. – 440 с.
17. Шмидт Е.В., Макинский Т.А. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1979. – Т. 79. №4. – С.427-432.

**Информация об авторах:** Монгуш Херелмаа Дагбаевна – к.м.н., старший научный сотрудник, 667000, г.Кызыл, ул. Ленина, 48, тел. (39422) 63355, e-mail: kherelmaa69-5@mail.ru; Ондар Альбина Борисовна – научный сотрудник, e-mail: albinaondar@mail.ru; Чылбак-оол Роза Чаповна – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: 51262roza@mail.ru

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КОЛОСКОВА Т.П., ФЕФЕЛОВА В.В., МАРТЫНОВА Г.П. – 2013  
УДК 616-071.3-053.4:616.34

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Татьяна Петровна Колоскова<sup>1</sup>, Вера Владимировна Фефелова<sup>1</sup>, Галина Петровна Мартынова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Красноярск, директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем норм и патологии, зав. – д.б.н., проф. В.В. Фефелова; <sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Г.П. Мартынова)

**Резюме.** Обследовано 465 детей 1-7 лет больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Больные с легкими формами ОКИ характеризуются большими габаритными размерами тела и большим количеством абсолютной массы мышечной ткани в теле, тогда как больные с тяжелыми формами инфекции обладают меньшим процентным содержанием метаболически активной мышечной ткани в структуре тела. Это свидетельствует о прогностической значимости мышечного компонента тела и о более значительных адаптивных возможностях детей с развитым мышечным компонентом тела при ОКИ.

**Ключевые слова:** антропометрия, компонентный состав тела, дети, острые кишечные инфекции.

### FORECASTING SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE COMPONENT STRUCTURE OF A BODY IN CHILDREN WITH ACUTE ENTERIC INFECTIONS

T.P. Koloskova<sup>1</sup>, V.V. Fefelova<sup>1</sup>, G.P. Martynova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Medical Scientific Research Institute for Northern Problems of SD of RAMS, Krasnoyarsk;  
<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky)

**Summary.** We examined 465 children aged from 1 to 7 years with acute enteric infection patients (AEI). Those with AEI mild forms were characterized by large overall body size and large number of absolute mass of muscle tissue, whereas the patients with severe forms of infection showed smaller share of metabolically active muscle tissue in the body structure. This proves forecasting significance of muscle component of soma and more notable adaptive abilities of children with developed body muscle component in AEI.

**Key words:** anthropometry, body component structure, children, acute enteric infections.

Физическое развитие остается одним из ведущих информационных показателей системы мониторинга, доступных для измерения, оценки и интерпретации, в частности при изучении состояния здоровья детей и подростков, что является на сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем медицины [2,3,8]. Развитие интегративной и клинической антропологии позволило определить наличие связи

между антропометрическими параметрами физического развития и характером патокинетики патологических процессов и состояний, имеющих значимое диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение [3,5,6]. В структуре общей заболеваемости детей раннего и младшего возраста одну из лидирующих позиций стабильно занимают острые кишечные инфекции (ОКИ) [1,4]. По материалам ВОЗ, в 2009

г. острые диарейные инфекции привели к летальному исходу в 1,1 млн. случаев у детей старше 5 лет и вызвали смерть у 1,5 млн. детей младше 5 лет [9]. По данным Роспотребнадзора РФ, в 2010 г. показатель заболеваемости ОКИ у детей до 14 лет суммарно составил 2482,3 чел. на 100 тыс. населения, что ставит эти инфекции на второе место в структуре инфекционной патологии детей после ОРЗ и гриппа [7]. Исследований антропометрических параметров и компонентного состава тела детей, болеющих ОКИ, а так же оценки прогностической и диагностической значимости этих показателей при разной степени тяжести ОКИ практически не проводилось.

Цель работы: Оценить антропометрические параметры и компонентный состав тела детей больных ОКИ в зависимости от возраста и формы тяжести заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 465 больных ОКИ и 124 здоровых ребенка, в возрасте от 1 до 7 лет. Больные ОКИ обследовались в инфекционном стационаре в первые сутки заболевания. Согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека АПН СССР (1965), обследованные были разделены на две группы: раннее детство (1-3 года) – 272 ребенка и первое детство (4-7 лет) – 193 ребенка. Группу контроля составила из 54 детей 1-3 лет и 70 детей 4-7 лет.

фиксирован статистически значимо более высокий рост тела ( $p<0,05$ ) у больных легкой формой ОКИ (110,86±1,39 см) как в сравнении со здоровыми (106,68±1,08см), так и с остальными группами больных данного возраста. Масса тела так же была значимо выше у больных легкой формой тяжести ОКИ (19,32±0,46 кг).

Изучение кожно-жировых складок выявило тенденцию к уменьшению величины подкожно-жирового слоя (в том числе и средней жировой складки) у больных 1-3 лет с легкой формой заболевания в сравнении с аналогичными параметрами больных тяжелой степени ОКИ, исключая показатели верхних конечностей. Распределение жировых складок всех групп сравнения 4-7 лет было однотипное, с преимущественным отложением на бедра и плече сзади.

Дистальные диаметры костей нижних конечностей, характеризующие массивность скелета (дистальный диаметр бедра, лодыжки, таза), были увеличены в обеих группах больных по сравнению с контролем, хотя уровня значимости достигли лишь данные параметры в группе больных 1-3 лет.

Анализ изменений компонентного состава тела в зависимости от степени тяжести ОКИ больных 1-3 лет выявил, что наименьшее процентное содержание мышечной ткани в соме было у больных тяжелой формой заболевания в сравнении с легкими и среднетяжелыми формами ОКИ ( $p<0,05$ ). Наибольшее содержание абсолютной мышечной массы было

Таблица 1

Показатели компонентного состава сомы больных ОКИ 1-3 и 4-7 лет различными по формам тяжести

	Больные ОКИ 1-3 лет			Больные ОКИ 4-7 лет			Здоровые		Значимость различий
	Тяжелая ст.тяжести M±m (n= 107)	Среднетяж. ст.тяжести M±m (n= 138)	Легкая ст.тяжести M±m (n= 26)	Тяжелая ст.тяжести M±m (n= 41)	Среднетяж. ст.тяжести M±m (n= 110)	Легкая ст.тяжести M±m (n= 41)	1-3 лет M±m (n= 54)	4-7 лет M±m (n= 70)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Абс. масса жировой ткани, кг	2,11±0,07	2,08±0,05	2,11±0,09	2,39±0,12	2,39±0,07	2,74±0,20	2,07±0,09	2,34±0,08	
% жира	17,03±0,47	16,83±0,34	16,14±0,62	13,94±0,69	13,43±0,33	14,09±0,83	18,20±0,52	13,09±0,37	p1,7<0,05, p2,7<0,05, p3,7<0,05
Абс. масса мышеч. ткани, кг	4,43±0,09	4,60±0,08	4,70±0,03	6,70±0,17	6,98±0,17	7,48±0,26	4,09±0,14	7,21±0,18	p1,3<0,05, p3,7<0,05, p4,6<0,05, p4,8<0,05
% мышц	35,75±0,39	36,85±0,38	36,43±1,05	38,00±0,59	38,82±0,50	38,86±0,89	36,05±0,63	40,44±0,49	p1,2<0,05, p1,3<0,05, p4,8<0,01, p5,8<0,01, p6,8<0,001
Абс. масса костной ткани, кг	2,19±0,04	2,25±0,04	2,28±0,10	3,36±0,08	3,47±0,07	3,56±0,11	1,96±0,06	3,41±0,09	p1,7<0,01, p2,7<0,001, p3,7<0,01
% костей	17,71±0,19	18,03±0,18	17,66±0,27	19,43±0,35	19,37±0,22	18,47±0,4	17,40±0,20	19,20±0,24	p1,7<0,05, p2,7<0,01, p4,6<0,05, p5,6<0,01

Примечание: p1,2,.....pn – статистическая значимость различий показателей соответствующих граф.

Законные представители участников работы подписывали добровольное информированное согласие на использование данных для научного анализа.

Антропометрическое обследование детей проводилось по методике, описанной в пособии В.В. Бунака «Антропометрия» (1941) и принятой в НИИ антропологии МГУ им. М.В. Ломоносова. Рассчитывались количественные характеристики основных компонентов массы тела (костной, мышечной и жировой) по формулам J. Mateika (1921), массоростовые соотношения, индексы пропорций тела, площадь поверхности тела.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ SPSS 8,0 и «Statistica 6,0. Проверку гипотезы о статистической значимости двух выборок проводили с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Средние значения роста и массы тела детей 1-3 лет, больных ОКИ, были значимо выше ( $p<0,001$  и  $p<0,01$ ), чем у контрольной группы, тогда у больных 4-7 лет повышение не достигало уровня статистической значимости. Наибольшую массу и рост имели дети 1-3 лет с легкой степенью патологического процесса (12,87±0,45 кг и 90,06±1,54 см). Наименьший показатель массы тела выявлен у больных этого возраста с тяжелой формой заболевания (12,36±0,19 кг), хотя уровня статистической значимости различий эти показатели не достигали. В группе больных 4-7 лет также за-

выявлено у больных 1-3 лет с легкой формой инфекционного процесса. У детей 4-7 лет с тяжелыми формами ОКИ зафиксировано значимо меньшее количество абсолютной массы мышечной ткани ( $p<0,05$ ) и процентного содержания мышц ( $p<0,01$ ) при сравнении со здоровыми детьми 4-7 лет. Больные легкими формами этого возраста характеризовались значимо большим ( $p<0,05$ ) количеством абсолютной массы мышечной ткани и меньшим процентом костной ткани ( $p<0,05$ ) в сопоставлении с больными ОКИ тяжелой степени (табл. 1).

Выявлено преобладание массо-ростового индекса Кетле I, активной массы и увеличение поверхности тела у больных 1-3 лет над аналогичными показателями группы контроля, при этом максимальные значения этих параметров отмечены у больных легкими формами заболевания (табл. 2). В группе больных ОКИ 4-7 лет величина индекса Кетле I, поверхности тела и активной массы были наибольшими ( $p<0,01-0,05$ ) у больных с легкой степенью тяжести среди всех групп сравнения 4-7 лет, что сочеталось со снижением индекса грудной клетки и индекса активной массы этой группы детей в сравнении со соответствующими показателями как у больных тяжелой формой ОКИ, так и группы контроля 4-7 лет (табл. 2).

Итак, у больных ОКИ раннего детства (1-3 лет) и периода первого детства (4-7 лет) зафиксированы различия в большинстве антропометрических параметров физического развития и соотношении тканевых при различных формах тяжести инфекционного процесса. Больные 1-3 лет с легкой формой ОКИ характеризовались более высокими показателями массы и длины тела, тенденцией к уменьшению

Индексная характеристика больных ОКИ 1-3 и 4-7 лет различными по формам тяжести

	Больные ОКИ 1-3 лет			Больные ОКИ 4-7 лет			Здоровые		Значимость различий
	Тяжелая ст.тяжести	Среднетяж. ст.тяжести	Легкая ст.тяжести	Тяжелая ст.тяжести	Среднетяж. ст.тяжести	Легкая ст.тяжести	1-3 лет	4-7 лет	
	M±m (n= 107)	M±m (n= 138)	M±m (n= 26)	M±m (n= 41)	M±m (n= 110)	M±m (n= 41)	M±m (n= 54)	M±m (n= 70)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Поверхность тела, м <sup>2</sup>	0,54±0,01	0,54±0,10	0,56±0,01	0,71±0,01	0,73±0,01	0,77±0,01	0,49±0,01	0,72±0,01	p1,7<0,01, p2,7<0,01, p3,7<0,01, p4,6<0,01, p5,6<0,05, p6,8<0,01
Индекс Кетле I, г/см	140,23±1,54	141,87±1,33	142,16±3,24	162,04±2,24	164,02±1,79	173,62±2,7	136,87±2,37	166,00±2,03	p1,2<0,05, p2,7<0,05, p4,6<0,01, p5,6<0,01, p6,8<0,05
Индекс грудной клетки, см/см	57,46±0,44	57,88±0,39	56,08±0,75	50,47±0,36	50,55±0,32	49,48±0,79	62,06±0,85	51,83±0,42	p1,7<0,001, p2,7<0,001, p3,7<0,001, p4,8<0,05, p6,8<0,01
Индекс ширины плеч, см	21,55±0,18	21,69±0,14	21,36±0,46	20,94±0,17	21,09±0,16	21,10±0,24	22,82±0,22	21,20±0,21	p1,7<0,001, p2,7<0,001, p3,7<0,01, p4,8<0,05
Индекс ширины таза, см	15,74±0,13	15,81±0,10	15,91±0,22	14,65±0,19	15,10±0,09	14,74±0,17	16,29±0,20	14,73±0,11	p1,7<0,01, p2,7<0,05, p4,5<0,05, p5,6<0,05, p5,8<0,001
Индекс плотности тела, г/см <sup>3</sup>	0,99±0,00	0,99±0,00	0,99±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	0,99±0,00	1,00±0,00	p1,7<0,05
Активная масса, кг	6,62±0,12	6,86±0,12	6,98±0,31	10,06±0,24	10,46±0,23	11,04±0,35	6,06±0,19	10,63±0,26	p1,7<0,05, p2,7<0,01, p3,7<0,01, p4,6<0,05
Индекс активной массы, кг/м <sup>3</sup>	0,98±0,01	1,02±0,01	0,95±0,03	0,82±0,01	0,81±0,01	0,81±0,02	1,11±0,02	0,87±0,01	p1,2<0,01, p1,7<0,001, p2,3<0,05, p2,7<0,01, p3,7<0,001, p4,8<0,05, p5,8<0,001, p6,8<0,01
Индекс обезжирен. массы, кг/м <sup>3</sup>	1,52±0,03	1,56±0,02	1,48±0,04	1,23±0,02	1,22±0,02	1,22±0,03	1,69±0,03	1,28±0,03	p1,7<0,001, p2,7<0,001, p3,7<0,001

Примечание: p1,2,.....pn – статистическая значимость различий показателей соответствующих граф.

подкожно-жирового слоя и увеличению обхватных размеров тела. Кроме того, больные 1-3 лет с легкой формой ОКИ имели меньшее процентное содержание жировой ткани и большее количество абсолютной мышечной ткани в организме. Тогда как при тяжелых формах инфекционного процесса отмечено наименьшее процентное содержание мышечной ткани в сравнении с легкими формами.

Больные 4-7 лет, переносившие ОКИ в легкой форме, также характеризовались наибольшими показателями роста и массы тела среди всех групп больных этого возраста, обладали значимо большим количеством абсолютной массы мышечного компонента сомы и меньшим процентом кост-

ной ткани в сравнении с больными тяжелыми формами ОКИ этого возраста.

Таким образом, независимо от возрастной группы больные с легкими формами кишечной инфекции имели большие величины абсолютного показателя мышечной ткани тела, по сравнению с больными тяжелыми формами заболевания, что может свидетельствовать о больших адаптивных возможностях детей с развитым мышечным компонентом при возникновении у них ОКИ. Полученные результаты позволяют заключить, что величину мышечного компонента тела у детей можно рассматривать как прогностический критерий при оценке тяжести ОКИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А.В., Феклисова Л.В., Плоскирева А.А. и др. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей // Инфекц. болезни. – 2012. – Т. 10. №1. – С.42-49.
2. Грицинская В.Л., Санчат Н.О., Омзар О.С. Современные тенденции роста, развития и здоровья детей и подростков республики Тыва. – Красноярск, 2009. – 102 с.
3. Ермошкина А.Ю., Фелелова В.В., Манчук В.Т., Казакова Т.В. Клинико-антропометрическая характеристика и вегетативная регуляция у лиц юношеского возраста, больных сколиозом. – Красноярск, 2011. – 107 с.
4. Калягин А.Н., Щербатых Е.В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций // Альманах сестринского дела. – 2008. – Т. 1. №1. – С.14-23.
5. Корнетов Н.А., Николаев В.Г. Биомедицинская и кли-

ническая антропология для современных медицинских наук // Актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии: Матер. конф. – Красноярск, 1997. – С.1-7.

6. Никитюк Б.А., Мороз В.М., Никитюк Д.Б. Теория и практика интегративной антропологии: Очерки. – Киев-Винница: Здоров'я, 1998. – 301 с.

7. Плоскирев А.А., Горелов А.В., Жучкова С.Н. и др. Современные подходы к интенсивной терапии острой кишечной инфекции у детей // Инфекц. болезни. – 2012. – Т. 10. №1. – С.50-55.

8. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей // Педиатрия. – 2004. – №2. – С.60-62.

9. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. – UNICEF/WHO, 2009. – P.68.

**Информация об авторах:** Колоскова Татьяна Петровна – старший научный сотрудник, к.м.н., e-mail: koloskova72@inbox.ru; Фелелова Вера Владимировна – заведующая лабораторией, д.б.н., профессор, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.3г, НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН, лаборатория этногенетических и метаболических проблем норм и патологии, e-mail: fefelova1405@mail.ru; Мартынова Галина Петровна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, КрасГМУ.

**САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВА ВОДЫ Р.ЛЕНА И ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)**

Изабелла Юрьевна Самойлова<sup>1</sup>, Олег Александрович Макаров<sup>2</sup>, Виктор Александрович Астафьев<sup>3</sup>  
 (<sup>1</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), руководитель – М.Е. Игнатъева; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф. М.Ф. Савченков; <sup>3</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологии и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков)

**Резюме.** В статье приведены результаты санитарно-эпидемиологической характеристики качества воды р.Лена, в том числе ее физиологической полноценности. Изучена заболеваемость населения трех районов Республики Саха. Полученные данные позволили установить, что качество воды водоисточника является причиной развития дополнительных случаев заболеваний населения по классам болезней органов кровообращения и мочеполовой системы.

**Ключевые слова:** качество воды водоисточника, физиологическая полноценность воды, заболеваемость населения.

**SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF WATER QUALITY OF THE LENA RIVER AND HYGIENIC ASSESSMENT OF ITS IMPACT ON THE HEALTH OF THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**

I.Y. Samoilova<sup>1</sup>, O.A. Makarov<sup>2</sup>, V.A. Astafjev<sup>3</sup>  
 (<sup>1</sup>Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human well-being in the Republic of Sakha (Yakutia); <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Scientific Center of family health problems and human reproduction SO RAMS, Russia)

**Summary.** In the paper the results of the epidemiological characteristics of the Lena river's water quality, including its physiological integrity are presented. The morbidity of population was studied in three areas of the Republic of Sakha. The data obtained showed that the water quality of water source is the reason for the development of additional cases of diseases of circulatory system and urinary system.

**Key words:** the water quality of water source, physiological integrity of water, population morbidity.

Санитарная охрана водоемов является одной из наиболее важных гигиенических проблем. Ее решение имеет основополагающее значение в обеспечении населения доброкачественной питьевой водой, что является необходимой мерой профилактики заболеваемости населения, связанной с водным фактором [2,3]. Антропогенное воздействие на водоемы, используемые в хозяйственно-питьевых целях, представляет реальную опасность, являясь причиной нарушения условий водопользования, и как следствие, приводит к увеличению соматической и инфекционной заболеваемости. Установлена тесная взаимосвязь между качеством питьевой воды и показателями здоровья населения [5].

В ряде проведенных исследований на территории Республик Адыгея и Алтай зарегистрировано пониженное содержание в питьевой воде фтора, натрия, сухого остатка, что определяет ее недостаточную физиологическую полезность для профилактики заболеваний, а в ряде случаев установлена взаимосвязь между низким показателем оптимальности питьевой воды и увеличением заболеваемости населения болезнями системы кровообращения, низким содержанием фтора и повышением уровня врожденных пороков развития; низкой минерализацией и жесткостью воды и уровнем смертности населения от онкологических заболеваний [1,4].

**Материалы и методы**

Объектами настоящего исследования явились: источник водоснабжения изучаемых районов (г.Якутск, Намский и Хангаласский районы Республики Саха (Якутия)) – р.Лена, качество которого оценено по санитарно-химическим показателям; распространенность и структура соматической заболеваемости населения изучаемых территорий за пятилетний период.

Представленный в настоящем исследовании анализ качества воды р.Лена проведен по материалам Государственных докладов Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) «О санитарно-эпидемиологической обстановке в

Республике Саха (Якутия)» и Министерства охраны природы Республики Саха (Якутия) «О состоянии и охране окружающей среды Республики Саха (Якутия)». Анализировались показатели качества воды по значениям среднемесячных концентраций. Кроме того, была выявлена динамика изменения анализируемых показателей за указанный период 2006-2010 гг.

Оценка состояния здоровья населения изучаемых районов проводилась по показателям общей заболеваемости и заболеваемости лиц, состоящих на диспансерном наблюдении в следующих популяциях Республика Саха (Якутия): г.Якутск, Намский район, Хангаласский район.

Первичным материалом послужили отчетные формы №12 за период 2006-2010 гг., рекомендованные приказом №810 и приказом №60 Роспотребнадзора для оценки состояния здоровья населения, в объеме проводимого социально-гигиенического мониторинга.

Показатели общей заболеваемости характеризовали общее число случаев обращения за медицинской помощью, показатели диспансерной заболеваемости – число случаев обращений за медицинской помощью в связи с обострениями заболеваний у лиц, стоящих на диспансерном учете на конец отчетного года.

Оценка указанных видов заболеваемости проводилась как в целом, так и по основным классам болезней в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра» и отдельным нозологическим формам. Кроме того, анализировалась структура и динамика развития изучаемого процесса. Для получения сравнимой и объективной информации рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости по обращаемости на 1000 населения соответствующей возрастно-половой группы (дети 0-14 лет, подростки 15-17 лет, взрослые старше 18 лет).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программном пакете Statistica, использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Особенностями изучаемого водоема являются низкая температура воды и отнесение ее к классу маломинерализованных вод. Гидрохимический режим реки Лена характеризуется малой минерализацией, с незначительными внутриводными колебаниями (90,6-109 мг/л). Вода мягкая, величина общей жесткости изменяется в течение года от 1,05 до 2,12 ммоль/л. В ионном составе воды на всем протяжении преобладают гидрокарбонаты (60,4-85,4 мг/л) и ионы кальция (31,0-35,0 мг/л). Вода относится к гидрокарбонатному классу группы кальция, тип воды второй.

Полученные данные санитарно-химических исследований свидетельствуют о том, что источник водоснабжения по санитарно-токсикологическим показателям может быть отнесен к I классу, так как содержание токсических веществ не превышает существующих гигиенических нормативов. Однако регистрируются значения содержания нефтепродуктов, близкие к ПДК, что может послужить причиной снижения самоочищающей способности водоема.

Вода водосточника характеризуется удовлетворительным содержанием растворенного кислорода на протяжении всего года 10,8 мг/л. Содержание органических веществ по показателю ХПК (химическое потребление кислорода) изменяется в пределах от 20,0 до 36,4 мгО<sub>2</sub>/л. Биохимическое потребление кислорода колеблется от 2,28 до 3,54 мгО<sub>2</sub>/л, что позволяет отнести данный водосточник к 3 классу.

Возможное неблагоприятное воздействие воды водосточника на здоровье населения было оценено в соответствии с ее физиологической полноценностью. При этом использован комплексный показатель «полезности» (Кполезности), учитывающий такие ингредиенты, содержание которых регламентируется с позиции поступления в организм эссенциальных элементов. К таким ингредиентам относятся фтор, кальций, калий, натрий, магний, сухой остаток. В комплексный показатель входят отношения рекомендуемых значений к реальным концентрациям. Полученные данные приведены в таблице 1.

Расчетные значения показателя «полезности»  
питьевой воды водосточника, мг/л

Оценка	Фтор	Кальций	Калий	Натрий	Магний	Сухой остаток	Кпол
Рекомендуемые значения	1	60	20	100	65	500	
Содержание веществ в воде р. Лена	0,04	33	1,9	44	11	285	
Превышение	25	2	10	2	6	2	47

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможном неблагоприятном воздействии воды р.Лена на здоровье населения в связи с ее физиологической неполноценностью, которая в значительной степени обусловлена низким содержанием фтора, калия и магния, а также кальция и натрия. Полученное значение коэффициента полезности воды в 47 раз ниже рекомендуемого значения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агиров А.Х., Тютюнджан Т.Г., Цикуниб Т.Г. Безопасность и физиологическая полноценность питьевой воды централизованной системы водоснабжения Республики Адыгея // Гигиена и санитария. – 2004. – №2. – С.15.
2. Онищенко Г.Г. Проблемы питьевого водоснабжения населения России в системе международных действий по проблеме «Вода и здоровье. Оптимизация путей решения» // Гигиена и санитария. – 2005. – №5. – С.3.

**Информация об авторах:** Самойлова Нона Юрьевна – заместитель руководителя; Макаров Олег Александрович – профессор кафедры, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Астафьев Виктор Александрович – с.н.с., д.м.н.

Для оценки возможного неблагоприятного влияния качества воды водосточника на соматическую заболеваемость населения республики был проведен анализ показателей общей заболеваемости и заболеваемости лиц, состоящих на диспансерном наблюдении следующих популяций Республики Саха (Якутия): г. Якутск, Намский район, Хангаласский район.

Общее число случаев обращаемости за медицинской помощью взрослого населения составило в среднем за период исследования по Республике Саха 1534,8±9,76 случаев на 1000 населения и оказалась выше средних показателей по Российской Федерации в 1,4 раза.

В структуре заболеваемости взрослого населения три первых места занимают: болезни системы кровообращения (14,8%), болезни органов дыхания (14,5%) и мочеполовой системы (9,4%). Однако необходимо обратить внимание на значимое распространение таких классов заболеваний как болезни органов пищеварения (8,5%), болезни глаза (8,6%), а так же болезни костно-мышечной системы (8,6%). Кроме того, регистрируется высокий процент травм и отравлений – 7,5%. Новообразования в структуре заболеваемости составили 2,1%.

Полученные данные анализа заболеваемости населения изучаемых территорий в сравнении с Республиканскими показателями свидетельствуют об отсутствии выраженных изменений в динамике и структуре развития соматической патологии в изученных возрастных группах. Однако, сама структура заболеваемости населения республики резко отличается от таковой по Российской Федерации в целом. Так, в соответствии с данными Государственного доклада первое место в структуре заболеваемости населения России занимают болезни органов дыхания с уровнем распространенности 24%, второе – болезни органов кровообращения – 14,3%, третье – болезни костно-мышечной системы – 8,1%. Полученное значение  $\chi^2$  для распределения изучаемых нозологических форм (болезни органов дыхания, болезни органов кровообращения, болезни костно-мышечной системы, болезни мочеполовой системы) составило 0,048, что свидетельствует о статистической значимости различия изученных структур заболеваемости.

Таблица 1

Таким образом, можно предположить, что физиологическая неполноценность воды р.Лена является причиной развития дополнительных случаев заболеваний населения республики и изучаемых районов по классам болезней органов кровообращения и мочеполовой системы.

В связи с физиологической неполноценностью воды водосточника, которая обусловлена низким содержанием фтора, калия и магния, а также кальция и натрия, полученное значение коэффициента полезности воды в 47 раз ниже рекомендуемого значения, для населения республики в качестве питьевого водоснабжения необходимо использование воды, расфасованной в емкости (СанПиН 2.1.4.1116-02), высшей категории, что восполнит поступление в организм таких эссенциальных элементов, как фтор и йод.

3. Онищенко Г.Г. О состоянии питьевого водоснабжения в Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2006. – №4. – С.3-7.

4. Янкина Т.В., Волкотруб Л.П. Качество питьевой воды и здоровье населения Республики Алтай // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – Т. 8. №2. – С.123-126.

5. Мотовилова Н.Ю., Волкотруб Л.П. Гигиеническая оценка питьевой воды города Томска // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27. №3. – С.151-157.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ  
У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАКАСИИ***Юлия Леонгардовна Тонких<sup>1</sup>, Владислав Владимирович Цуканов<sup>1</sup>,  
Елена Петровна Бронникова<sup>1</sup>, Ольга Владимировна Штыгашева<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Цуканов, лаборатория планирования научных исследований и медицинской демографии, зав. лабораторией – к.б.н. Е.П. Бронникова; <sup>2</sup>Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан, ректор – д.м.н., проф. О.В. Штыгашева)

**Резюме.** С целью изучения особенностей распространенности и факторов риска билиарной патологии поперечным методом осуществлено одномоментное клинико-эпидемиологическое обследование населения Хакасии в возрасте от 16 лет и старше, в ходе которого клинический осмотр и ультразвуковое сканирование органов брюшной полости проведено по 50% случайной выборке 722 европеоидов и 643 хакасам. Распространенность холелитиаза у европеоидов составила 7,2%, хронического бескаменного холецистита – 8,8%, у хакасов эти показатели были равны, соответственно, 3,4% и 4,1%. Факторами риска холелитиаза у европеоидов были женский пол, возраст старше 30 лет и ожирение; у хакасов – ожирение, возраст старше 40 лет и женский пол.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холелитиаз, холецистит, эпидемиология, факторы риска, возраст, пол, избыточная масса тела, заболевания желчевыводящих путей.

**PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR BILIARY TRACT DISEASES  
IN NATIVE AND ALIENS INHABITANTS OF KHAKASIA***J.L. Tonkikh<sup>1</sup>, V.V. Tsukanov<sup>1</sup>, E.P. Bronnikova<sup>1</sup>, O. V. Shtygashева<sup>2</sup>*  
(<sup>1</sup>Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, SD, RAMS,  
<sup>2</sup>Khakassia State University named after N.F. Katanov, Abakan, Russia)

**Summary.** To study the characteristics of the prevalence and risk factors for biliary pathology a cross-sectional clinical and epidemiological survey of Khakassia population aged 16 years and older, in which the clinical examination and ultrasound scan of the abdomen have been performed on 50% random sample in 722 Europoids and in 643 Khakassians, has been conducted. The prevalence of cholelithiasis in Europoids was 7,2%, chronic acalculous cholecystitis – 8,8%, in the Khakases these indices were, respectively, 3,4% and 4,1%. Risk factors for cholelithiasis in Europoids were female gender, age over 30 years and obesity, in the Khakases it were obesity, age over 40 years old and female gender.

**Key words:** gallstone disease, cholelithiasis, cholecystitis, epidemiology, risk factors, age, gender, obesity, biliary tract disease.

Желчнокаменная болезнь является одной из проблем современного здравоохранения, социальную значимость которой определяет высокая распространенность, достигающая 10-20% у населения развитых стран [9]. Сложность снижения распространенности этой патологии ассоциирована с мультифакториальностью заболевания [7] и увеличением продолжительности жизни населения. Одним из важных аспектов проблемы являются этнические отличия в распространенности холелитиаза [1,11]. Комплексных исследований, позволяющих объяснить это явление, недостаточно [4,13]. Следует подчеркнуть, что эпидемиологические работы решают важную задачу повышения эффективности профилактики заболеваний.

Цель работы: Изучить распространенность заболеваний желчевыводящих путей и их факторы риска при билиарной патологии среди коренных и пришлых жителей Хакасии.

**Материалы и методы**

После отбора типичных районов проживания в г. Абакан, а также в п.п. Матур и Анчуль Таштыпского района Республики Хакасия поперечным методом осуществлено одномоментное клинико-эпидемиологическое обследование городского и сельского населения в возрасте от 16 лет и старше, в ходе которого по 50% случайной выборке 722 европеоидов (285 мужчинам, 437 женщинам) и 643 хакасам (297 мужчинам, 346 женщинам) выполнены клинический осмотр и ультразвуковое сканирование органов брюшной полости с определением моторной функции желчного пузыря на портативном аппарате японской фирмы «АЛОКА». Средний возраст обследованных больных пришлого населения составлял 45,6±0,5 лет (44,5±0,6 лет – у мужчин и 46,5±0,4 лет – у женщин) и 42,7±0,6 лет у коренных жителей (39,9±0,7 лет – у мужчин и 45,4±0,5 лет – у женщин).

Гастроэнтерологический скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет, позволяющих изучать жалобы,

анамнез, социальный статус и объективное состояние больного. В качестве критериев диагностики заболеваний желчевыводящих путей использовались рекомендации И.В. Маева и соавт. [2]. Оценка избыточной массы тела осуществлялась при помощи вычисления индекса Кетле по формуле: ИК = вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>) на основании Европейских рекомендаций Национального института здравоохранения и ВОЗ [6].

Популяция пришлых жителей состояла из русских, украинцев и белорусов, в связи с этим в качестве синонима термину «пришлые жители» мы использовали термин «европеоиды». Коренное население было представлено хакасами.

Согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований, клинический осмотр и забор биологического материала проводились после заполнения больными информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по этике при ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (№3 от 12.03.2008г.).

Статистическая обработка проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistic for Windows» (версия 7,0). До проведения статистического анализа характер распределения признаков оценивался на нормальность. Значимость различий количественных признаков при нормальном распределении вариационного ряда анализировали с помощью Т-критерия Стьюдента в доверительном интервале более 95%, при ненормальном распределении – с помощью критерия Манна-Уитни. Анализ статистической значимости различий качественных признаков и факторов риска осуществляли при помощи вычисления отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

Распространенность холелитиаза и хронического беска-

менного холецистита превалировала у европеоидов Хакасии, составляя, соответственно 7,2% и 8,8%, тогда как у хакасов эти показатели были равны 3,4% (ОШ=2,18; ДИ 1,48-3,21;  $p < 0,0001$ ) и 4,1% (ОШ=2,31; ДИ 1,43-3,63;  $p < 0,0005$ ).

Выявляемость билиарной патологии может варьировать как в различных странах мира [9,11], так и на территории одного региона у разных популяций населения [1,3]. В нашем исследовании также обнаружено, что у населения Хакасии хронический холецистит и желчнокаменная болезнь наблюдаются чаще у европеоидов в сравнении с монголоидами.

Одним из этиологических моментов этнических различий в распространенности билиарной патологии в Хакасии, возможно, является обнаруженная нами дифференциация в состоянии двигательной функции желчевыводящих путей. Так, гипермоторная функция желчного пузыря определялась у 35,4% европеоидов и у 53,2% хакасов (ОШ=0,48; ДИ=0,39-0,60;  $p < 0,0001$ ). Гипомоторная дискинезия регистрировалась у 39,3% европеоидов и у 28,3% хакасов (ОШ=1,64; ДИ=1,31-2,06;  $p < 0,0001$ ).

Как известно, одной из ведущих причин возникновения холецистита и желчнокаменной болезни является снижение моторики желчевыводящих путей [7,12]. Это позволяет считать, что превалирование гипомоторной функции у европеоидов в сравнении с хакасами может обуславливать преобладание распространенности билиарной патологии у них.

Распространенность холелитиаза среди пришлых жителей была равна 10,2% у женщин и 2,8% у мужчин (ОШ= 0,26; ДИ 0,15-0,43;  $p < 0,0001$ ); холецистита, соответственно, 12,1% и 3,7% (ОШ=0,29; ДИ 0,19-0,46;  $p < 0,0001$ ). У хакасов зависимость распространенности патологии от пола была менее выраженной. Холелитиаз в этой группе регистрировался у 4,8% женщин и у 2,1% мужчин (ОШ=0,4; ДИ 0,19-0,82;  $p < 0,02$ ), а холецистит – у 4,8% женщин и у 3,3% мужчин (ОШ=0,65; ДИ 0,35-1,20;  $p = 0,208$ ).

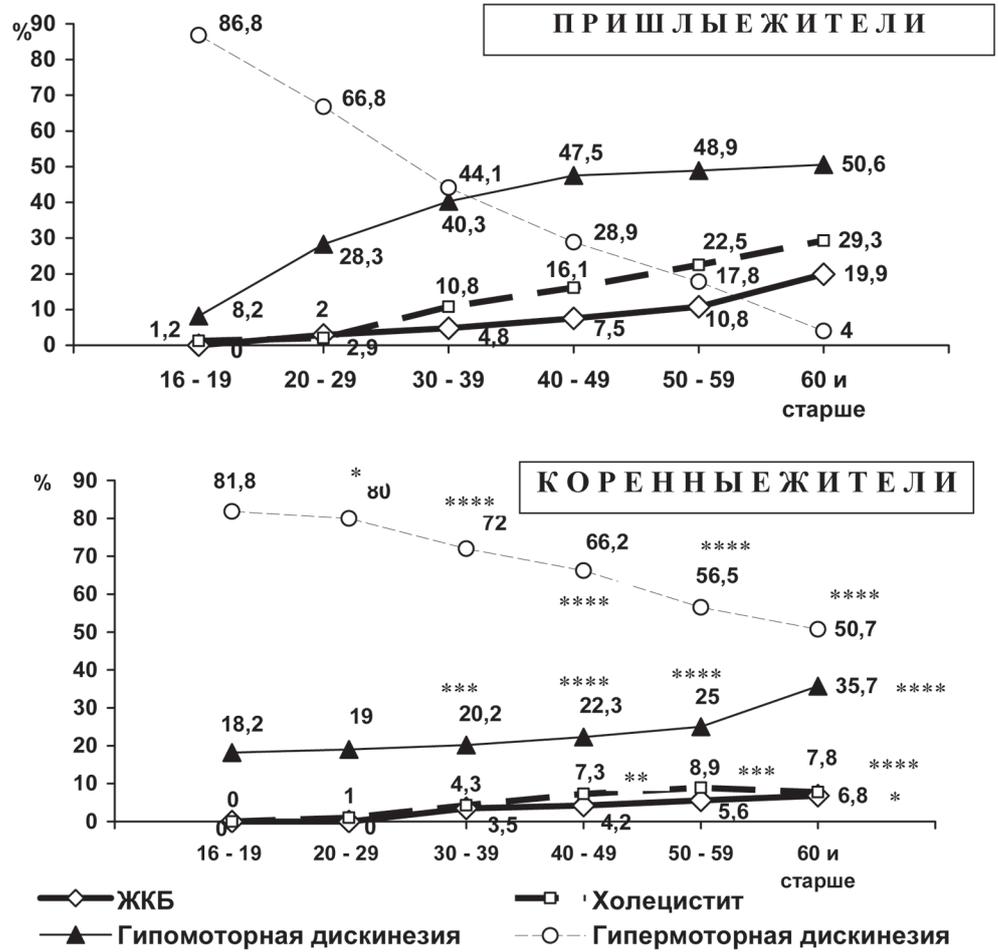
Женский пол является традиционным фактором риска холелитиаза [5,10]. Наши данные демонстрируют популяционные отличия во влиянии пола на распространенность билиарной патологии. У пришлых жителей гендерные различия были более выражены в сравнении с коренным населением.

Влияние возраста на частоту патологии желчевыводящих путей было более очевидным у европеоидов в сравнении с хакасами (рис. 1).

Так, у европеоидов частота гипермоторных состояний в возрастной группе 16-19 лет была равна 86,8%, а в возрастной группе старше 60 лет – 4% (ОШ=84,93; ДИ=16-16-293,87;  $p < 0,0001$ ). У хакасов резкого снижения моторики желчного пузыря с увеличением возраста не отмечалось: в группе 16-19 лет частота гипермоторных состояний была равна 81,8%, а в группе старше 60 лет – 50,7% (ОШ=4,38; ДИ=0,86-15,98;  $p = 0,1$ ). Несомненно, устойчивость моторики желчных путей по отношению к возрасту у хакасов является одной из основных причин, обуславливающих относительно низкую распространенность билиарной патологии среди них. В обеих

популяциях при сравнении в этих возрастных группах регистрировалось увеличение частоты холелитиаза и холецистита с увеличением возраста, более выраженное у европеоидов.

Стратификационный анализ влияния возраста на частоту билиарной патологии выявил, что для пришлых жителей фактором риска желчнокаменной болезни (ОШ = 0,2; ДИ=0,07-0,88;  $p < 0,01$ ) и холецистита (ОШ=0,14; ДИ=0,06-0,48;  $p < 0,0003$ ) являлся возраст старше 30 лет. У хакасов фактором риска холелитиаза ( $p < 0,03$ ; ОШ=0,30; ДИ=0,11-0,85) и холецистита ( $p < 0,01$ ; ОШ=0,33; ДИ=0,15-0,75) был возраст старше 40 лет.



Значимость различий между коренными и пришлыми жителями по возрастным декадам: \* -  $< 0,05$ ; \*\* -  $< 0,01$ ; \*\*\* -  $< 0,005$ ; \*\*\*\* -  $< 0,0001$ .

Рис. 1. Зависимость распространенности заболеваний желчевыводящих путей от возраста у пришлого населения и коренного населения.

Таким образом, несмотря на то, что увеличение возраста принято считать универсальным фактором риска билиарной патологии [5,8], у европеоидов возраст был в большей степени, чем у хакасов, ассоциирован с функциональным состоянием желчного пузыря и распространенностью желчнокаменной болезни и холецистита.

При анализе влияния массы тела на распространенность заболеваний желчевыводящих путей зарегистрировано преобладание ожирения у больных с холелитиазом и холециститом в сравнении с лицами с дискинезиями желчного пузыря в обеих обследованных популяциях. Среди европеоидов у больных с гипермоторной дискинезией и холелитиазом ожирение встречалось, соответственно, у 6,8% и 51,9% больных (ОШ=0,07; ДИ=0,03-0,15;  $p < 0,0001$ ), а у хакасов эти показатели составили 4,5% и 36,4% (ОШ=0,08; ДИ=0,03-0,23;  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, в Хакасии выполнено масштабное клиническое исследование, выявившее превалирование распространенности заболеваний желчевыводящих путей у европеоидов в сравнении с хакасами. Обнаружены этнические особенности действия факторов риска билиарной патологии: возраст и женский пол у европеоидов были в большей степени ассоциированы с заболеваниями, чем у хакасов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лукичева Э.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №4. – С.23-26.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
3. Цуканов В.В. Клинико-биохимические особенности заболеваний желчевыводящих путей у населения Азиатского Севера: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1996. – 40 с.
4. Цуканов В.В., Ноздрачев К.Г., Тонких Ю.Л. и др. Механизм обратного транспорта холестерина и холелитиаз у северных народов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. №2. – С.33-35.
5. Constantinescu T., Huwood Al. Jabouri A.K., et al. Gallstone disease in young population: incidence, complications, therapeutic approach // Chirurgia (Bucur). – 2012. – Vol. 107. №5. – P.579-582.
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Recommendations of the Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology

(ESC), Committee for Practice Guidelines (CPG) and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 19. №28. – P.2375-2414.

7. Gründel D., Jüngst C., Straub G., et al. Relation of gallbladder motility to viscosity and composition of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones // Digestion. – 2009. – Vol. 79. №4. – P.229-234.

8. Lammert F., Miquel J.F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. Suppl. 1. – P.S124-135.

9. Ruhl C.E., Everhart J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. №2. – P.508-516.

10. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer // Gut. Liver. – 2012. – Vol. 6. №2. – P.172-187.

11. Toosi F.S., Ehsanbakhsh A.R., Tavakoli M.R. Asymptomatic gallstones and related risk factors in Iran // Hepatogastroenterology. – 2011. – Vol. 58. №109. – P.1123-1126.

12. Venneman N.G., van Erpecum K.J. Pathogenesis of gallstones // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – Vol. 39. №2. – P.171-183.

13. Xu Q., Tao L.Y., Wu Q., et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population // HPB (Oxford). – 2012. – Vol. 14. №6. – P.373-381.

**Информация об авторах:** Тонких Юлия Леонгардовна – ведущий научный сотрудник, к.м.н., тел. (391) 2280656, e-mail: tjulia@bk.ru660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 3-Г, ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; Цуканов Владислав Владимирович – руководитель клинического отделения, д.м.н., профессор, тел. (391) 2125363, e-mail: gastro@imprn.ru; Бронникова Елена Петровна – заведующий лабораторией, к.б.н., тел. +7 (391) 2280656, e-mail: org@imprn.ru; Штыгашева Ольга Владимировна – ректор, заведующий кафедрой внутренних болезней, д.м.н., профессор, тел. (3902) 24-30-18, e-mail: rektor@khsu.ru, 655017, Россия, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, д. 92, ФГБОУ ВПО «ХГУ им. Н.Ф. Катанова».

© ГРЕЧКИНА Л.И., КАРАНДАШЕВА В.О. – 2013  
УДК 613.96:572.51-07

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ – УРОЖЕНЦЕВ МАГАДАНА

Людмила Ивановна Гречкина, Виктория Олеговна Карандашева  
(Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан, директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Л. Максимов)

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования физического развития подростков г. Магадана в возрасте 12-17 лет (n=801). Показаны изменения основных соматометрических показателей в зависимости от возраста и пола. Среди девочек и мальчиков выявлено значительное число лиц, характеризующихся микросоматическим типом телосложения (31,2% и 24,1%) и дисгармоничностью развития (44% и 36%), особенно в начальной и завершающей фазе пубертатного периода.

**Ключевые слова:** физическое развитие, подростки, антропометрические показатели.

## CHARACTERISTICS FOR THE PHYSICAL DEVELOPMENT INDICES DEMONSTRATED BY ADOLESCENTS BORN IN MAGADAN

L.I. Grechkina, V.O. Karandasheva  
(Scientific-Research Center "Arktika" FEB RAS, Magadan, Russia)

**Summary.** The presented in the paper are results from the study of physical development carried among Magadan adolescents at the age of 12-17 (n=801). The obtained findings are age- and sex-related changes occurred in the main somatometric indices. A significant number of those with microsomatic type of the body composition were revealed among the examined girls and boys (31,2% and 24,1%, respectively). Disharmony in the development especially in initial and final stages of puberty is typical for 44% and 36% of the examined girls and boys, respectively.

**Key words:** physical development, adolescents, anthropometric indices

Исследования состояния здоровья популяции свидетельствуют о наличии региональных особенностей, отражающих влияние на человека климатических, экологических и социальных факторов среды обитания [1]. Известно, что наиболее чувствительным к действию различных факторов внешней среды является пубертатный период онтогенеза, когда происходит интенсивное морфофункциональное развитие организма человека.

В научной литературе последних лет широко представлены работы, посвященные особенностям физического развития детей и подростков в различных регионах России. Ряд

авторов отмечают снижение уровня и возрастание дисгармоничности физического развития и, как следствие, ухудшение состояния здоровья подрастающего поколения, замедление процессов роста и полового созревания [2,4,5,7,10].

Поэтому актуальным является изучение особенностей физического развития детей и подростков, родившихся и проживающих в экстремальных условиях окружающей среды. К таким регионам, безусловно, относится Крайний Северо-Восток России, пришлые жители (европеиды) которого составляют основную массу всего населения.

Цель наших исследований заключалась в изучении фи-

зического развития подростков – у коренных жителей г. Магадана в 1-3 поколениях.

**Материалы и методы**

Обследовались школьники подросткового периода онтогенеза в возрасте 12-17 лет – уроженцы г. Магадана. Мониторинговые исследования проводились в течение 2010-2012 гг. ежегодно на базе медицинских кабинетов общеобразовательных школ г. Магадана в первой половине дня. При этом регистрировались основные антропометрические параметры: длина (ДТ, см), масса тела (МТ, кг) и окружность грудной клетки (ОГК, см) общепринятыми методами [9]. Всего было обследовано школьников – 801: из них 510 мальчиков и 291 девочка. Оценка уровня физического развития проводилась на основе центильного метода статистического анализа. Гармоничность развития определяли по результатам центильных оценок, полученных для каждого изучаемого параметра. При этом учитывалось, что если разность номеров центильных интервалов между любыми двумя из трех показателей составляла 1, то физическое развитие считалось гармоничным, если 2 – дисгармоничным, а если 3 и более – резко дисгармоничным. Принадлежность детей к микро-, мезо- или макросоматотипу оценивали по сумме номеров центильных интервалов, полученных для каждого из параметров: длины тела, массы тела и окружности грудной клетки. При сумме баллов до 10 обследуемого относили к микросоматотипу, при сумме баллов от 11 до 15 – к мезосоматотипу, от 16 и более – макросоматотипу. Силовые показатели кистей рук измеряли с помощью ручного динамометра 3-х кратным нажатием каждой рукой с регистрацией максимального значения. Индивидуальная оценка физического развития школьников по массе, длине тела и ОГК проводилась с использованием региональных межвозрастных центильных шкал.

При статистической обработке полученного материала использовались стандартные программы Microsoft Excel 2003. Вычислялись средние величины показателей (М) и их стандартные ошибки (±m). Проверка на нормальность распределения выполнялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий между выборками оценивалась по t-критерию Стьюдента при p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Анализ результатов исследования основных соматометрических показателей выявил, что они изменялись с возрастом как у мальчиков, так и у девочек в соответствии с общеприемлемыми закономерностями. В таблице 1 представлены средневозрастные показатели, отражающие физическое развитие обследованных групп мальчиков и девочек в возрастной динамике. Как видно из представленных данных, изменения основных соматометрических показателей с возрастом имеют неравномерный и гетерохронный характер.

Соматометрические показатели мальчиков (М) и девочек (Д) (М ± m)

Возраст, лет	Кол-во, чел.		Длина тела, см		Масса тела, кг		ОГК, см	
	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
12	83	54	152,4±0,9	152,4±1,1	42,7±1,1	43,0±1,4	71,6±0,7	71,7±1,0
13	84	47	158,6±0,9 <sup>1</sup>	159,8±0,8 <sup>1</sup>	48,4±1,2 <sup>1</sup>	47,51±1,1 <sup>1</sup>	75,8±0,8 <sup>1</sup>	74,9±0,9 <sup>1</sup>
14	92	43	167,0±0,9 <sup>1*</sup>	163,0±0,9 <sup>1</sup>	54,8±1,2 <sup>1*</sup>	51,9±1,4 <sup>1</sup>	80,4±0,9 <sup>1</sup>	79,4±1,1 <sup>1</sup>
15	87	36	173,0±0,8 <sup>1*</sup>	164,3±0,8	61,4±1,1 <sup>1*</sup>	57,2±1,2 <sup>1</sup>	85,2±0,7 <sup>1*</sup>	83,3±1,0 <sup>1</sup>
16	71	43	176,4±0,9 <sup>1*</sup>	165,4±0,8	65,9±1,4 <sup>1*</sup>	55,9±1,5	88,0±0,9 <sup>1*</sup>	81,7±1,0
17	93	68	177,1±0,7 <sup>1*</sup>	165,6±0,8	66,6±1,3 <sup>1*</sup>	55,5±1,0	90,2±0,7 <sup>1*</sup>	80,2±0,7

Примечание: различия между возрастными группами одного пола <sup>1</sup> - p<0,05; половые различия между разновозрастными группами \* - p<0,05.

Наиболее интенсивное увеличение длины тела у мальчиков происходило в период пубертата от 12 до 15 лет (на 20,6 см) с максимальным годовым приростом (пубертатный «скачок») в период 13–14 лет (8,4 см/год). С 15 до 17 лет отмечено замедление ростовых процессов с минимальным приростом длины тела в 16-17 лет (0,7 см/год).

Девочки в тот же период 12-15 лет выросли в среднем всего на 11,9 см, а наиболее значимая прибавка длины тела отмечалась на год раньше, чем у мальчиков, в 12-13 лет (7,3

см/год). Затем происходит резкое замедление темпов прироста и стабилизация показателя ДТ в 16-17 лет. В возрастной динамике половые различия средневозрастных показателей ДТ в 12-13 лет не выявлены. В 14 лет происходит ростовой перекрест и мальчики с 14 по 17 лет во всех возрастных группах статистически значимо опережают девочек по этому показателю.

Наибольший прирост массы тела у мальчиков происходит в период онтогенеза 12-15 лет (на 18,7 кг) одновременно с возрастанием длины тела, но максимальный годовой прирост МТ происходит на год позже в 14-15 лет (6,6 кг/год), с последующим снижением темпов прироста до минимума в 16-17 лет. У девочек более высокие темпы увеличения массы тела в исследуемом периоде онтогенеза приходятся также на 12-15 лет (на 14,2 кг) с наибольшими приростами в 12-13 и 14-15 лет и последующим замедлением и даже снижением этого показателя у 16-17-летних по сравнению с предыдущим возрастом. В 12 и 13 лет половые различия по массе тела не выявлены, а с 14 лет этот показатель становится выше у мальчиков. Статистически значимые межполовые различия по массе тела выявлены в 15-17 лет.

Темпы прироста окружности грудной клетки у мальчиков равномерно увеличивались с 12 по 15 лет (4,1-4,8 см/год), затем резко снижались к 17 годам – до 2 см/год. Однако статистически значимые межвозрастные различия по этому показателю среди мальчиков выявлены в группах 13-16-летних подростков. Максимальный годовой прирост ОГК у мальчиков происходит в тот же период, что и «скачок» МТ в 14-15 лет. Среди девочек наиболее значимое возрастное увеличение ОГК отмечено в 13-15 лет. Статистически значимо более высокие показатели ОГК выявлены у мальчиков по сравнению с девочками в 15-17 лет.

Таблица 2

Показатели мышечной силы кистей рук у мальчиков (М) и девочек (Д) (М ± m)

Возраст, лет	Правая рука, кг		Левая рука, кг	
	М	Д	М	Д
12	19,6±0,63 <sup>*</sup>	16,76±0,75	17,21±0,58 <sup>*</sup>	14,48±0,79
13	24,81±0,80 <sup>1*</sup>	21,51±0,92 <sup>1</sup>	22,53±0,75 <sup>1*</sup>	19,36±0,94 <sup>1</sup>
14	31,86±0,85 <sup>1*</sup>	24,95±1,05 <sup>1</sup>	29,33±0,85 <sup>1*</sup>	22,98±1,12 <sup>1</sup>
15	37,39±0,86 <sup>1*</sup>	29,06±0,88 <sup>1</sup>	34,45±0,88 <sup>1*</sup>	26,53±0,84 <sup>1</sup>
16	43,10±0,95 <sup>1*</sup>	28,4±1,0	40,68±0,98 <sup>1*</sup>	25,26±0,93
17	43,93±0,91 <sup>*</sup>	28,5±0,65	42,05±0,81 <sup>*</sup>	25,42±0,69

Примечание: различия между возрастными группами одного пола <sup>1</sup> - p<0,05; половые различия между разновозрастными группами \* - p<0,05; количество обследованных подростков в возрастных группах указано в таблице 1.

Возрастная динамика мышечной силы кистей рук (табл. 2), в основном, совпадает с динамикой изменения основных тотальных размеров тела, однако абсолютные годовые приросты этих показателей имеют существенные половые различия. Так, статистически значимое увеличение силовых показателей кистей рук в возрастной динамике было

Таблица 1

отмечено у мальчиков в пубертатный период 12-16 лет, а у девочек – в 12-15 лет. Максимальный прирост силовых показателей у мальчиков происходит в период 13-14 лет (для правой руки – 7,05 кг, для левой – 6,8 кг), в то время как у девочек – в 12-13 лет (4,75 кг и 4,88 кг, соответственно). Со снижением темпов роста основных соматометрических параметров у подростков снижается и прирост силовых показателей кистей рук.

Во всех возрастных группах силовые показатели были выше у мальчиков по сравнению с девочками. Показано, что у девочек после 15 лет силовые показатели практически не изменяются, что свидетельствует о завершении процессов формирования мышечной массы и мышечной силы к концу пубертатного периода. У мальчиков мышечная сила кистей рук продолжает увеличиваться до 16 лет параллельно с уве-

личением длины и массы тела.

Полученные средневозрастные показатели по основным соматометрическим параметрам дают возможность оценить лишь возрастные тенденции физического развития, но не раскрывают его динамику внутри возрастных групп. Для

встречаются у мальчиков и девочек (51-52%). Недостаточное развитие грудной клетки (узкогрудость) выявлено у 33,5% девочек и у 25,7% мальчиков. Показатели ОГК выше нормы имели 15,2% девочек и 22,2% мальчиков.

В таблицах 3 и 4 представлены результаты, характеризующие соматотипы и гармоничность телосложения подростков.

Распределение подростков по соматотипу внутри возрастных групп

Возраст, лет	Кол-во обследованных		Микросоматотип				Мезосоматотип				Макросоматотип			
			Д		М		Д		М		Д		М	
	Д	М	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
12	54	82	17	31,5	27	32,9	28	51,8	42	51,2	9	16,7	13	15,8
13	47	84	12	25,5	23	27,4	32	68,1	50	59,5	3	6,4	11	13,1
14	43	93	14	32,6	29	31,2	24	55,8	44	47,3	5	11,6	20	21,5
15	37	86	6	16,2	9	10,5	27	73	66	76,7	4	10,8	11	12,8
16	42	71	16	38,1	13	18	23	54,8	45	63,9	3	7,1	13	18
17	60	91	26	43,3	22	24,2	31	51,7	60	65,9	3	5	9	9,9
<b>Всего</b>	<b>283</b>	<b>507</b>	91	32,2	123	24,2	165	58,3	307	60,6	27	9,5	77	15,2

Примечание: Д – девочки, М – мальчики.

ее определения было проведено исследование физического развития подростков по массе, длине тела и ОГК с использованием межвозрастных центильных шкал, разработанных нами на основе базы данных основных соматометрических параметров, сформированной в результате мониторинговых исследований физического развития школьников г. Магадана в период 2003-2011 гг.

В результате проведенного сравнительного анализа физического развития было установлено, что среди всех обследованных мальчиков и девочек нормальные (средние) показатели длины тела имеют 53% и 52,1%, при этом высокорослых – 28% и 28,8%, соответственно, а низкорослых – 19% в обеих когортах. Известно, что длина является довольно консервативным показателем с низкой изменчивостью. Обнаруженная высокая вариабельность по длине тела внутри каждой возрастной группы у современных подростков может свидетельствовать об адаптивных реакциях растущего организма детей из числа укорененных уроженцев 1-3 поколения на комплекс природно-климатических, экологических и социально-экономических факторов Северо-Востока России.

Средние показатели массы тела среди всех обследованных школьников имели 47,5% мальчиков и 52,6% девочек. При этом отклонение массы тела от нормы в сторону дефицита встречается у 21,1% девочек и 20,1% мальчиков, а избыточная масса тела – у 32,4% мальчиков и 26,3% девочек. Однако эти соотношения меняются в зависимости от возраста. Так, в группе 15-летних девочек 36,1% имеет избыточную массу тела, а 11,1% – недостаточную, в то время как среди 17-летних это соотношение изменяется – 16,2% и 23,5%, соответственно. Среди мальчиков 13 лет избыточная масса тела была у 33,3%, а недостаточная – у 22,6%, а в 17 лет это соотношение становится равным – 26,3%. По сравнению с девочками, мальчики больше склонны с возрастом к избыточной массе тела, что косвенно может свидетельствовать о гормональных нарушениях при половом созревании.

Анализ распределения обследованных подростков по ОГК показал, что нормальные показатели в равной степени

и 55,5% – гармоничное развитие. Среди девочек и мальчиков выявлено значительное число лиц, характеризующихся микросоматическим типом телосложения (32,2% и 24,2%) и дисгармоничностью развития (44,5% и 35,9%), соответственно, особенно в начальной и завершающей фазе пубертатного

Таблица 4

Распределение подростков по гармоничности физического развития внутри возрастных групп

Возраст, лет	Кол-во обследованных		Гармоничное				Дисгармоничное			
			Девочки		Мальчики		Девочки		Мальчики	
	Д	М	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
12	54	82	33	61,1	43	52,4	21	38,9	39	47,6
13	47	84	22	46,8	59	70,2	25	53,2	25	29,8
14	43	93	26	60,5	56	60,2	17	39,5	37	39,8
15	37	86	23	62,2	66	76,7	14	37,8	20	23,3
16	42	71	22	53,5	52	73,2	20	46,5	19	26,8
17	60	91	31	51,7	49	53,8	29	48,3	42	46,2
<b>Всего</b>	<b>283</b>	<b>507</b>	<b>157</b>	<b>55,5</b>	<b>325</b>	<b>64,1</b>	<b>126</b>	44,5	182	35,9

периода. Подобные тенденции в физическом развитии показаны в работах ряда авторов. Отмечается грацилизация телосложения, выражена астенизация в пубертатном периоде, увеличение удельного веса детей и подростков с дисгармоничным развитием, что сопровождается низкими функциональными резервами, несмотря на высокие антропометрические показатели [3,6].

Таким образом, согласно полученным данным, можно сделать вывод, что ростовые процессы в исследуемом периоде онтогенеза у девочек г. Магадана завершаются к 15-летнему возрасту, в то время как у мальчиков они пролонгированы до 16 лет. Ключевым возрастом в физическом развитии мальчиков-подростков является возраст 14 лет, когда значительно увеличиваются темпы роста, и они начинают опережать девочек по всем соматометрическим параметрам. Полученные результаты, характеризующие соматотип и гармоничность физического развития, позволяют констатировать, что процессы грацилизации и астенизации телосложения у подростков г. Магадана, выявленные в более ранних наших исследованиях, продолжают [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Эколого-физиологические и социальные подходы к оценке здоровья // Экспериментальная и прикладная физиология. Социальная физиология: оценка состояния человека / Под ред. К. В. Судакова. – М., 1994. – Т. 4. – С.6-20.
2. Гаськова Н.П., Погорелова И.Г. Показатели физического развития детей старшего школьного возраста г. Иркутска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №2. – С.105-106.
3. Гиренко Л.А. Индивидуально-типологические особенности морфофункционального развития мальчиков в онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2003. – 25 с.

4. Зазнобова Т.В. Особенности физического развития старшекласников, обучающихся в школах разного типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №5. – С.113-116.

5. Казин Э.М., Блинова Н.Г., Душенина Т.В., Галеев А.Р. Комплексное лонгитудинальное исследование особенностей физического и психофизиологического развития учащихся на этапах детского, подросткового и юношеского периодов онтогенеза // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. №1. – С.70-76.

6. Максимов Т.М. Физическое развитие детей в условиях формирования новой социальной структуры населения // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1998. – №2. – С.14-18.

7. Сизова Е.Н., Мищенко Н.В., Родыгина С.М., Тулякова

О.В. Сравнение физического развития 17-18-летних девушек в 1996 и 2007 гг. // Гигиена и санитария. – 2010. – №4. – С.86-89.

8. Соколов А.Я., Гречкина Л.И. Тенденции физического развития школьников Северо-Востока России за последние 25 лет // Экология человека. – 2005. – №7. – С.40-43.

9. Ставицкая А.Б., Арон Б.М. Методика исследования физического развития детей и подростков. – М., 1959. – 195 с.

10. Узунова А.Н., Лопатина О.В., Неряхина С.В. и др. Особенности антропометрических показателей детей старшего школьного возраста г. Челябинск // Педиатрия. – 2004. – №4. – С.80-82.

**Информация об авторах:** Гречкина Людмила Ивановна – ведущий научный сотрудник, к.б.н., доцент, 685000, г. Магадан, ул. К. Маркса, д. 24, НИЦ «Арктика» ДВО РАН, тел. (8413) 624584, e-mail: ludmila-50@mail.ru;  
Карандашева Виктория Олеговна – младший научный сотрудник.

© ШУКИЛЬ Л.В. – 2013  
УДК 616.379-008.64.08(571.13)

## ОПЫТ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Людмила Владимировна Шукиль

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., профессор А.И. Новиков, кафедра фармацевтической химии, зав. – к.ф.н., доц. Е.А. Лукша)

**Резюме.** В последние годы в Омской области отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом. В сравнении с 2002 годом в 2011 году число зарегистрированных заболеваний диабетом увеличилось на 38,4% (с 25336 до 42757). Из зарегистрированных в 2011 году 42757 человек, страдающих диабетом, при этом подавляющее большинство из них – 40082 приходится на диабет 2-го типа, 2660 составляют лица с 1-м типом и 15 с другими типами диабета. В настоящее время в Омской области 95% больных сахарным диабетом 1-го типа обеспечены глюкометрами, 55% больных сахарным диабетом 2-го типа инсулинозависимым и 20% больных диабетом 2 типа инсулинонезависимым. Применение персонализированного обеспечения больных сахарным диабетом медикаментами и средствами контроля за заболеванием позволило значительно снизить частоту встречаемости прогностически неблагоприятных осложнений и повысить степень компенсации заболевания. У больных сахарным диабетом 2-го типа обращает на себя внимание существенное снижение частоты развития ком к за 10 лет наблюдения – в три раза ( $p < 0,001$ ), отмечалось снижение частоты ретинопатии на 35,6%, инфаркта миокарда – на 4,8%, нефропатии – почти в 2 раза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, медикаментозное обеспечение, эффективность терапии.

## THE EXPERIENCE OF PHARMACOLOGIC MEDICAL AID FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN OMSK REGION

L. V. Shukil

(Omsk State Medical Academy, Russia)

**Summary** In the recent years in Omsk region the increase of frequency of diabetes mellitus, especially type 2 among all population is recorded. Compared with 2002 year in 2011 the new diabetes cases registration 38,4% increased (from 25336 till 42757 patients). The majority of patients have type 2 of the disease (40082 patients), the 2660 – type 1 and the rest 15 have other types of the disease. Today in Omsk region the 95% of the patients with type 1, 55% with insulin required type 2 and 20% with insulin non depended patients with diabetes, provided with the personal glucometers. The use of personalized medical supply of patients with special drugs and disease control supplements can provide significant decrease of severe complications frequency formation and increase in compensation of diabetes. In the patients with type 2 of the disease coma formation for 10 years period three times decreased ( $p < 0,001$ ), 35,6% decrease of diabetic retinopathy was also noted, myocardial infarction 4,8% decreased and diabetic nephropathy almost 2 times decreased.

**Key words:** diabetes mellitus, medical supply, treatment efficiency.

Растущая во всем мире заболеваемость сахарным диабетом делает эту проблему одной из наиболее серьезных для системы здравоохранения в целом [1]. Постоянный рост числа больных неминуемо приводит к росту показателей смертности населения, учитывая множество осложнений со стороны различных органов и систем, сопряженных с течением сахарного диабета [3]. А между тем, единственным действенным методом контроля за течением заболевания и предотвращением формирования осложнений является своевременный подбор рационального медикаментозного лечения [2].

В Российской Федерации ведётся мониторинговая система анализа эпидемиологической ситуации по сахарному диабету с 1996 года, результаты которой показывают свои особенности по заболеваемости, частоте формирования осложнений в различных регионах, что в немалой степени зависит от конкретных проводимых в регионе мероприятий по своевременному оказанию медикаментозной помощи пациентам [2].

Министерством здравоохранения Омской области с 2008 года ведётся персонализированный регистр больных сахарным диабетом для перехода на персонализированный подход к лекарственному обеспечению. Учитывая, что Омская

область по возрастному, половому составу населения, основным показателям качества окружающей среды и факторов риска заболеваний существенно не отличается от большинства территорий и субъектов Российской Федерации, опыт лекарственного обеспечения больных может быть отнесен к модельным для повсеместного внедрения.

Цель исследования – оценить влияние персонализированного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Омской области за последние годы на частоту возникновения осложнений заболевания и степень его компенсации.

### Материалы и методы

Для анализа показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по сахарному диабету в Омской области, были использованы отчетные формы «отчеты Российского государственного Регистра больных в сегменте, формирующемся в Омской области за период с 2009 по 2011 гг.». Данные о численности населения получены в «Медицинском информационно-аналитическом центре» Омской области. Данные об итогах работы диабетологи-

ческой службы Омской области были взяты из результатов ведения государственного регистра больных сахарным диабетом за 2009-2011 гг.

Материалы были подвергнуты статистической обработке с применением приложения MS Excel. Средние выборочные значения количественных признаков представлены в виде  $M \pm SE$ , где  $M$  – среднее значение,  $SE$  – стандартная ошибка среднего. При проведении оценки значимости различий между выборочными долями применялись  $t$ -критерий и метод углового преобразования Фишера. Критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При анализе заболеваемости сахарным диабетом в Омской области за последние годы были выявлены следующие особенности (табл. 1). Как видно из данных, представленных в таблице 1, за последние годы в Омской области

Заболеваемость сахарным диабетом населения омской области за 2009-2011 годы

Год	Численность населения	Случаи заболевания		Заболеваемость на 100 тыс. населения	
		Всего	Впервые установленный диагноз в том числе	Всего	Впервые установленный диагноз в том числе
2009	2014135	38172	3383	1895,2	167,96
2010	2012092	40723	3183	2023	158,09
2011	1976300	42757	3386	2163,5	171,33

отмечается тенденция к росту общей заболеваемости по сахарному диабету, рост впервые установленного диагноза, при общем снижении численности населения Омской области с 2014135 в 2009 году до 1976300 в 2011. В сравнении с 2002 годом в 2011 число зарегистрированных заболеваний диабетом увеличилось на 38,4% (с 25336 до 42757). При этом отмечается увеличение показателя общей заболеваемости за счет роста первичной заболеваемости – в сравнении с 2002 годом число больных с впервые установленным диагнозом увеличилось на 65,1% и составило в 2011 году 3386 человека.

По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом в 2011 году на территории Омской области зарегистрировано 42757 человек, страдающих диабетом, при этом подавляющее большинство из них – 40082 приходится на диабет 2 типа, 2660 составляют лица с 1 типом и 15 с другими типами диабета.

Оказание эффективной лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом на территории Омской области включает в себя подготовку необходимого числа специалистов высшего и среднего звена, лекарственное обеспечение, обеспечение больных средствами контроля диабета, контроль за качеством лечебно-профилактической помощи.

Огромное значение в достижении результатов контроля за течением диабета играет обеспеченность населения качественными препаратами и средствами самоконтроля.

Для оптимизации оказания специализированной лекарственной помощи больным с диабетом все пациенты города и области подразделены на категории Федеральных льготников и региональных льготников согласно персонализированного регистра, постоянно обновляющегося за счет выявления новых заболевших пациентов.

За 2009 год в рамках программы обеспечения лекарственными средствами больных сахарным диабетом с регионального склада по «федеральной» льготе отпущено сахароснижающих препаратов, игл и тест-полосок на сумму 146,5 млн. рублей, при этом подавляющее большинство из данной суммы пришлось на препараты инсулина – 105, 2 млн. рублей. Тест-полосок и игл было отпущено на 25 млн. рублей, а таблетированных сахароснижающих препаратов на 16,2 млн. рублей соответственно. При этом финансирование категории больных по «региональной» льготе в 2009 году составило 160,1 млн. рублей. В 2010 году отмечена некоторая тенденция снижения общей суммы, выделенной с регионального склада по «федеральной» льготе, до 137,4 млн. рублей, при этом дан-

ное снижение было обусловлено за счет препаратов инсулина – 95,9 млн. рублей, а обеспечение тест-полосками и иглами, а также таблетированными препаратами даже увеличилось до 25,3 млн. рублей и 18 млн. рублей соответственно. Что касается категории финансирования «региональной» льготы, то в 2010 году было отмечено её увеличение до 172,2 млн. рублей. Аналогичная тенденция продолжилась и в 2011 году – намечилось дальнейшее снижение отпущенных средств до 120 млн. рублей, также преимущественно за счет препаратов инсулина – 85,1 млн. рублей, тест-полосок и игл было отпущено на 21,3 млн. рублей, а таблетированных препаратов на 13,6 млн. рублей. Также намечилось некоторое снижение финансирования «региональных» льготников, однако сумма финансирования оказалась выше, чем в 2009 году, и составила 162,7 млн. рублей. Данную тенденцию можно объяснить внедрением системы государственного регулирования цен, которая затронула преимущественно дорогие препараты инсулинов. Заявки на инсулины и таблетированные сахароснижающие препараты составлялись с учетом существующей потребности, а также фактического расхода данной группы препаратов за предшествующий период и возможного прироста больных диабетом, что позволяло удовлетворять потребность больных сахарным диабетом на 100% в течение последних лет.

В терапии больных сахарным диабетом в Омской области за последние годы в 83% использовались человеческие инсулины, в 17% – аналоги, среди сахароснижающих пероральных средств в 50% применялись оригинальные препараты и в 50% генерические.

Стратегия рациональной медикаментозной помощи больным сахарным диабетом оказала влияние на динамику распространенности осложнений заболевания у больных с 1 и 2 типом диабета (табл. 2). По представленным в таблице 2 данным среди больных диабетом 1 типа наиболее частым хроническим осложнением являлась диабетическая сенсорная невропатия, на втором месте идет ретинопатия и

Динамика распространенности осложнений диабета в Омской области (в % от числа больных)

Осложнения	Диабет 1 типа				Диабет 2 типа			
	2002	2009	2010	2011	2002	2009	2010	2011
Кома	10,5	7,5	4,62	2,86	0,6	0,6	0,36	0,23
Нейропатия	69,0	53,4	68,24	62,11	40,6	37,4	33,23	33,56
Катаракта	18,1	15,6	15,1	12,63	21,2	24,3	13,9	12,89
Ретинопатия	54,0	45,4	45,85	38,8	35,6	31,0	28,83	21,99
Диабетическая стопа	10,6	8,1	8,44	6,39	3,9	4,8	4,06	3,35
Инфаркт миокарда	2,6	1,3	1,2	1,13	4,8	3,9	3,3	3,26
ОНМК	1,9	0,7	1,2	0,94	5,2	3,9	3,57	3,48
Нефропатия	38,5	30,6	29,05	18,38	14,1	11,0	8,38	8,41

на третьем – нефропатия. Анализируя данные распространенности осложнений у лиц с СД 1 типа, обращает на себя внимание существенное снижение в 2011 году по сравнению с 2002 годом частоты развития ком в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ), ретинопатии – на 28,2%, диабетической стопы – на 40% ( $p < 0,05$ ), нефропатии – в 2 раза ( $p < 0,001$ ).

У больных сахарным диабетом 2 типа обращает на себя внимание существенное снижение частоты развития ком к 2011 году по сравнению с 2002 годов в три раза ( $p < 0,001$ ). Также в 2011 году отмечалось снижение частоты ретинопатии на 35,6%, инфаркта миокарда – на 4,8%, нефропатии – почти в 2 раза. Среди хронических осложнений сахарного диабета 2 типа наиболее часто также встречалась сенсорная нейропатия, при этом её распространенность у больных диабетом 1 типа в 1,6 раза превышает аналогичный показатель у больных со 2 типом заболевания.

Немаловажное значение в отношении снижения осложнений в Омской области в последние годы сыграла обеспеченность возможности проведения больными мониторинга уровня глюкозы в крови. В настоящее время в Омской области 95% больных сахарным диабетом 1 типа обеспечены глюкометрами. Также глюкометрами обеспечены 55% больных сахарным диабетом 2 типа инсулинозависимым и 20%

больных диабетом 2 типа инсулинонезависимым.

Рациональная система персонифицированного оказания медикаментозной помощи больным сахарным диабетом оказала влияние и на динамику лабораторных показателей, отражающих степень компенсации заболевания, в частности на уровень гликолизированного гемоглобина крови HbA1c. Средний уровень гликолизированного гемоглобина в 2002 году среди больных сахарным диабетом 1 типа составил  $9,3 \pm 0,18\%$ , при этом в 2011 году было отмечено его статистически значимое снижение до  $8,2 \pm 0,25\%$  ( $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась и относительно больных сахарным диабетом 2 типа – снижение среднего

уровня гликолизированного гемоглобина с  $10 \pm 0,31\%$  в 2002 году до  $8,9 \pm 0,32\%$  в 2011 ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в последние годы в Омской области отмечается тенденция к росту заболеваемости сахарным диабетом среди населения, при этом в структуре заболеваемости преобладают больные со 2 типом заболевания. Применение персонифицированного лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Омской области способствовало значительному снижению наиболее грозных осложнений заболевания как среди больных с 1, так и со 2 типом заболевания, а также к снижению показателей гликолизированного гемоглобина в крови больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Чазова Т.Е., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета: пособие для врачей. – М., 2003. – 235 с.
2. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Состояние и развитие диабетологической службы в Российской Федерации //

Сахарный диабет. – 2005. – №3. – С.3-5.

3. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр – основная информационная система для расчетов экономических затрат государства на сахарный диабет и прогнозирование // Сахарный диабет. – 2005. – №2. – С.2-5.

**Информация об авторе:** Шукиль Людмила Владимировна – к.ф.н., доцент кафедры, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 15, Министерство здравоохранения, e-mail- shukil.2013@yandex.ru

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© БАТГЭРЭЛ ЛУВСАНШАРАВ, АМБАГА МИЕЭГОМБО, САРАНЦЭЦЭГ БАНДИ, ЦЭНД-АЮУШ ДАМБА – 2013  
УДК: 681.3.06: 632.939

### ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА «АНТИДИАБЕТ-3» У КРОЛИКОВ С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

Батгэрэл Лувсаншарав<sup>1</sup>, Амбага Миеэгомбо<sup>1</sup>, Саранцэцэг Банди<sup>1</sup>, Цэнд-Аюуш Дамба<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Медицинский Институт «Новая Медицина»; <sup>2</sup>Монгольский Государственный Медицинский Университет, Институт Традиционной Медицины)

**Резюме.** Изучено влияние препарата «Антидиабет-3», изготовленного на основе лекарственных растений *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*, выращенных в условиях Монголии, на уровень глюкозы в крови и на показатели жирового обмена в эксперименте на кроликах с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом, по сравнению с контрольной группой животных. Кроликам породы Шиншилла, с массой 1,5-2,7 кг, в краевую вену уха был введен 5% раствор Аллоксана моногидрата в дозе 100 мг/кг. Опытная группа кроликов получала препарат «Антидиабет-3» перорально. В этой группе уровень глюкозы в крови снизился на третьи сутки на 2,9% ( $22,20 \pm 2,5$ ;  $p \leq 0,05$ ), на 7 сутки – на 14,3% ( $19,03 \pm 2,75$ ), на 14 сутки – на 33,06% ( $14,86 \pm 0,80$ ). Применение препарата «Антидиабет-3» в течение 14 суток привело к снижению в крови уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности по сравнению с контрольной группой животных, не получавших препарат «Антидиабет-3».

**Ключевые слова:** Аллоксан-индуцированный диабет, кролики, «Антидиабет-3», гликемия, липидемия, *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*, экспериментальное исследование.

### HYPOGLYCEMIC AND HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF THE PREPARATION «ANTIDIABET-3» IN RABBITS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES

*Luvsansharav Batgerel<sup>1</sup>, Miegombo Ambaga<sup>1</sup>, Bandi Sarantsetseg<sup>1</sup>, 2Damba Tsend-Ayush<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>«New Medicine» Medical Institute of Mongolia, Ulaanbaatar; <sup>2</sup>School of Traditional Medicine, Health Sciences University of Mongolia)

**Summary.** There has been studied the influence of the preparation «Antidiabet-3», made on the basis of medicinal plants *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*, grown in Mongolia on blood glucose and lipid metabolism parameters in experiments on rabbits with alloxan-induced diabetes, compared to control animals. Chinchilla rabbits, weighing 1,5-2,7 kg, in the marginal ear vein was introduced 5% solution of alloxan monohydrate at a dose of 100 mg / kg. Experienced group of rabbits received the preparation «Antidiabet-3» orally. In this group, the blood glucose level 2,9% decreased on the third day ( $22,20 \pm 2,5$ ;  $p \leq 0,05$ ), on the 7th day – by 14,3% ( $19,03 \pm 2,75$ ), on day 14 – to 33,06% ( $14,86 \pm 0,80$ ). Use of the drug «Antidiabet-3» for 14 days resulted in a decrease in blood levels of cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein compared to control animals receiving no drug «Antidiabet-3.» Use of the preparation «Antidiabet-3» during 14 days resulted in a decrease in blood levels of cholesterol, triglycerides, high-density and low density lipoprotein compared to control animals receiving no preparation «Antidiabet-3».

**Key words:** alloxan-induced diabetes, rabbits, «Antidiabet-3», glycemia, lipidemia, *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*

Сахарный диабет – это серьезное социально-значимое заболевание, характеризующееся высокой и постоянно растущей распространенностью, повышением риска инвалидизации и ранней смертности [1]. На нашей планете сахарным диабетом (СД) страдают 346 млн. человек, что составляет 6,4% всего населения [1-3]. По данным экспертов Международной диабетической федерации (МДФ) около четырех миллионов человек в году в возрасте от 20-79 лет умерли от причин, прямо или косвенно связанных с СД, что составляет 6,8% в общей структуре смертности населения этого возраста. Исследователи считают, что к 2030 году число больных СД возрастет в 2 раза и это составит 7,7% всего населения земного шара, 80% всех стран считаются странами с высоким риском заболевания [2,3].

В Монголии сахарным диабетом страдают 161841 человек или 8,2% всего населения, имеют сниженную толерантность к глюкозе 9,2% населения страны [4,5]. Метаболические нарушения при сахарном диабете чрезвычайно разнообразны и характеризуются расстройством углеводного, жирового и белкового обменов. Неспособность тканей использовать глюкозу приводит к усилению катаболизма жиров и белков с развитием кетоацидоза, а также к повышению осмотического давления крови с потерей воды и электролитов с мочой, наконец, приводит к нарушению иммунной системы и развитию тяжелых осложнений: нефропатии, нейропатии, офтальмопатии, микро и макроангиопатии и др. [1].

На нашей планете существуют более 1500 растений, которые имеют антидиабетические свойства. Результаты исследований показывают, что более 400 видов растений проявляют гипогликемические свойства в эксперименте на животных с индуцированным диабетом [6]. В последнее время во всем мире некоторые лекарственные растения используются при сахарном диабете, в качестве как гипогликемирующих, так и антигиперлипидемических средств. Насыщение фармацевтического рынка эффективными лекарствами для лечения сахарного диабета и его осложнений, является важной медицинской проблемой.

Целью данного исследования явилась оценка влияния препарата «Антидиабет-3», изготовленного на основе лекарственных растений *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*, выращенных в условиях Монголии, на уровень гликемии и некоторые показатели жирового обмена (холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности) у кроликов с аллоксан-индуцированным диабетом.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на кроликах породы Шиншилла с исходной массой 2-2,7 кг. Общее количество кроликов было 30. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986), требованиями и рекомендациями «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных».

В ходе эксперимента были выделены четыре группы животных (по 8 кроликов в каждой): 1-я – нормальная (интактная); 2-я – контрольная – индукция диабета Аллоксаном без применения каких-либо препаратов (введение дистиллированной воды); 3-я – опытная – индукция диабета Аллоксаном с введением изучаемого препарата «Антидиабет-3»; 4-я – группа сравнения – индукция диабета Аллоксаном с введением известного антидиабетического лекарственного средства метформин.

В состав препарата «Антидиабет-3» входят листья *Cynara scolymus L.*, плоды *Tribulus terrestris L.*, цветки *Dashiforae fruticosa L.* Указанное средство вводили животным внутрь желудка при соотношении отвара (1:10) в дозе 100 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Контрольная группа кроликов получала дистиллированную воду в эквивалентных количествах по аналогичной схеме. В группе

сравнения кроликам давали Метформин в дозе 7,5 мг/кг 2 раза в сутки.

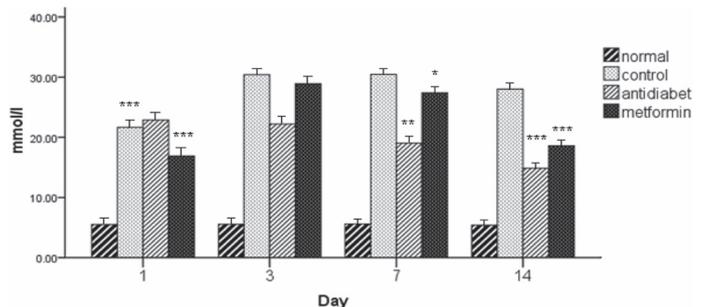
Индукцию диабета осуществляли инъекцией кроликам 5% раствора Аллоксана моногидрата (Sigma Chemicals, USA) в дозе 100 мг/кг в краевую вену уха. Для снижения риска нефротоксичности от гиперурикемии инъекцию Аллоксана проводили постепенно в течение 2 мин., затем вводили 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 7 мл/кг массы тела. Для профилактики начальной гипогликемии, вводили 27,5% раствор глюкозы в дозе 3,5-4,0 г/кг массы тела подкожно, через 5-6 ч после введения Аллоксана [7-10]. Диабет у животных считался определенным, если в первые дни с момента введения Аллоксана концентрация глюкозы в крови составляла не менее 16,9 ммоль/л.

Содержание в крови глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли с помощью автоматизированного анализатора «Humalyzer 2000» (Human, Германия), вычисляли индекс (коэффициент) атерогенности – КА = (Cholesterol/HDL ratio).

Полученные результаты обработаны с использованием пакета статистических программ «SPSS-16». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Начальная концентрация глюкозы в сыворотке крови у здоровых кроликов составляла, в среднем  $5,52 \pm 0,18$  ммоль/л, сохраняясь на этом уровне в группе интактных кроликов в течение эксперимента. В контрольной группе в первые дни после введения Аллоксана концентрация глюкозы возросла до  $21,65 \pm 11,8$  ммоль/л. Она достигла своего пикового уровня  $30,47 \pm 2,55$  ммоль/л на 7 день, снизившись на 14 день до  $28,00 \pm 1,02$  ммоль/л. В опытной группе животных уровень глюкозы в крови на фоне применения препарата



Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,0001$ .

Рис. 1. Влияние препарата «Антидиабет-3» на концентрацию глюкозы в крови у кроликов с Аллоксан-индуцированным диабетом, по сравнению с нормальными животными, а также с контрольными животными, и получавшими метформин.

«Антидиабет-3» на 3 день составил  $22,20 \pm 2,5$  ммоль/л (2,88%), через 7 дней –  $19,03 \pm 2,75$  ммоль/л (14,3%), через 14 дней –  $14,86 \pm 0,80$  ммоль/л (33,06%). Различия в уровне глюкозы в крови животных контрольной группы и опытной группы (применение препарата «Антидиабет-3») статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). В группе сравнения на фоне введения метформина концентрация глюкозы в крови животных изменялась подобным образом, хотя сложилось впечатление о меньшей степени снижения уровня глюкозы, по сравнению с

Таблица 1

Влияние препарата «Антидиабет-3» на концентрации в крови ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП у кроликов с Аллоксан-индуцированным диабетом

Показатель	Группы животных			
	Нормальные (интактная)	Контроль	Опытная «Антидиабет-3»	Сравнения «Метформин»
ХС (ммоль/л)	$3,20 \pm 0,15$	$4,57 \pm 0,43^*$	$4,04 \pm 0,12^*$	$4,37 \pm 0,26^{**}$
ТГ (ммоль/л)	$1,20 \pm 0,07$	$2,78 \pm 0,42^{**}$	$2,22 \pm 0,01^{**}$	$2,55 \pm 0,11^{**}$
ЛПНП (ммоль/л)	$2,087 \pm 0,077$	$2,60 \pm 0,53$	$2,21 \pm 0,15^{**}$	$2,11 \pm 0,09^{**}$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,707 \pm 0,048$	$1,51 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,14^{**}$	$2,01 \pm 0,09^{**}$
КА (единиц)	$1,87 \pm 0,51$	$3,02 \pm 0,05$	$2,51 \pm 0,08$	$2,17 \pm 0,03$

Примечание: \* – разность статистически значима по сравнению с контролем при  $p < 0,001$ ; \*\* – разность статистически значима по сравнению с контролем при  $p < 0,0001$ .

опытной группой. Концентрация глюкозы в сыворотке крови животных исследуемых групп представлена на рис 1.

В таблице 1 приведены уровни ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП в сыворотке крови и индекс атерогенности у нормальных (интактных) и экспериментальных животных контрольной, опытно и сравнения группы. У кроликов с Аллоксан-индуцированным диабетом уровни ХС, ТГ, ЛПНП в сыворотке крови были значительно увеличены ( $p < 0,001$ ), а уровень ЛПВП – значительно снижен по сравнению с нормальными (интактными) кроликами.

В опытной группе животных, получавших препарат «Антидиабет-3», исследуемые показатели липидного обмена

оказались ближе к таковым у животных нормальной (интактной) группы, по сравнению с контрольной и сравнения группами кроликов с индуцированным Аллоксаном диабетом.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что препарат «Антидиабет-3», изготовленный на основе лекарственных растений *Cynara scolymus L.*, *Dashiforae fruticosa L.*, *Tribulus Terrestris L.*, выращенных в условиях Монголии, обладает гипогликемизирующим и гиполипидемирующим действием у экспериментальных животных – кроликов с Аллоксан-индуцированным диабетом. Это действие, в определенной степени, сравнимо с эффектом известного антидиабетического средства «Метформин».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87. №1. – P.4-14.
3. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J.E. IDF diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94. №3. – P.311-321.
4. Myagmartseren D., Lkhgvasuren Ts., Altaisaihan H. Global estimates of the prevalence and risk factors of diabetes in Mongolia // *Health Sciences.* – 2009. – Vol. 11. – P.173-176.
5. Mongolian STEPS survey on the prevalence of noncommunicable disease risk factors in 2010 // WHO, moh, public health institute. – 2010.

6. Arulrayan N., Rangasamy S., James E., Pitchai D. A database for medicinal plants used in the treatment of diabetes and its secondary complications // *Bioinformation.* – 2007. – Vol 2. №2. – P.22-23.
7. Lukens F.D.W. Alloxan diabetes // *Physiol. Rev.* – 1948. – Vol. 28. №3. – P.304-330.
8. Gaulton G.N., Schwartz J.L., Eardley D.D. Assessment of the diabetogenic drugs alloxan and streptozotocin as models for the study of immune defects in diabetic mice // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. №10. – P.769-775.
9. Hansen P.S., Clarke R.J., Buhagiar K.A., et al. Alloxan-induced diabetes reduces sarcolemmal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump function in rabbit ventricular myocytes // *Am. J. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. №3. – P.1070-1077.
10. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. №2. – P.216-226.

**Информация об авторах:** Батгэрэл Лувсаншарав – докторант Медицинского Института «Новая Медицина», Монголия, Улан-Батор, Сонгинохайрхан район, пр. Сонсголон-20, тел. (976)11-633235 e-mail: lubgerel@yahoo.com; Амбага Миеггомбо – д.м.н., профессор, ректор Медицинского Института «Новая Медицина», Монголия Улан-Батор, Сонгинохайрхан район, пр. Сонсголон-20, тел (976)11-633235; e-mail: doctorambaga@yahoo.com; Саранцэцэг Банди – д.м.н., профессор, ректор Инновационного центра Медицинского Института «Новая Медицина», Монголия, Улан-Батор, Сонгинохайрхан района, пр. Сонсголон-20, тел (976)11-633235 e-mail: saraaeduc@yahoo.com; Цэнд-Аюуш Дамба – к.м.н., профессор Монгольского Государственного Медицинского Университета, Институт Традиционной Медицины Монголия, Улан-Батор, Сухэ-Баторский район, ул. С.Зорига-3, тел (976) 50030709, e-mail: tsendayush\_edu@yahoo.com.

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А. – 2013  
УДК 615.322:547.913

#### СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов  
(Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор – акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов, кафедра химии, зав.– д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

**Резюме.** Методом хромато-масс-спектрометрии проанализирован компонентный состав эфирного масла надземной части репешка обыкновенного, произрастающего в окрестностях г. Красноярска. Обнаружено, что накопление сесквитерпеноидов превалирует в сравнении с монотерпеноидами. Идентифицированы 48 основных компонентов эфирного масла и определено их содержание. Отмечено высокое содержание ди-н-бутилфталата, фитола, пальмитиновой кислоты, (3Z)-цебрена А.

**Ключевые слова:** репешок обыкновенный, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия.

#### CHEMICAL COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM AGRIMONIA EUPATORIA

I.D. Zyкова, A.A. Efremov  
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

**Summary.** By means of the method GC-MS the component composition of essential oil from *Agrimonia eupatoria*, growing in the vicinity of Krasnoyarsk, has been investigated. It was found that the accumulation of sesquiterpenoids prevails in comparison with monoterpenoids. 48 major components of essential oils and their contents were identified. The high levels of di-n-phthalate, phytol, palmitic acid and (3Z)-cembrene A have been noted.

**Key words:** *Agrimonia eupatoria*, essential oil, method GC-MS.

В настоящее время при разработке лекарственных средств растительного происхождения большое внимание уделяется исследованию растительного сырья, не являющегося официальным, но широко используемого в нетрадиционной медицине для лечения многих заболеваний [1].

Одним из перспективных групп в свете получения цен-

ного лекарственного сырья является род *Agrimonia*, представителем которого является репешок обыкновенный.

Репешок обыкновенный (*Agrimonia eupatoria*) относится к семейству розоцветных (Rosaceae) и представляет собой многолетнее травянистое ароматичное растение с прямостоячим высоким (до 120 см высотой) стеблем. Листья опушен-

ные, непарноперистые. Цветки мелкие золотисто-желтые с многочисленными тычинками, собранные в длинные колосовидные соцветия. Плоды мелкие, щетинистые, цепкие семечки [2]. Растение встречается во всех областях средней европейской части России, а также на Дальнем Востоке. В Красноярском крае растение широко распространено в районах, расположенных в зоне Ачинской, Красноярской, Канской лесостепи и прилегающих лесных районах [3].

В народной медицине Сибири растение используют как вяжущее, желудочное, желчегонное, кровоостанавливающее, укрепляющее и мочегонное средство. В китайской и корейской медицине траву репешка применяют как общетонизирующее и укрепляющее средство. В китайской медицине, кроме того, траву используют в виде полосканий при афтозном стоматите и молочнице, а в тибетской – как наружное средство при конъюнктивитах [3].

Репешок обыкновенный достаточно полно изучен с точки зрения фармакологии. Растение содержит эфирное масло, обеспечивающее ему выраженную пахучесть, и флавоноиды (в надземной части) [4]; дубильные вещества пирокатехиновой группы, стерины, смолы, аскорбиновую кислоту (в листьях); сапонины, эллаговую кислоту и агримонозид (в подземных частях), микроэлементы – медь, цинк, железо, ванадий, никель, хром, титан, марганец, стронций, цирконий, серебро.

Отсутствие в доступной научной литературе данных по компонентному составу эфирного масла определило выбор темы данного исследования.

Цель работы: получение эфирного масла из надземной части репешка обыкновенного, произрастающего в окрестностях г. Красноярска, и изучение его компонентного состава с использованием метода хромато-масс-спектрометрии.

#### Материалы и методы

Исследуемый материал – траву репешка обыкновенного – заготавливали в окрестностях г. Красноярска в фазу цветения растения в июле-августе 2012 г. Собранную траву сушили на воздухе при температуре окружающей среды в затененном месте.

Эфирное масло получали методом исчерпывающей гидропародистилляции из воздушно-сухого сырья в течение не менее 10 часов до прекращения выделения эфирного масла. Продолжительность процесса гидропародистилляции установлена экспериментально на основании изучения динамики изменения выхода эфирного масла во времени.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 S в качестве детектора с использованием 30 метровой кварцевой колонки HP-5 (сополимер 5%-дифенил – 95%-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280°C, температура источника ионов 173°C, газ-носитель – гелий – 1 мл/мин. Температура колонки: 50°C (2 мин), программируемый нагрев от 50 до 270°C (со скоростью 4°C в мин), изотермический режим при 270°C в течение 10 мин.

Содержание компонентов оценивали по площадям пиков, а идентификацию отдельных компонентов производили на основе сравнения времен удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений, если они имелись. Для идентификации также использовались данные библиотеки масс-спектров Wiley275 (275 тысяч масс-спектров) [5] и атласа масс-спектров и линейных индексов удерживания [6]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Показатель преломления определяли на приборе Mettler Toledo RE 40D Refractometer с четырьмя значащими цифра-

ми после запятой при 20°C.

#### Результаты и обсуждение

Эфирное масло, полученное из надземной части репешка обыкновенного, представляет собой маслянистую жидкость желтого цвета легче воды. Показатель преломления масла 1,4784.

Состав эфирного масла, согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа, представлен более чем 50 индивидуальными компонентами, из них 48 компонентов, составляющих 97,7%, нами идентифицированы (табл. 1). Содержание остальных компонентов не превышало 0,1%.

Таблица 1

Содержание основных компонентов эфирного масла репешка обыкновенного

№	Линейные индексы удерживания	Компонент	Содержание, в % от цельного эфирного масла
1	932	α-пинен	4,7
2	947	камфен	0,5
3	975	β-пинен	0,4
4	1028	лимонен	0,3
5	1033	бензиловый спирт	0,2
6	1100	линалоол	0,3
7	1193	метилсалицилат	0,9
8	1287	борнилацетат	2,2
9	1351	α-кубебен	1,2
10	1370	декановая кислота	0,6
11	1422	кариофиллен	2,1
12	1447	α-гвайен	0,8
13	1456	гумулен	0,3
14	1463	9-эпи-изокариофиллен	0,4
15	1464	алло-аромадендрен	1,2
16	1488	β-(E)-ионен	0,5
17	1496	(Z,E)- α-фарнезен	4,0
18	1502	α-мууролен	0,3
19	1506	α-(Z)-бисаболен	4,8
20	1509	δ-аморфен	1,0
21	1534	(E)-γ-бисаболен	0,3
22	1565	(E)-неролидол	1,2
23	1572	(Z)-гекс-3-енил бензоат	1,0
24	1580	спатуленол	0,8
25	1587	б(5-4)абео-кариофилл-8(13)-ен-5-аль	0,9
26	1604	β-элеменон	0,4
27	1631	эремолигенол	0,3
28	1644	кубенол	1,4
29	1688	эпи-α-бисаболен	0,4
30	1724	(2E,6E)-фарнезол	1,3
31	1765	бензил бензоат	0,4
32	1766	тетрадекановая кислота	0,6
33	1846	гексагидрофарнезилацетат	1,2
34	1869	ди-изобутилфталат	1,8
35	1877	н-додеканол	0,4
36	1900	н-нонадекан	1,5
37	1928	метилпальмитат	2,8
38	1962	(3Z)-цеибрен А	6,3
39	1964	ди-н-бутилфталат	20,0
40	1965	пальмитиновая кислота	6,3
41	1988	пара-камфорен	0,3
42	2096	метиллиналоат	1,2
43	2113	фитол	7,8
44	2139	линолевая кислота	4,4
45	2300	н-трикозан	3,0
46	2400	н-тетракозан	0,3
47	2700	гептадекан	3,1
48	2800	октадекан	1,6
ИТОГО:			97,7

В составе эфирного масла репешка обыкновенного обращает на себя внимание большое содержание сесквитерпеновых углеводородов и кислородсодержащих соединений, что является одним из показателей эффективности обмена веществ в данном растении. Из монотерпеновых углеводородов в составе масла присутствуют α- и β-пинен, камфен и лимонен, причем количество α-пинена почти в 4 раза превышает содержание других монотерпенов.

Отмечено высокое содержание ди-н-бутилфталата, пальмитиновой кислоты, фитола и (3Z)-цеибрена А.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Горина Я.В., Краснов Е.А. Фитохимическое исследование некоторых видов рода *Stellaria* // Журнал Сибирского федерального университета. – Красноярск, 2010. – №3. – С.200-203.
2. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
3. Махов А.А. Зеленая аптека. – Красноярск: Книжное изд-во, 1993. – 528 с.
4. Лесовая Ж.С., Писарев Д.И., Новиков О.О. Разработка методики стандартизации травы репешка обыкновенного *Agripontia Eupatorioides* по флавоноидам // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – №22. Вып. 12/2. – С.150-154.
5. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Наука, 2008. – 969 с.
6. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. – London: Interscience, 1989. – 563 p.

**Информация об авторах:** Зыкова Ирина Дементьевна – к.т.н., доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Ефремов Александр Алексеевич – д.х.н., профессор, профессор кафедры, заведующий лабораторией.

© МУРАШКИНА И.А., ГОРДЕЕВА В. В., ГОРЯЧКИНА Е. Г. – 2013  
УДК 615.012:582.688.3

### ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОБЕГОВ РОДОДЕНДРОНА ЗОЛОТИСТОГО

Ирина Анатольевна Мурашкина, Валентина Васильевна Гордеева, Елена Геннадьевна Горячкина  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра технологии лекарственных форм, зав. – к.ф.н., доц. В.В. Гордеева)

**Резюме.** В работе представлены результаты технологических исследований сухого экстракта, полученного из побегов рододендрона золотистого (*Rhododendron aureum* G.). Исследования проведены на 5 партиях сырья, заготовленных в экологически чистых районах Иркутской области. Партии сырья соответствовали требованиям нормативной документации. Установлены следующие условия процесса экстракции: оптимальный экстрагент – вода, степень измельченности сырья – от 2,0 до 3,0 мм, соотношение сырья : экстрагент – 1 : 10, температура – 60°C при трёхкратной экстракции. Проведена сравнительная оценка экстрактов рододендрона золотистого сухих, полученных в лабораторных и промышленных условиях по показателям качества, которые соответствуют нормативной документации.

**Ключевые слова:** *Rhododendron aureum* G., сухой экстракт, технология.

### TECHNOLOGY OPTIMIZATION OF DRY EXTRACT SHOOTS OF RHODODENDRON AUREUM G.

I.A. Murashkina, V.V. Gordeeva, E.G. Goryachkina  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The results of technological research of dry extract received from shoots of *Rhododendron aureum* G. have been presented in the paper. The studies were conducted on five batches of raw materials provided in ecologically clean regions of Irkutsk oblast. The batches of raw materials met the requirements of the standard documentation. The following conditions of the extraction process have been established: the optimal extragent – the water, the degree of grindability of raw materials – from 2,0 to 3,0 mm, the ratio of raw material: extragent – 1: 10, the temperature – 60°C in threefold extraction. The comparative evaluation of extracts of *Rhododendron aureum* dry in laboratory and industrial conditions on induces of quality, which meet the standard documentation, have been conducted.

**Key words:** *Rhododendron aureum* G., dry extract, technology.

Проблема создания новых лекарственных средств растительного происхождения – одна из ключевых в современной фармации и медицине. Эта задача может быть решена за счет повышения качества существующих и внедрения новых лекарственных средств. Количество растений, используемых в качестве лекарственных, очень велико, но только незначительная часть из них признана официальной и входит в современную фармакопею.

Среди биологически активных веществ растительного происхождения, обладающих антимикробной и противовоспалительной активностью, важное место занимают растения содержащие флавоноиды и фенольные соединения. Рододендрон золотистый (кашкара) – *Rhododendron aureum* G., семейство вересковые – Ericaceae, вечнозеленый кустарник до 1 метра высотой, распространен в высокогорных районах Восточной Сибири [6]. Широкий спектр биологической активности объясняется богатым набором действующих веществ [1,3,4,5].

Цель работы: разработать оптимальную технологию и установить товароведческие показатели экстракта сухого из побегов рододендрона золотистого.

### Материалы и методы

Предварительное изучение динамики накопления биологически активных веществ рододендрона золотистого

показали, что максимальное их количество накапливается в молодых побегах в период массового цветения растения. Сырьё рододендрона золотистого – побеги – заготовлено в Иркутской области (предгорья Саян) в период массового цветения в объёме пяти полупромышленных партий. Технологические исследования по выбору оптимальных параметров экстрагирования проведены на основе общепринятых методик установления соответствующих показателей для лекарственных форм из растительного сырья.

Предварительно проведён товароведческий анализ заготовленных партий. Товароведческие показатели оценивали по методикам Государственной фармакопеи XI издания [2]. Результаты представлены в таблице 1.

К основным технологическим показателям относятся: оптимальный экстрагент, степень измельченности, кратность экстракции, соотношение сырья и экстрагента, а также температурный режим.

Эффективная температура получения экстракта сухого из побегов рододендрона золотистого выбрана на основании экспериментальных исследований и составила 60°C.

Установление оптимального экстрагента, степени измельченности и кратности экстракции проводили по количеству экстрактивных веществ, флавоноидов, сумме фенолов и фенологликозидов. При этом содержание суммы фенолов и фенологликозидов определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии в пересчете на рододендрин, в соответ-

ствии с Техническими условиями (ТУ) «Побеги рододендрона золотистого», а содержание флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на кверцетин.

Для подбора экстрагента, обеспечивающего наибольшую эффективность процесса экстракции, сырьё экстрагировали водой, спиртом этиловым 15% и 40%. Результаты анализа приведены в таблице 2.

Полученные данные использованы для расчета эффективности процесса экстракции (S), которые представлены в таблице 3.

Важным фактором повышения выхода экстрактивных веществ и интенсификации процесса экстрагирования является степень измельченности растительного материала. С этой целью сырьё измельчали до размеров частиц на фракции: 0,5-1,0 мм, 2,0-3,0 мм, 4,0-5,0 мм и 5,0-7,0 мм. Соотношение между сырьём и экстрагентом во всех опытах составило 1 : 10.

Влияние оптимального соотношения сырья и экстрагента на полноту извлечения экстрактивных веществ изучено путём экстракции водой.

Кратность экстракции оказывает существенное влияние на эффективность процесса. Экспериментальные исследования с целью установления этого показателя проведены путём экстракции 10 г сырья водой (1 : 10) с последующим экстрагированием при помешивании с помощью магнитной мешалки при температуре 60°C. Экстрагирование проводили в три ступени. Через определённые промежутки времени каждого контакта фаз, извлечения сливали, сушили и анализировали.

Из рододендрона золотистого побегов получен экстракт сухой в лабораторных и промышленных условиях. Получение экстракта рододендрона золотистого сухого в лабораторных условиях включало следующие стадии: 1) экстракция сырья в три ступени, при соотношении сырья и экстрагента 1:10, при температуре 60°C и перемешивании; 2) фильтрация экстракта; 3) сгущение в тязки в вакуум-выпарном аппарате; 4) сушка густого экстракта в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50°C; 5) измельчение высушенной массы.

В промышленных условиях на базе ООО «Русский Лес» (г. Иркутск) был получен экстракт рододендрона золотистого сухой. Технологическая схема производства включает следующие стадии: 1) экстракция измельченного сырья водой методом дробной мацерации в 3 ступени в соотношении 1:10, при нагревании (температура 60°C) и перемешивании; 2) фильтрация экстракта; 3) сушка методом распыления.

Для определения показателей качества рододендрона золотистого экстракта сухого получены образцы экстракта сухого из разных партий сырья. Результаты представлены в таблице 4.

Стандартизация экстракта сухого проведена по содержанию влажности и сумме фенолов и фенологликозидов. Проведена сравнительная характеристика экстрактов рододендрона золотистого сухих, полученных в лабораторных и

промышленных условиях.

Разработан проект технических условий и составлена технологическая инструкция на производство экстракта рододендрона золотистого сухого.

## Результаты и обсуждение

Из таблицы 1 следует, что исследуемое сырьё соответствует требованиям ТУ «Побеги рододендрона золотистого» по внешнему виду и товароведческим показателям.

Таблица 1

Товароведческий анализ образцов побегов рододендрона золотистого

Показатели	Содержание, %	Норма по ТУ, %
Внешний вид	Соответствует	«Внешние признаки. Цельное сырьё»
Влажность	7,83	не более 13,0
Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой	40,58	не менее 30,0
15% этиловый спирт	45,32	
40% этиловый спирт	47,49	
Содержание суммы фенолов и фенологликозидов	9,88	не менее 9,0
Содержание флавоноидов	0,57	не менее 0,5

Результаты проведённых исследований позволили выбрать в качестве оптимального экстрагента воду, обеспечивающей максимальный выход биологически активных веществ.

Таблица 2

Выбор оптимального экстрагента в производстве экстракта рододендрона золотистого сухого

Экстрагент	Масса сухого экстракта, г	Потеря в массе при высушивании, %	Содержание суммы фенолов и фенологликозидов, %	Содержание суммы флавоноидов, %
Вода очищенная	7,92	8,76	28,44	1,58
Спирт этиловый 15%	8,60	6,42	22,99	1,64
Спирт этиловый 40%	8,83	5,86	22,27	1,64

Из таблицы 3 следует, что максимальных выход экстракта сухого получается при использовании спирта этилового 40%, при этом эффективность по содержанию экстрактивных веществ и суммы фенолов и фенологликозидов выше при использовании в качестве экстрагента воды.

Таблица 3

Оценка эффективности процесса экстракции побегов рододендрона золотистого в зависимости от экстрагента

Экстрагент	Масса сухого экстракта, г	Выход по отношению к сырью, %	Показатели		
			содержание экстрактивных веществ, %	содержание суммы фенолов и фенологликозидов, %	содержание суммы флавоноидов, %
			S по экстрактивным веществам, %	S по сумме фенолов и фенологликозидов, %	S по флавоноидам, %
Вода очищенная	7,92	34,4	40,58	28,44	1,58
			84,7	98,68	96,2
Спирт этиловый 15%	8,60	36,72	45,32	22,99	1,64
			81,22	86,8	100
Спирт этиловый 40%	8,83	38,32	47,49	22,27	1,64
			80,70	86,4	107,7

Опытные данные позволили выбрать оптимальную степень измельчения рододендрона золотистого побегов – 2,0-3,0 мм.

Экспериментально установлено соотношение сырьё: экстрагент – 1:10, позволяющее выделить максимальное количество действующих и экстрактивных веществ.

Кратность экстракции равна трём, продолжительность экстракции 1,5 ч, 1,0 ч, 0,5 ч соответственно с перемешиванием.

Фактическая эффективность предложенного способа экстракции составила: по экстрактивным веществам – 84,7%, по действующим – 98,7% (при теоретически рассчитанной – 91,0%).

На основании полученных данных и теоретического расчета установлены следующие нормы качества экстракта рододендрона золотистого сухого по содержанию суммы фенолов и фенологликозидов – не менее 25,0%; влаги – не более 5,0%.

Таблица 4

Результаты стандартизации экстрактов  
рододендрона золотистого сухого

№ партии экстракта	Показатели качества, %	
	Содержание влаги	Сумма фенолов и фенологликозидов
1. Промышленный	2,92	29,22
2. Лабораторный	3,76	28,44
3. Лабораторный	3,84	26,58
4. Лабораторный	4,52	25,35
5. Лабораторный	4,61	26,83
Норма	не более 5,0	не менее 25,0

На основании проведенных исследований установлено, что экстракт рододендрона золотистого сухой, полученный

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горшков А.Г., Мурашкина И.А., Верещагин А.Л. и др. Количественное определение биологически активных компонентов растения *Rhododendron aureum Georgi* методом ВЭЖХ // Хим. фармац. журн. – 2000. – Т. 34. №12. – С.30-32.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. XI изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 440 с.
3. Мурашкина И.А., Мельник Е.Н., Пешкова В.А., Зюбр Т.П. Фитохимическое исследование некоторых растений флоры

в промышленных условиях, по качеству превосходит экстракт, полученный в лабораторных условиях, а именно влажность заводского экстракта меньше лабораторного и входит в нормы, предусмотренные ГФ XI издания. По содержанию действующих веществ, промышленный экстракт имеет показатели немного выше, чем лабораторный, что соответствует установленным нормам.

Таким образом, на основании результатов физико-химических исследований научно обоснована технология экстракта сухого на основе рододендрона золотистого побегов. Изучено влияние основных факторов на процесс экстракции и проведена его стандартизация по содержанию влажности и основных действующих веществ – сумме фенолов и фенологликозидов.

Восточной Сибири // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: Научн. труды. – Т. 39. Ч. 2. – М., 2000. – С.100.

4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. Рапониaceae–Thymelaeaceae. – Л., 1986.

5. Сырчина А.И., Мурашкина И.А., Ушаков И.А. и др. Компонентный состав фенольных соединений *Rhododendron aureum* G. // Раст. ресурсы. – 2000. – Т. 36. Вып. 3. – С.52–55.

6. Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. – Иркутск, 1987. – С.193-194.

**Информация об авторах:** Горячкина Елена Геннадьевна – к.ф.н., доцент, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: rosforest@mail.ru; Гордеева Валентина Васильевна – к.ф.н., доцент, заведующий кафедрой; Мурашкина Ирина Анатольевна – к.ф.н., ассистент.

© КОРНОПОЛЬЦЕВА Т.В., АСЕЕВА Т.А. – 2013  
УДК 615

#### МАРЬ ОСТИСТАЯ – ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ ТИБЕТСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Татьяна Владимировна Корнопольцева, Тамара Анатольевна Асеева  
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов,  
лаборатория медико-биологических исследований, зав. – д.фарм. н., проф. Т.А. Асеева)

**Резюме.** Разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на цинарозид-стандарт в извлечениях мари остистой, одного из компонентов нового растительного полиэкстракта «Флаворен», состоящего из красных листьев *Bergenia crassifolia* L. Fritsch. L., корней и корневищ *Rubia tinctorum* L. и надземной части *Teloxys aristata* (L.) Moq. Приводимый метод может быть использован для определения подлинности сырья.

**Ключевые слова:** марь остистая, биологически активные вещества, спектрофотометрия.

#### TELOXYS ARISTATA (L.) MOQ. – HERBAL REMEDY FROM TIBETAN MEDICINE

T.V. Kornopol'tseva, T.A. Aseeva  
(Institute of the General and Experimental Biology, SB RAS, Ulan-Ude, Russia)

**Summary.** The method of quantitative determination of the sum of flavonoids in the herb *Teloxys aristata* has been elaborated. This new herbal remedy has been composed from the leaves of *Bergenia crassifolia* L. Fritsch. L. and roots of *Rubia tinctorum* L. herb of *Teloxys aristata*. The method may be used for definition of authenticity of herb *Teloxys aristata*.

**Key words:** biologically active substances, *Teloxys aristata* (L.) Moq., spectrophotometry.

Профилактика и лечение заболеваний почек является актуальной проблемой современной медицины, однако выбор препаратов, оказывающих нефропротекторное действие, в настоящее время весьма ограничен, что определяет актуальность разработки новых эффективных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний почек.

Источниковедческий анализ тибетских медицинских трактатов [6,13] позволил выявить несколько композиций сборов, наиболее часто упоминаемых при терапии органов мочеполовой системы, в частности при заболеваниях почек. Одной из этих композиций является трехкомпонентный сбор, под условным названием “3 красных”. В состав прописи входят корни марены красильной (*Rubia tinctorum* L.), листья эриоботрии японской (*Eryobotria japonica* (Thunb.) Lindl.) и продукт жизнедеятельности насекомых – шеллак (*Resina Lacca*). Данная композиция входит в виде отдельного блока

в состав многокомпонентных прописей, таких как «прославленный красный» и других.

В Забайкалье в качестве заменителей эриоботрии использовались рододендрон золотистый (*Rhododendron aureum* Georgi), свидина белая (*Swida alba* (L.) Opiz), грушанка круглолистная (*Pyrola rotundifolia* L.) и бадан толстолистный (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch.). В данном случае замена подлинного сырья растениями из местной флоры произведена по принципу «подобия окраски листьев». Шеллак же заменяли *Teloxys aristata* (L.) Moq. [4].

Шесть вариантов сбора были получены и переданы на фармакологическую экспертизу, в результате которой была установлена композиция, не уступающая по фармакологической эффективности оригиналу. В состав данной прописи входят корни марены красильной (*Rubia tinctorum* L.), листья бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia* L. Fritsch.) и над-

земная часть мари остистой (*Teloxys aristata* L.).

Препараты и извлечения из корней марены и листьев бадана в научной и народной медицине используются в качестве спазмолитических и мочегонных средств [7,9,11], что указывает на целесообразность применения их в данной композиции в качестве средства для профилактики и терапии заболеваний почек.

Сведения о химическом составе и фармакологической эффективности *Teloxys aristata* (L.) Moq. в доступной нам литературе оказались достаточно скудными. Так, известно, что извлечения из данного вида дают положительную реакцию на присутствие сапонинов, флавоноидов и алкалоидов [3,8,12,14]. Отвары и настои используются при туберкулезе лёгких, гипергидрозе, кашле, неврастении, маточных кровотечениях, экстракты растения обладают противотрихомонадным, противовирусным и седативным действием [7,10].

Целью настоящего исследования стало изучение качественного и количественного состава некоторых БАВ извлечений мари остистой.

### Материалы и методы

Растительный материал – надземная часть мари остистой собрана в конце вегетационного периода в окрестностях поселков Солнечный, Селенгинск, Спиртзавод Республики Бурятия в 2011 году. Наличие основных групп биологически активных веществ определяли по общепринятым методикам [5,15]. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Agilent-8453E (США) в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 10 мм.

Метрологическую обработку результатов проводили согласно рекомендациям Государственной фармакопеи [5].

### Результаты и обсуждение

В извлечениях мари остистой обнаружены углеводы (D-глюкоза), аминокислоты, полисахариды (водорастворимые в холодной и горячей воде (1,79 и 0,72%, соответственно)), пектины 5%, гемицеллюлозы 1%), дубильные вещества 4%, сапонины тритерпеновой группы, кумарины, алкалоиды (стахидрин) 0,1%, фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая) 1%.

Бумажная хроматография позволила установить наличие 6 веществ по качественным реакциям отнесенных к классу флавоноидов. После кислотного гидролиза с использованием аутентичных образцов доказано наличие кверцетина и кемпферола в качестве агликонов.

При исследовании ультрафиолетовых спектров спиртового извлечения из данного сырья было обнаружено, что ультрафиолетовые спектры близки к ультрафиолетовым спектрам поглощения государственному стандартному образцу цинарозида (лютеолин-7-О-глюкозид) (рис. 1). Далее при добавлении к спиртовому извлечению раствора алюминия хлорида II-ой максимум поглощения ультрафиолетового спектра этих раствора смещается к 409 нм и близок с максимумами поглощения стандартного образца цинарозида (405 нм), снятого в аналогичных условиях [1]. Использование реакции комплексообразования с раствором алюминия хлорида обусловлено тем, что полученные комплексы имеют максимумы поглощения, которые позволяют избирательно определить количество флавоноидов, поскольку эта область спектра достаточно удалена от максимумов поглощения сопутствующих фенольных и других органических веществ, содержащихся в экстрактах сырья [2].

Относительная ошибка методики количественного определения суммы флавоноидов в надземной части мари остистой не превышает 4,76% (табл. 1). В связи с этим, по предлагаемой методике достаточно проводить анализ в трех

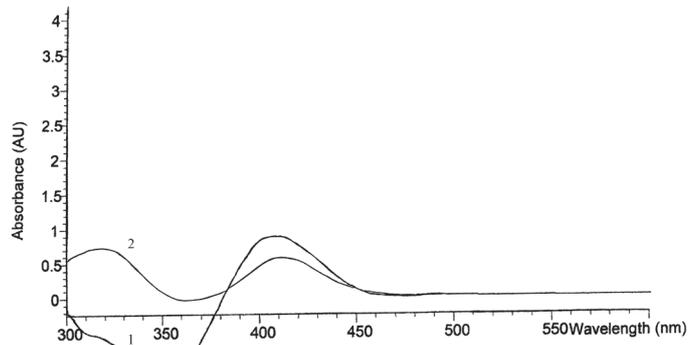


Рис. 1. Дифференциальные спектры поглощения ГСО цинарозида (1) и полиэкстракта сухого «3 красных» (2) в 95% спирте этиловом.

повторностях. Расчет суммарного содержания флавоноидов можно проводить также с использованием величины удельного коэффициента поглощения цинарозида ( $E_{1\%1\text{см}}^{145}$ ) [1]. Различия значений, рассчитанных двумя способами, не

Таблица 1

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид-стандарт в надземной части мари остистой

Метрологические характеристики	Районы произрастания, окрестности г. Улан-Удэ		
	пункт 1	пункт 2	пункт 3
f	9	9	9
X, %	0,83	0,87	0,82
S2	0,0151	0,003	0,1123
S	0,123	0,05	0,109
P	95	95	95
t(p, f)	2,26	2,26	2,26
Sx	0,0410	0,016	0,0408
X	0,09	0,036	0,08
A относ., %	4,76	1,92	4,43

превышают 3%. Для проверки отсутствия систематической ошибки методики были проведены эксперименты с добавками цинарозида непосредственно при экстракции сырья. Полученные результаты приведены в таблице 2. Результаты опытов с добавками свидетельствуют об отсутствии систематических ошибок в процессе анализа.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид-стандарт в надземной части мари остистой должно быть не менее 0,5%.

Таблица 2

Результаты опытов с добавками цинарозида-стандарта

Найдено флавоноидов в сырье, г	Добавлено цинарозида, г	Должно быть флавоноидов и цинарозида	Найдено флавоноидов и цинарозида, г	Абсолютная ошибка, г	Относительная ошибка, %
0,00581	0,0015	0,00726	0,00735	- 0,00009	1,23
0,00574	0,0015	0,00723	0,00715	0,00008	1,10
0,00560	0,0028	0,00840	0,00839	0,00011	1,30
0,00508	0,0029	0,00802	0,00806	- 0,00004	0,62
0,00546	0,0042	0,00973	0,00976	- 0,00015	1,54
0,00570	0,0048	0,01050	0,01104	0,00043	4,09

Относительная ошибка метода «введено-найдено» 4,09% не превышает относительной ошибки методики 4,43% и результаты эксперимента можно считать удовлетворительными.

Таким образом, в извлечениях мари остистой обнаружены углеводы (D-глюкоза), аминокислоты, полисахариды (водорастворимые в холодной и горячей воде (1,79 и 0,72%, соответственно)), пектины 5%, гемицеллюлозы 1%), дубильные вещества 4%, сапонины тритерпеновой группы, кумарины, иридоиды, алкалоиды (0,1%), фенолкарбоновые кислоты (1%), флавоноиды – гликозиды кверцетина и кемпферола, 0,87%. Разработана методика количественного определения флавоноидов в пересчете на цинарозид-стандарт, которая может быть использована для определения подлинности сырья.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анурьева В.Ю., Калинин В.И. Разработка методи-

ки количественного определения флавоноидов в манжетке обыкновенной // Химия растительного сырья. – 2000. – №1.

– С.85.

2. Беликов В.В., Точкова Т.В. Реакция комплексобразования в анализе флавоноидов // Матер. 2-го Всесоюз. симп. по фен. соед. – Алма-Ата: Наука, 1973. – С.168-172.

3. Блинова К.Ф., Стуккей К.Л. Качественное фитохимическое исследование некоторых растений тибетской медицины Забайкалья // Вопросы фармакогнозии. – Л., 1961. – Вып. 1. – С.135-155.

4. Гаммерман А.Ф., Семичев Б.В. Словарь тибетско-латино-русских названий лекарственного растительного сырья, применяемого в тибетской медицине. – Улан-Удэ, 1963. – 180 с.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд. – М., 1987. – 200 с.

6. Данзан-Пунцок. Шелпхренг: ксилограф на тибетском языке. – Агинск: Агинский дацан, 1763. – 233 с.

7. Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцев, Е.Е. Лесиовская. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.

8. Куваев В.Б., Блинова К.Ф. Предварительная химическая оценка лекарственных растений тибетской медицины, про-

израстающих в Забайкалье // Вопросы фармакогнозии. – Л., 1961. – Вып. 1. – С.213-262.

9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – В 2-х т.: Т. 1. – 11 изд-е – М.: Медицина, 1988. – 624 с.

10. Растительные ресурсы СССР. Семейства Magnoliaceae – Limoniaceae. – Л.: Наука, 1984. – 460 с.

11. Федосеева Л.М. Фармакотехнологические исследования листьев бадана толстолистного: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 1988. – 20 с.

12. Черникова З.В. Сапониноносные растения Сибири и свойства их сапонинов // Новые лекарственные растения Сибири их лечебные препараты и применение. – Новосибирск, 1949. – Вып. 3. – С.41-67.

13. “Чжуд-ши” – памятник средневековой тибетской культуры / Предисл. Д.Б. Дашиева, С.М. Николаева. – Пер. с тиб. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1989. – 349 с.

14. Шретер А.И. Лекарственная флора Советского Дальнего Востока. – М., 1975. – 327 с.

15. Химический анализ лекарственных растений: Учебное пособие для фарм. вузов / Под ред. Н.И. Гринкевич. – М., 1983. – 176 с.

**Информация об авторах:** Корнопольцева Татьяна Владимировна – к.ф.н., научный сотрудник лаборатории, 670047, г.Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, тел. (3012) 434743, e-mail: tv-kornopol@mail.ru;  
Асеева Тамара Анатольевна – д.ф.н., профессор, заведующий лабораторией.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© СТАЛЬМАХОВИЧ В.Н., ДУДЕНКОВ В.В., КАЙГОРОВОДА И.Н. – 2013  
УДК 616.24-007-089.818.6

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕКВЕСТРАЦИИ ЛЕГКОГО

Виктор Николаевич Стальмахович<sup>1,2</sup>, Виктор Владимирович Дуденков<sup>1,2</sup>, Ирина Николаевна Кайгородова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак

**Резюме.** Секвестрация легкого представляет собой порок развития, характеризующийся аномальным строением легочной ткани, представляющей собой кисту или группу кист, отделенной от нормальных анатомо-физиологических связей, питающейся артериями большого круга кровообращения, отходящими от аорты. В статье описан клинический случай, представляющий сложность для диагностики.

**Ключевые слова:** секвестрация легкого, диагностика, операция.

### OBSERVATION OF CLINICAL CASE OF PULMONARY SEQUESTRATION

V.N. Stalmahovich<sup>1,2</sup>, V.V. Dudenkov<sup>1,2</sup>, I.N. Kaigorodova<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies; <sup>2</sup>Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** Pulmonary sequestration is a developmental anomaly which is characterized by abnormal development of pulmonary tissue representing a cyst or group of cysts, separated from normal anatomic and physiological connections, supplied with arteries of a big circle of the circulation, deviating from an aorta. In the paper the clinical case corresponding complexity for diagnostics is described.

**Key word:** pulmonary sequestration, diagnostics, operation.

Секвестрация лёгкого – достаточно редкий порок развития, встречается у 0,8-2% больных с заболеваниями лёгких [2]. Первым этот порок выявил С. Rokitsky в 1856 году [2], написавший о случае кистозно-измененной добавочной доли, расположенной у основания нормально развитого легкого. Термин «секвестрация» был предложен D.M. Pugh в 1946 году [2,3]. Многие авторы [1,2,3,4,5], описывающие этот порок развития, выделяют внутрилегочную и внелегочную форму лёгочной секвестрации. Внутрилегочная секвестрация – патологически сформировавшийся участок лёгкого, не имеющий собственного плеврального листка, покрытый общей висцеральной плеврой. При внелегочной секвестрации патологически сформировавшийся участок лёгкого имеет собственную плевру и является, по существу, доба-

вочной долей лёгкого. Наиболее частая локализация легочной секвестрации – медиально-базальные отделы нижних долей лёгких, хотя встречаются и другие варианты. Также описаны случаи внегрудной локализации секвестрированного участка легкого, когда он располагался в брюшной полости. Клинические проявления возникают, в основном, при инфицировании и нагноении кистозных полостей секвестрированного участка легкого. Клинические симптомы, во многом обусловлены наличием или отсутствием сообщения порочно развитого участка с бронхиальной системой легкого. При отсутствии сообщения с бронхом заболевание может длительное время протекать бессимптомно и выявляться лишь при рентгенологическом исследовании. В некоторых случаях возможно возникновение воспалительного процес-

са с клиникой деструктивной пневмонии. При сообщении секвестрированного участка лёгкого с бронхом заболевание протекает по типу бронхоэктазии. Дифференциальную диагностику следует проводить с врожденными кистами лёгкого, диафрагмальной грыжей, целомической кистой перикарда, кистами и опухолями лёгких и средостения. При секвестрации лёгкого показано только хирургическое лечение. С развитием в последние годы миниинвазивных способов коррекции данного порока, стало возможным выполнять данные оперативные вмешательства с использованием эндовидеотехнологий.

Приводим наблюдение из собственной практики. Больная Д., 11 лет, отмечала периодические боли в эпигастриальной области с 1 ноября 2012 г. Обратилась в больницу по месту жительства 26.11.2012 г. с жалобами на сильные боли в животе приступообразного характера преимущественно в верхних отделах, иррадиирующие в правую подвздошную область, а также на боли в спине, в области грудно-поясничного отдела позвоночника, усиливающиеся при глубоком дыхании. С подозрением на острый аппендицит, острый мезадентит ребенок осмотрен хирургом. Острая патология со стороны органов брюшной полости исключена. При проведении обследования в биохимическом анализе крови выявлено повышение сахара крови до 7,5 ммоль/л. С диагнозом сахарный диабет направлена в ГБУЗ ИГОДКБ. В приёмном отделении у девочки сохранялся абдоминальный болевой синдром, боли носили интенсивный характер. Боли локализовались слева в задне-боковом отделе в проекции 10-12 ребер, иррадиировали в живот, в связи с чем в экстренном порядке госпитализирована в хирургическое отделение. МСКТ легких и органов брюшной полости – паравертебрально, в левой плевральной полости,

над ножкой левого купола диафрагмы визуализируется объёмное образование, овальной формы, с нечёткими контурами, размерами 4,3\*1,9\*2,9 см, плотностью 41-75 ед.Н до и после внутривенного усиления. Также в плевральной полости визуализируется скопление патологической жидкости (11-12 ед.Н) в виде серповидной полосы, шириной до 2 см от апикальных отделов до купола диафрагмы. Выполнена операция: левосторонняя торакоскопия. В плевральной полости выявлен серозно-геморрагический экссудат. В заднем синусе паравертебрально, примыкая к диафрагме, расположено объёмное образование размером 5,0\*4,0\*2,0 см, черно-фиолетового цвета. Образование на ножке, которая перекручена. Ножка опухоли с питающими сосудами коагулирована, отсечена. Для коагуляции использовался электрохирургический блок «Erbe». Микроскопическая картина: гангрена легкого с геморрагическим пропитыванием. На основании макро и микроскопического исследований был выставлен диагноз – секвестрация нижней доли левого лёгкого. Послеоперационный период протекал без особенностей, больная была выписана под наблюдение педиатра, хирурга. За период наблюдения состояние больной удовлетворительное.

В данной статье хотелось бы подчеркнуть, что клиническая картина осложненной секвестрации легкого достаточно сложная для интерпретации. Современные лучевые методы обследования в дополнении с торакоскопией являются решающими для постановки правильного диагноза. В период быстро развивающихся высоких технологий возможно выполнение большинства хирургических вмешательств в торакальной хирургии детского возраста эндоскопическим способом. В настоящее время торакоскопические операции при секвестрации легких могут считаться операциями выбора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палева – М.: Медицина, 2000. – 554 с.
2. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Гераськин В.И. Руководство по торакальной хирургии у детей. – М.: Медицина, 1978. – 552 с.
3. Путов Н.Ф., Левашов Ю.Н., Бобков А.Г. Кистозная гипоплазия легких. – Кишинев, 1980. – С.5-206.
4. Сазонов А.М., Цуман В.Г., Романов Г.А. Аномалии раз-

вития легких и их лечение. – М., 1981. – С.6-98.

5. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М. и др. Сравнительная характеристика эндоскопического лечения внемногочной и внутрилегочной форм секвестрации легких у детей / Материалы X Российского конгресса и 2 конгресса детских врачей союзного государства «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» // Российский вестник детской хирургии анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – №2. – С.86-87.

**Информация об авторах:** Стальмахович Виктор Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заместитель главного врача по хирургии, 664022, Иркутск бульвар Гагарина, 4, ГБУЗ ИГОДКБ, тел. (3952) 242440, e-mail: stal.irk@mail.ru; Дуденков Виктор Владимирович – врач детский хирург, тел. (3952) 243802; Кайгородова Ирина Николаевна – к.м.н., заведующий отделением.

© РАСУЛОВ Р.И., ЗУБКОВ Р.А., ДВОРНИЧЕНКО В.В., СОНГОЛОВ Г.И., ЗАГАЙНОВ А.С. – 2013  
УДК615.47:616-072.7

#### ПОЛНОСТЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА: АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

Родион Исмагилович Расулов<sup>1</sup>, Роман Александрович Зубков<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>,  
Геннадий Игнатьевич Сонголов<sup>2</sup>, Александр Сергеевич Загайнов<sup>1</sup>

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

**Резюме.** За период с 2004 по 2012 годы нами выполнена установка 178 порт-систем для постоянного центрального венозного доступа. Послеоперационные осложнения составили 9,5% (17 наблюдений). В ходе анализа мы пришли к выводу, что все осложнения наступили по причине нарушения технологии имплантации и ведения послеоперационного периода или нарушения технологии использования порта. Предложены мероприятия, позволяющие снизить долю осложнений в ходе установки и использования порт-систем.

**Ключевые слова:** системы для венозного доступа, осложнения.

#### TOTALLY IMPLANTABLE VENOUS ACCESS SYSTEMS. ANALYSIS OF COMPLICATIONS

R.I. Rasulov<sup>1</sup>, R.A. Zubkov<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>, G.I. Songolov<sup>2</sup>, A.S. Zagainov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Between 2004 and 2012 years we completed implantation of 178 central venous access systems. Postoperative complications amounted to 9,5% (17 observations). Conducting the analysis we came to conclusion, that all the complications occurred by reason of violations of implant technology and postoperative management or violations of use of the port. The activities, which help to reduce the share of complications during installation and use of central venous access systems have

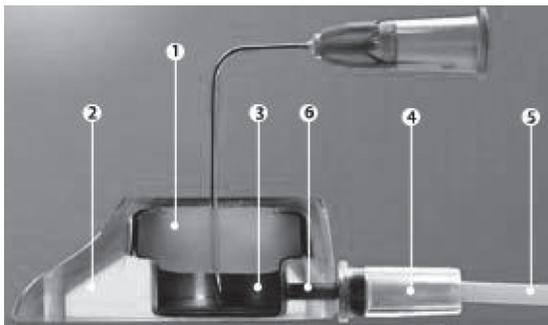
been suggested.

**Key words:** venous access systems, complications.

За последние 50 лет значительно увеличилось количество онкологических больных, нуждающихся в постоянном и надёжном венозном доступе. Это связано в первую очередь с увеличением роли химиотерапии в онкологии. В подавляющем большинстве случаев введение препаратов осуществляют внутривенно. Как правило, проведение одного курса химиотерапии подразумевает использование трёх, четырёх, пяти и более препаратов. При этом почти все они вызывают раздражение сосудистой стенки, а в случаях экстравазации тяжёлые местные и общие осложнения. Кроме этого, к лечению практически всегда добавляют инфузионную, антигистаминную, антиэметическую и антибактериальную терапию. Таким образом, за один курс химиотерапии выполняют от 30 до 100 и более венопункций. У многих больных проводят от 6 до 12 курсов, и через несколько месяцев у таких больных поиск периферической вены для введения препаратов превращается в многочасовую процедуру, часто без надежды на успех. Применение центрального венозного доступа в этом случае обеспечивает надёжность введения препаратов, но сопровождается большим количеством осложнений, вплоть до смертельных, и резко снижает качество жизни больных.

В этой связи, начиная с середины 80-х годов прошлого века, в медицинскую практику были внедрены полностью имплантируемые порт-системы. В случае их успешной имплантации, они обеспечивают надёжный центральный венозный доступ и при этом не нуждаются в каком-либо специальном уходе, обеспечивая максимальное качество жизни.

Порт-система представляет собой резервуар, выполненный из титана или полисульфона, верхняя часть которого герметизирована силиконовой мембраной. Для прокалывания мембраны используют специальную иглу Хюбера (рис. 1). Эта игла имеет особую, закруглённую, форму острия, в отличие от обычной иглы, имеющей срез к острию. Такая форма иглы позволяет проходить через силиконовую мембрану, как бы раздвигая её, без повреждений. Обычная же игла срезает от силиконовой мембраны частички силикона, оставляя в мембране зияющее отверстие и угрожая эмболизацией катетера срезанными фрагментами силикона. Катетер сделан из силикона или полиуретана и соединяется с портом при помощи специального замка (рис. 1). Установку порт-системы производят в условиях операционной под местной анестезией или под общим обезболиванием (в детской практике). Катетер вводят в просвет верхней полой вены через подключичную или яремную вены.



Обозначения: 1 – силиконовая мембрана, 2 – внешний корпус, 3 – титановая камера, 4 – соединительная муфта, 5 – катетер, 6 – канюля порта.

Рис. 1. Схема порт-системы с иглой Хюбера.

Необходимым условием успешного использования порт-системы является нахождение кончика катетера в устье верхней полой вены. Для визуализации положения кончика катетера используют рентгенологический, сонографический или ЭКГ-контроль. После этого в мягких тканях пекторальной области формируют полость, в которую через тоннель проводят катетер и устанавливают порт. Элементы системы соединяют и фиксируют. После послыного ушивания раны порт-система полностью имплантирована и готова к использованию.

При эксплуатации порт-системы необходимо соблюдать

правила асептики, аналогичные эксплуатации катетера центральных вен. Порт фиксируют пальпаторно, после чего по центру производят пункцию иглой Хюбера строго перпендикулярно к плоскости силиконовой мембраны. Иглу вводят до упора и проводят аспирационную пробу, аналогичную эксплуатации катетера центральных вен. После удаления иглы порт-систему следует промыть физиологическим раствором с гепарином в объёме 20 мл и ввести гепариновый «замок», аналогичный эксплуатации катетера центральных вен. Поскольку большую часть времени порт-система не имеет сообщения с внешней средой, то строгое соблюдение простых правил асептики практически полностью исключает развитие инфекционных катетерных осложнений.

Однако за время эксплуатации порт-систем нами были отмечены разнообразные ошибки и осложнения, в исходе пользования данных об их лечении для научного анализа. Мужчин было 81 (48,2%), женщин – 87 (51,8%). Возраст больных от 9 месяцев до 78 лет. Большая часть больных (более 80%) имела диагноз колоректального метастатического рака, мягкотканых сарком, рака яичников и лимфопролиферативных заболеваний. В одном случае выполнена имплантация у больного с муковисцидозом.

Цель работы – провести анализ ошибок и осложнений, возникших при имплантации и эксплуатации внутривенных порт-систем.

## Материалы и методы

За период с 2004 по 2012 год включительно, выполнена установка 178 порт-систем у 168 больных. Все больные подписывали информированное добровольное согласие на использование данных об их лечении для научного анализа. Мужчин было 81 (48,2%), женщин – 87 (51,8%). Возраст больных от 9 месяцев до 78 лет. Большая часть больных (более 80%) имела диагноз колоректального метастатического рака, мягкотканых сарком, рака яичников и лимфопролиферативных заболеваний. В одном случае выполнена имплантация у больного с муковисцидозом.

Имплантация и использование порт-систем для внутривенного введения начато в 2004 году. В нашем распоряжении были порт системы типа INFU-KT, фирмы FB-Medical и типа ST203ECG, фирмы B/Braun. Каких либо различий в имплантации, послеоперационном ведении и последующем использовании между ними выявлено не было.

Все имплантированные порты были однокамерными. Катетеризацию верхней полой вены всегда проводили через подключичную вену. Наружную яремную вену не использовали, поскольку в этом случае, после установки коробки порта в стандартном положении, необходимо проводить катетер над ключицей. У больных со сниженной массой тела это практически означает его подкожное положение, что на наш взгляд снижает достоинства порт-системы в плане качества жизни.

Для определения положения катетера первоначально в течение 3 лет использовали, так называемую, «слепую» методику. То есть длину имплантируемой части катетера рассчитывали приблизительно, прикладывая его от предполагаемой точки вкола в подключичную вену до точки проекции устья правого предсердия на грудную клетку. С появлением в операционной электронно-оптического преобразователя стали использовать наиболее надёжный метод – рентгенологической визуализации. Поскольку катетер выполнен из рентгенопозитивных материалов, его продвижение в вене становится практически визуальным. В сомнительных случаях возможно использование рентгеновских контрастных препаратов (натрия амидотризоат). Метод наиболее надёжен и удобен в использовании. Однако появление дополнительной лучевой нагрузки на медицинский персонал, как правило, не встречает с его стороны дружеского понимания. В этой связи большая часть имплантаций выполнена с использованием, так называемой, «полуслепой» методики снятия эндокардиальной ЭКГ. После установки катетера в подключичную вену заполняем его стерильным физиологическим раствором и вводим специальный металлический проводник-электрод. Затем подключаем его к позитивному проводу монитора ЭКГ через специальный переключатель. При проведении катетера в полость правого желудочка на

экране появляются комплексы экстрасистол, напоминающих желудочковые. Катетер дислоцируем в полость правого предсердия, при этом нормализуется комплекс QRST, а зубец P приобретает зубчатую форму и его высота становится сопоставима с зубцом R. Дальнейшая дислокация катетера в устье верхней полой вены приводит к нормализации зубца P. Это положение катетера является оптимальным.

После завершения имплантации проводим рентгенографию грудной клетки для исключения пункционного пневмоторакса и дополнительного контроля положения катетера (рис. 2).

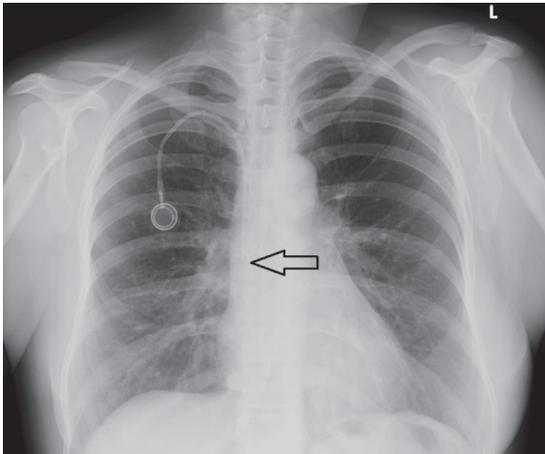


Рис. 2. Порт-система с катетером в верхней полой вене (кончик катетера указан стрелкой).

### Результаты и обсуждение

Все осложнения были поделены нами на две группы:

А) Нарушения технологии имплантации и ведения послеоперационного периода

В) Нарушения технологии использования порта.

Все осложнения первой группы связаны с действиями хирурга или операционной бригады. Следует отметить, что все осложнения этой группы отмечены с 2004 по 2008 год, при этом на три первых года пришлось 10 осложнений, то есть более 80%. Это связываем с периодом становления технологии имплантации и ведения послеоперационного периода.

Осложнения первой группы:

1. Установка катетера в правое предсердие – 1 случай.
2. Установка катетера в яремную вену – 1 случай.
3. Отсоединение катетера от порта через месяц после установки – 1 случай.
4. Pinch-off синдром с дислокацией части катетера – 1 случай.
5. Инфицирование послеоперационной раны – 8 случаев.

Расположение катетера в правом предсердии произошло во время установки порт-системы «слепым» методом, в результате ошибочного расчёта длины интравенозной части катетера. Поэтому во время введения препаратов у больного возникали нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий со снижением систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст. После рентгенологического подтверждения нахождения кончика катетера в правом предсердии был выполнен повторный доступ к замку порта, катетер подтянут до уровня устья верхней полой вены и повторно фиксирован. Гладкое течение послеоперационного периода. При использовании укороченного катетера аритмий не возникло.

Установка катетера во внутреннюю яремную вену также произошла во время имплантации порт-системы «слепым» методом. Во время продвижения J-образного проводника из подключичной вены в правый плечеголовный ствол, произошло его смещение в сторону внутренней яремной вены. В последующем по проводнику был установлен катетер. Как правило, при проведении металлического проводника в яремную вену появляются жалобы на боли в области шеи, наружного слухового прохода. Однако эти симптомы не по-

стоянны и имеют разную степень выраженности у разных больных. В результате после рентгенологического контроля выявлена дислокация катетера во внутреннюю яремную вену (рис. 3). В этой ситуации пришлось выполнить удаление порт-системы после проведения курса химиотерапии. Эти два случая заставили полностью отказаться от методики «слепой» установки катетеров в верхнюю полой вену.

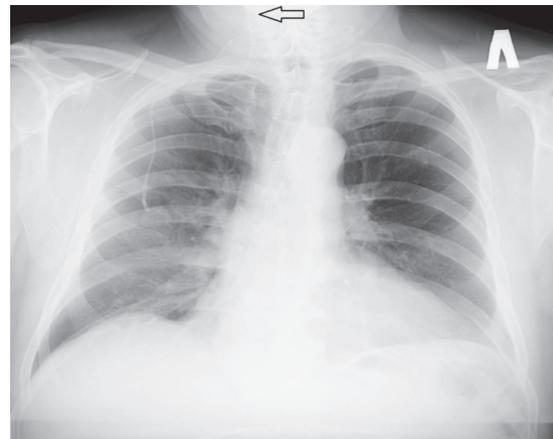


Рис. 3. Порт-система с катетером во внутренней яремной вене (кончик катетера указан стрелкой).

Отсоединение катетера от камеры порта отмечено в одном случае через две недели после имплантации. Это было следствием технической ошибки во время фиксации катетера к канюле порта. Сам катетер дислоцировался в правые отделы сердца, откуда был извлечён сосудистыми хирургами при помощи ангиографического комплекса.

Pinch-off синдром наблюдали в одном случае. У некоторых больных промежуток между первым ребром и ключицей узкий и при установке катетера возможно его сдавление. В результате такого сдавления возникает сопротивление при введении препаратов в порт, а при длительном использовании возможно «перетирание» катетера и его разрыв. В нашем случае у больной через 6 месяцев после имплантации произошёл разрыв катетера с дислокацией части его в правые отделы сердца. В последующем катетер был удалён сосудистыми хирургами при помощи ангиографического комплекса.

Самым частым видом этой группы осложнений было нагноение послеоперационной раны. Оно отмечено у 8 больных, все случаи произошли в период с 2004 по 2007 год. У 5 больных вследствие инфицирования послеоперационной раны и ложа порта выполнено удаление порт-системы. У 3 больных ранее применение местной антибактериальной и противовоспалительной терапии позволило справиться с нагноением без удаления порт-системы.

Таким образом, в эту группу осложнений вошло 12 больных. В 8 случаях выполнено удаление порт-системы. При этом в семи случаях выполнена повторная успешная имплантация в течение первых 5 суток после первой операции.

Все осложнения группы В связаны с ошибками на этапе эксплуатации порт-систем. Все осложнения этой группы равномерно распределены по всему периоду имплантации порт-систем (с 2004 по 2012 год включительно).

Осложнения второй группы:

1. Тромбоз камеры порта – 1 случай.
2. Повреждение мембраны порта с эмболизацией катетера – 1 случай.
3. Инфицирование камеры порта – 3 случая.

Тромбоз камеры порта произошёл через 2 месяца после установки. Причиной явилось нарушение правил введения препаратов. После инфузии химиопрепаратов порт не промыт физиологическим раствором с гепарином. Выполнено удаление порт системы.

Повреждение мембраны порта произошло через две недели после начала использования порт-системы. Причина – введение растворов через обычную внутримышечную иглу. В результате срезанные иглой фрагменты силиконовой мембраны во время введения препаратов дислоцировались в катетер и полностью его эмболизировали. Проведено рент-

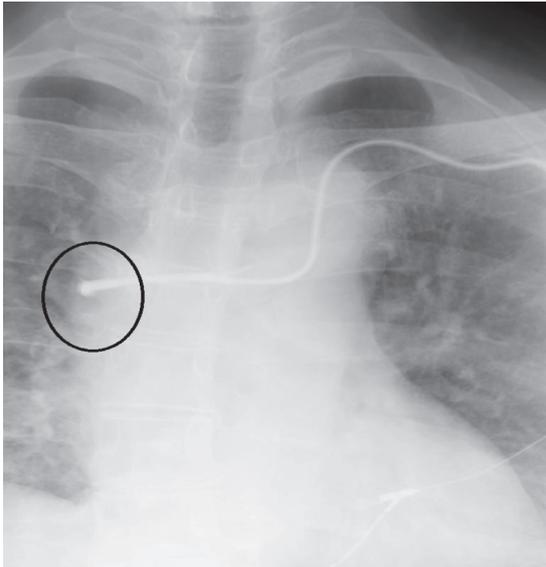


Рис. 4. Порт-система с катетером, эмболизированная частицами силиконовой мембраны (указано овалом).

генологическое исследование с контрастным веществом, подтверждена эмболия катетера (рис. 4). Порт-система уда-

лена, при тщательном изучении выявлено место повреждения мембраны и наличие частичек силикона в средней части катетера.

Наиболее опасным осложнением было инфицирование порта вследствие нарушения правил асептики во время использования. В одном случае у больного развилась клиника катетерного сепсиса через 1 месяц после использования порт-системы. Во время инфузии растворов через порт у больного отмечался озноб с резким повышением температуры тела до 39,5°C в течение нескольких минут с последующим проливным потом. В двух других случаях клиническая картина была не столь яркой. Оба больных были обследованы через 6 месяцев после имплантации порт-системы с клиникой лихорадки. При сонографическом исследовании камер сердца были отмечены вегетации на клапанах. Во всех трёх случаях при посевах крови из камеры порта получен рост грамположительных бактерий. Выполнено удаление порт-систем с назначением антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования. Во всех трёх случаях выздоровление в течение двух недель.

Всего в эту группу осложнений вошло 5 больных. Во всех случаях выполнено удаление порт-системы. При этом в трёх случаях выполнена повторная успешная имплантация.

Таким образом, всего из 178 установок порт-систем послеоперационные осложнения составили 9,5% (17 наблюдений). Из них в 13 наблюдениях осложнение потребовало удаления порта (7,3%). Отмечена тенденция к снижению частоты хирургических осложнений. Подавляющее большинство осложнений связано с нарушением простых правил асептики и эксплуатации устройства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Егиев В.Н., Щетинин В.В., Трофименко Ю.Г. Полностью имплантируемые системы в медицине. – М., 2004. – 60 с.

2. Kock H.J., Pietsch M., Krause U., et al. Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central port systems// World J. Surg. – 1998. – Vol. 1. №22. – P.121-126.

**Информация об авторах:** Расулов Родион Исмагилович – д.м.н., профессор кафедры 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, ГБУЗ ООД, отделение торакальной хирургии №2, e-mail: rzub@yandex.ru; Зубков Роман Александрович – к.м.н., ассистент кафедры; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Сонголов Геннадий Игнатьевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой; Загайнов Александр Сергеевич – аспирант кафедры.

© ОСИПОК Н.В., ЧЕРНЫХ С.Ю., КАЗАКОВА Р.В. – 2013  
УДК: 616.5-002.525

#### ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Надежда Владимировна Осипок<sup>1</sup>, Светлана Юрьевна Черных<sup>2</sup>, Рита Владимировна Казакова<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин; <sup>2</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В статье приведен клинический пример сложного заболевания, причина которого до сих пор не известна – системной красной волчанки (СКВ). Заболевание ведёт к формированию полиорганного поражения и полиорганной недостаточности. Пример показателен с точки зрения своевременной успешной терапии СКВ, что продемонстрировано длительным проспективным наблюдением за больной.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, полиорганная недостаточность, терапия, прогноз.

#### PROBLEMS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N.V. Osipok<sup>1</sup>, S.Y. Chernykh<sup>2</sup>, R.V. Kazakova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Russia)

**Summary.** The paper presents a clinical example of a complex disease, the cause of which is still unknown – systemic lupus erythematosus (SLE). The disease leads to the formation of multiple organ damage and multiple organ failure. The examples is demonstrative in terms of the timely successful treatment of SLE, as demonstrated by a prospective long-term observation of the patient.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, multiple organ failure, treatment, prognosis.

Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органоспецифических аутоантител к различным струк-

турам ядра клеток иммунных комплексов, вызывающий иммуновоспалительный процесс в различных органах и тканях, ведущий к формированию полиорганной недостаточности. Известно, что женщины болеют СКВ гораздо чаще, чем

мужчины. Эта болезнь может вызвать воспаление суставов и мышц, поражение почек, сердца, лёгких, кровеносных сосудов, мозга и кожи.

СКВ – сложное заболевание, причина которого не известна. Вероятно, это не одна причина, а комбинация нескольких факторов: генетических, факторов окружающей среды и, возможно, гормональных. Диагностика волчанки может быть трудной. Чтобы собрать симптомы и точно диагностировать это сложное заболевание, врачам может потребоваться много времени – месяцы или даже годы. Диагностика СКВ строго индивидуальна, нельзя по наличию какого-либо одного признака верифицировать это заболевание. Заболевание протекает с непрогнозируемыми периодами обострения и ремиссии, и только лечение может повлиять на течение болезни и выраженность отдельных симптомов. Социальная значимость СКВ обусловлена в первую очередь высоким уровнем летального исхода, также, зачастую во время течения заболевания имеет место утрата трудоспособности. Выживаемость в настоящее время составляет через 10 лет после постановки диагноза – 80%, через 20 лет – 60%. Есть случаи выживаемости 25-30 лет. Основные причины смерти: люпус-нефрит, нейролюпус, интеркуррентные инфекции.

*Клинический пример. Больная Б. Из анамнеза заболевания выяснено, что больна с 23-х лет, в течение 34-х лет. Имел место рецидивирующий тромбоз вен нижних конечностей, рецидивирующие трофические язвы правой голени, невынашивание беременностей (более 10 на ранних сроках), лихорадка. В 1994 г., в возрасте 41-го года, неполный самопроизвольный аборт с фебрильной лихорадкой. Расценено как постабортный гнойный эндометрит, сепсис, септицемия, выполнена экстирпация матки. По 1998 год, в возрасте 45 лет, лечилась с диагнозом в ревматологическом центре: Васкулит кожи с геморрагическими, язвенно-некротическими изменениями, хроническое рецидивирующее течение, 3 степень активности. В лечении преднизолон 20 мг, метотрексат 40 мг, внутривенно метилпреднизолон. С 1998 года системный васкулит, язвенно-некротический васкулит кожи, острый гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, симптоматическая артериальная гипертензия, ХПН1. В лечении преднизолон 40мг, пульс терапия метилпреднизолоном, в качестве базисной терапии рекомендован циклофосфамид 200 мг внутривенно в последующем динамические нарушения мозгового кровообращения, формирование стойкой артериальной гипертензии, выраженные вегетативно-сосудистые дисциркуляторные кризы. В 2000 г., в возрасте 47 лет, выставлен диагноз СКВ, хроническое течение, капилляриты ладоней, стоп, васкулит с антифосфолипидным синдромом, панцистопения, гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом. В лечении преднизолон с дозы 70 мг/сутки до 30 мг/сутки, с последующим снижением дозы, пульс-терапия циклофосфамидом 600 мг внутривенно, метилпреднизолон 250 мг. При обследовании выявлен гепатит С (обнаружена РНК вируса). Периодически (3 раза в месяц) беспокоят малые эпилептические приступы, сохраняется генерализованный кожный васкулит, ознободобная дрожь в теле, синкопальные состояния. С 2005 г., в возрасте 52 лет, наблюдается высокая активность заболевания, развитие портальной гипертензии, присоеди-*

*туберкулёзном диспансере, проведено противовоспалительное лечение, диагноз туберкулеза не подтвердился. В этом же*

Таблица 2

Даты	Относительная плотность, г/л	Лейкоциты, в п/з	Белок, г/л	Эритроциты, в п/з
12.12.1988	1020	1-2	0,033	-
22.02.1990	1020	1-2	Нет	1
16.02.1994	1020	3-4	0,068	3
24.08.1998	1025	20	0,07	4
18.04.2002	1020	3-4	0,066	1
15.11.2006	1002	1	0,024	-
19.10.2009	1015	20-23	0,928	1-3

*году ишемический инсульт в правой гемисфере. Получала внутривенный иммуноглобулин 20 г, как терапия «отчаяния». Эффект улучшения был кратковременный. Отмечалось прогрессирование печеночной недостаточности (снижение протромбина, общего белка), асцит прогрессировал. В 2009 г. было 8 госпитализаций, без существенной динамики. Данные лабораторных и инструментальных исследований больной представлены в таблицах 1-3.*

Таблица 3

Даты	Сахар крови, моль/л	Креатинин, мкмоль/л	Асат, ед./л	Алат, ед./л	Мочевина, ммоль/л
12.12.1988	3,8	134	33,7	30,0	4,1
22.02.1990	4,4	128	31,9	34,1	8,9
16.02.1994	4,2	181	38,0	32,0	10,1
24.08.1998	3,9	200	39,0	30,3	9,2
18.04.2002	4,8	117	32,3	35,9	6,9
16.11.2006	4,2	176	39,6	29,7	12,9
19.10.2009	4,0	132	40,0	36,0	16,9

*В декабре 2009 г. вновь госпитализирована, при поступлении больную беспокоили одышка при малейшей физической нагрузке, сухость во рту, боли и рези при мочеиспускании, снижение памяти, повышенная утомляемость, общая слабость. Констатировано присоединение двусторонней пневмонии, ухудшение состояния и больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, получала антибиотикотерапию карбенепемами. На протяжении всего периода наблюдения больной проводилось всестороннее лабораторно-инструментальное обследование. 13.01.2010 г. по поводу больной был проведён расширенный консилиум специалистов. К обсуждению больной привлекались специалисты смежных направлений: терапевт, невролог, оториноларинголог, уролог, анестезиологи-реаниматологи. Состояние больной прогрессивно ухудшалось, несмотря на проводимую патогенетическую и симптоматическую терапию. В 2010 г. развился гепаторенальный синдром, и больная умерла с основным диагнозом: СКВ, хроническое течение, активность 2, генерализованный кожный васкулит, тяжёлая волчаночная энцефалопатия с неоднократным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, множественными арахноидальными кистами с сопутствующим глиозом в височно-теменной области головного мозга слева, внутренняя, наружная гидроцефалия, люпус-нефрит с выраженным мочевым синдромом. Антифосфолипидный синдром: сетчатое ливедо, множественные выкидыши в анамнезе, рецидивирующие тромбозы вен нижних конечностей, переходящие нарушения мозгового кровообращения, гематологический синдром: тромбоцитопения, анемия, LE-клетки, антитела к ДНК. Сопутствующий диагноз: субкомпенсированный цирроз печени, ассоциируемый с вирусом С, портальная гипертензия: асцит, жёлчнокаменная болезнь. Первичная подагра, хроническое течение, тофусная форма, множественные тофусы в области стоп, локтевых суставов, с частыми суставными атаками, гиперурикемия, подагрическая нефропатия по типу интерстициального нефрита с артериальной гипертензией, стадия 3, риск 4. ХПН 2. Осложнения: хронический пиелонефрит, стадия обострения (апостематозный нефрит?). Острая почечная недостаточность. Двусторонняя полисегментарная пневмония от 13.01.2010 г. Отек легких, отек головного мозга. На патологоанатомическом вскрытии совпадение диагноза.*

*В данном случае имеет место прогрессирующее поли-*

Показатели общего анализа крови

Даты	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/час
12.12.1988	104	5,1	175	63
22.02.1990	98	7,0	187	46
16.02.1994	113	5,9	178	70
24.08.1998	87	5,3	240	71
18.04.2002	100	5,5	172	25
15.11.2006	108	6,0	116	40
22.10.2009	96	8,1	103	51

*нение тофусной хронической подагры с подагрической нефропатией, появился асцит. Плохо стала поддаваться лечению. Добавлены мочегонные, произведена инфузия внутривенным иммуноглобулином. В 2009 г., в возрасте 56 лет, лихорадка, кашель, одышка. На рентгенограмме выявлена двусторонняя пневмония (верхнедолевая), проконсультирована в противо-*

органное поражение на фоне двух системных заболеваний: СКВ с антифосфолипидным синдромом и вирусного гепатита С, перешедшего в цирроз печени, что привело к развитию тяжелого хронического поражения нервной системы, ХПН, печеночно-клеточной недостаточности, гепаторенального синдрома, гематологическим нарушениям, ДВС-синдрому, двусторонней полисегментарной пневмонии. Можно констатировать, что, учитывая дебют заболевания в 23-летнем возрасте и достаточно активное лечение в условиях специ-

ализированной ревматологической клиники, больная прожила 28 лет, много превышающий срок жизни больных еще в 70-80 годы прошлого века. Пример показателен с точки зрения своевременной успешной терапии СКВ, проспективным наблюдением за больным и формирующейся в этой связи неплохой продолжительности жизни. Это можно считать показателем прогресса современных терапевтических стратегий в ревматологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцева Л.В., Шаднева С.И., Костроченко Л.М., Калягин А.Н. Возможности применения ритуксимаба при аутоиммунной тромбоцитопении на фоне системной красной волчанки // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 99. №8. – С.158-160.
2. Злобина Т.И. Особенности ведения беременных с системной красной волчанкой: Методические рекомендации для врачей / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск, 2008. – 20 с.
3. Иванова М.М. Системная красная волчанка // Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 1994. – С.231-301.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. – С.141-168.
5. Клиническая ревматология: руководство для практи-

ческих врачей / Под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2001. – С.208-223.

6. Насонова В.А. Системная красная волчанка. – М.: Медицина, 1972. – 230 с.

7. Тупицына Г.В., Осипок Н.В., Казанцева Н.Ю. Применение синхронной программной терапии в лечении системных заболеваний соединительной ткани // Современные проблемы ревматологии. – 2002. – №1. – С.59-60.

8. Склянова М.В., Калягин А.Н. Сложности ранней диагностики и лечения ревматических заболеваний // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – №5. Часть 2. – С.160-165.

9. Файзулина Д.Л., Шпрах В.В., Калягин А.Н. Особенности цереброваскулярной патологии при системной красной волчанке // Современная ревматология. – 2012. – №2. – С.24-31.

**Информация об авторах:** Осипок Надежда Владимировна – ассистент кафедры, к.м.н.; Казакова Рита Владимировна – ассистент кафедры; Черных Светлана Юрьевна – врач-ревматолог, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, кафедра пропедевтики внутренних болезней, тел. (3952) 22-99-33.

© ЭНХЖАРГАЛ Я., АЛТАЙСАЙХАН Х., АНГАР Д., ЦЭРЭНДАГВА Д., ДАВААЛХАМ Д. – 2013  
УДК: 615.023

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБУЧАЮЩИХ ПРОГРАММ САМОКОНТРОЛЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА В МОНГОЛИИ

Я. Энхжаргал<sup>1</sup>, Х. Алтайсайхан<sup>1</sup>, Д. Ангар<sup>2</sup>, Д. Цэрэндагва<sup>1</sup>, Д. Даваалхам<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Монгольский Государственный Университет, <sup>2</sup>Медицинское Представительство Компании Ново Нордиск А/С, Улан-Батор, Монголия)

**Резюме.** Изучены некоторые антропометрические показатели, уровень артериального давления, характеристики углеводного обмена (уровень гликемии и содержание гликированного гемоглобина) у 150 больных (65 мужчин и 85 женщин, средний возраст 49,4±8,9 лет) с впервые выявленным диабетом 2-го типа в момент выявления заболевания, а также через три месяца от начала лечения заболевания. Среди обследованных 81 больной прошел специальное обучение в Школе технологий здравоохранения, Диабет-центре и больницах II уровня Улан-Батора в 2011 году. Оценивались знания больных о своем заболевании, а также владение методами самоконтроля по краткому опроснику «Brief-IPQ». Исследование проведено с согласия Медицинского комитета по этике Министерства здравоохранения Монголии. Каждый участник дал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения «SPSS-16». Через три месяца у больных, прошедших обучение, выявлен менее высокий уровень гликированного гемоглобина HbA1c (10,1±1,4, и 8,5±1,4%, p<0,0001), а также более высокая степень представления о своем заболевании и способах его самоконтроля по данным анкеты «Brief-IPQ».

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, обучение больных, самоконтроль, школы для больных сахарным диабетом, структурированные образовательные программы.

#### EVALUATION OF THE TRAINING PROGRAMS OF SELF-CONTROL FOR THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF THE SECOND TYPE, REVEALED FOR THE FIRST TIME IN MONGOLIA

Ya. Enkhzargal<sup>1</sup>, H. Altaysayhan<sup>1</sup>, D. Angar<sup>2</sup>, D. Tserendagva<sup>1</sup>, D. Davaalham<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Mongolian State University, <sup>2</sup>Medical Representation of Novo Nordisk A / S, Ulan Bator, Mongolia)

**Summary.** Some anthropometric indicators, level of arterial pressure, the characteristic of carbohydrate metabolism (level of a glycemia and content of glyated hemoglobin) in 150 patients (65 men and 85 women, middle age 49,4±8,9 years) with diabetes mellitus of the 2nd type, revealed for the first time as well as in three months after a disease treatment initiation have been studied. Among them 81 patient were trained in School of technologies of health care, Diabetum Center and Hospitals of the II level in Ulan Bator in 2011. Knowledge of patients about their disease, and also knowledge of self-checking methods on a short questionnaire of "Brief-IPQ" were estimated. The research has been conducted with the agreement of Medical Committee on Ethics of Ministry of Health of Mongolia. Each participant gave the written informed consent for participation in research. The statistical analysis was carried out with the use of the software of "SPSS-16". In three months in the patients who were trained, less higher level of glyated hemoglobin HbA1c (10,1±1,42, and 8,5±1,42%, p<0,0001) has been revealed, and also better understanding of the disease and ways of its self-checking according to "Brief-IPQ" questionnaire has also been noted.

**Key words:** type 2 diabetes patients, structured educational programs for the patients.

По данным мировой статистики 2011 года, число больных сахарным диабетом составляет около 366,2 млн. человек, из которых 8,3% в возрасте 20-79 лет. Имеются прогнозы, что число больных этим заболеванием к 2030 году достигнет 551,8 млн. человек, охватив 9,9% взрослого населения мира [1]. Тренинги по приобретению навыков самоконтроля и улучшению знаний людей о диабете являются основой медицинской помощи больным сахарным диабетом [2]. Обучение больных изменяет индивидуальный образ жизни и традиции, дает людям психологическую поддержку, веру в себя, а также знания, навыки и способности, необходимые для улучшения личного и социального здоровья [3]. Эти проблемы широко изучаются во всем мире. Результаты исследований подтверждают значительную роль обучения больных в профилактике осложнений сахарного диабета [4]. По данным проведенного в Монголии в 2010 году эпидемиологического исследования распространенности неинфекционных заболеваний, заболеваемость сахарного диабета составляет 6,5%, а преддиабета – 9,1% [5].

На данный момент в Монголии нет достаточно полных научных исследований по изучению влияния тренингов больных сахарным диабетом на контрольные показатели, характеризующие данное заболевание.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности обучения в Монголии самоконтролю больных с впервые выявленным сахарным диабетом второго типа.

### Материалы и методы

На примере модели одномоментного и когортного исследования нами в 2011-2012 гг. было проведено изучение эффективности обучения среди 150 больных Диабетического Центра и клиникских больниц 1-го и 2-го профиля г.Улан-Батора. В исследование были выбраны больные, у которых сахарный диабет 2-го типа был впервые выявлен в период с мая по август 2011 года и которые находились под контролем врача эндокринолога.

Критериями включения больных в исследование были: указанный период выявления сахарного диабета 2-го типа; возраст от 20 до 64 лет; отсутствие ранее инсулинотерапии; способность к самообслуживанию, наличие постоянного места жительства, способность прийти и пройти контроль, отсутствие психических отклонений; не участие прежде в каком-либо исследовании; согласие ответить на вопросы опросника по сахарному диабету; получение полной информации об исследовании, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения больных из исследования являлись: беременность и наличие лактации; возраст старше 64 лет; наличие инвалидности и отношение к определенным социальным группам населения (военнослужащие, полицейские, студенты, заключенные); наличие заболеваний других органов и систем, и их осложнений (печёночная, почечная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта), наличие тяжелых осложнений сахарного диабета (офтальмопатии, нефропатии, диабетической стопы, инфаркта миокарда).

Методы сбора данных и информации. Уровень знаний, полученных в результате тренинга у больных сахарным диабетом, оценивали с помощью опросника, используемого в мировой практике (состоящего из 24 вопросов), а психологическое состояние изучали с помощью краткого опросника «Brief-IPQ» (Illness Perception Questionnaire) Центра Диабета Джослина (Joslin Diabetes Center). Проводили антропометрические измерения [рост (см), масса тела (кг), окружность талии (см), жировые отложения (%)], измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.). Определяли уровень гликированного гемоглобина – HbA<sub>1c</sub> (%) и содержание глюкозы в периферической крови натощак (ммоль/л).

Все исследования проводили в группе больных, не проходивших тренинга, а также у больных, прошедших тренинг, при первом посещении и при втором посещении (через три месяца).

Для антропометрических измерений использовали ростометр, разрешенный и признанный пригодным к применению Центром Стандарта Измерения. При измерении больного просили стоять ровно в непринужденной позе, не

поднимая плеч, с сомкнутыми стопами. Массу тела, процентное отношение жирового отложения и индекс массы тела определяли с помощью аппарата «Vivente» (Южная Корея). Больных взвешивали и измеряли в легкой одежде (массой до 100 г).

Окружность талии измеряли ленточным сантиметром, сделанным из клеёнчатого материала, который можно было стерилизовать после каждой процедуры. Измерение проводили стоя, больных просили дышать спокойно, измерительную ленту располагали горизонтально между нижним углом лопатки и непосредственно над гребнями подвздошных костей, не натягивая. Если у человека живот был большим и нависающим, то измерение проводили на уровне пупка.

При измерении артериального давления больных опрашивали об употреблении пищи, чая или кофе накануне обследования. Непосредственно перед измерением больных усаживали в спокойное место на 15 мин. Артериальное давление измеряли на правом предплечье с помощью автоматического измерителя давления «OMRON M5», результат определяли по среднему показателю 2-3 измерений.

Определение гликированного гемоглобина – HbA<sub>1c</sub> в плазме крови проводили с помощью автоматического анализатора «Clindia FA-300» (Бельгия) с применением полужидкого диагностикума «Diasys» (Германия). Уровень глюкозы в периферической крови натощак определяли с помощью глюкометра «Accu-Chek Active» (Германия).

Проведение данного исследования разрешено Контрольным комитетом медицинской этики при Министерстве здоровья Монголии. Каждому больному предварительно звонили, давали краткую информацию, а непосредственно перед проведением исследования разъясняли его цель и значение и давали другую информацию об исследовании. У всех участников получали разрешительные, подтверждающие подписи и согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ результатов исследования были проведен с помощью программы «SPSS-16». Результаты представляли в виде относительных величин, средних (M), медиан (Me), стандартных ошибок (SE), доверительных интервалов (SD). Различия относительных показателей оценивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона, а разницу абсолютных показателей определяли с помощью t-теста. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди 150 больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, включенных в исследование, было 65 (43,3%) мужчин и 85 (56,7%) женщин, средний возраст  $49,4 \pm 8,9$  лет. Отягощенную по диабету наследственность (по данным анамнеза) имели 39,3% больных. Значительная часть (76%) больных никогда не курили, подтвердили курение на момент обследования 23,3% больных, прекратили курить перед началом обследования 8,7% больных. Об употреблении алкоголя сообщили 50,6% больных. Обучение прошел 81 больной, из которых обучались в амбулатории 55 (67,9%), 23 (28,3%) – в стационаре, а 3 (3,7%) больных – в семейных клиниках.

Результаты определения основных антропометрических показателей, уровень систолического и диастолического артериального давления, некоторые параметры углеводного обмена (содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови) в группах больных, прошедших обучение и не проходивших обучения, на момент установления (I визит) диагноза сахарного диабета 2-го типа и через три месяца после начала лечебных мероприятий (II визит) представлены в таблице 1.

Результаты исследования показали, что индекс массы тела и окружность талии были выше нормы соответственно у 85,7% и у 84,2% больных. Общее ожирение на 9,5% чаще встречалось у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,001$ ). Показатели артериального давления у мужчин на 9,3% выше, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). Содержание глюкозы в крови значимо не отличались у больных обеих групп на момент диагностики заболевания и через три месяца после начала терапии. В то же время, уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в группе больных, прошедших обучение, оказался значительно ниже через три месяца лечения ( $10,1 \pm 1,42$  и  $8,5 \pm 1,42\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Антропометрические, клинические и лабораторные показатели крови (среднее  $\pm$ SE) больных, прошедших тренинг, и больных, не прошедших тренинг по самоконтролю

Показатели	Группы		p
	Прошедшие обучение	Не прошедшие обучение	
Вес (кг):			
Визит I	81,65 $\pm$ 14,3	75,27 $\pm$ 14,9	0,99
Визит II	81,58 $\pm$ 16,9	82,59 $\pm$ 16,3	< 0,01
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ):			
Визит I	30,84 $\pm$ 5,2	30,39 $\pm$ 12,4	0,771
Визит II	30,44 $\pm$ 5,6	30,44 $\pm$ 6,02	0,976
Жировые отложения тела (%):			
Визит I	31,67 $\pm$ 9,05	29,03 $\pm$ 9,6	0,06
Визит II	35,73 $\pm$ 5,6	34,51 $\pm$ 6,27	< 0,0001
Окружность талии (см):			
Визит I	102,48 $\pm$ 14,46	95,28 $\pm$ 18,7	0,89
Визит II	102,96 $\pm$ 12,4	104,28 $\pm$ 12,6	< 0,001
Систолическое давление (мм рт.ст.):			
Визит I	126,53 $\pm$ 22,8	130,00 $\pm$ 15,0	0,35
Визит II	131,60 $\pm$ 19,72	126,11 $\pm$ 22,2	0,31
Диастолическое давление (мм рт.ст.):			
Визит I	83,06 $\pm$ 14,74	87,18 $\pm$ 13,1	< 0,04
Визит II	90,20 $\pm$ 14,02	84,78 $\pm$ 16,1	0,404
Содержание глюкозы в крови (ммоль/л):			
Визит I	10,12 $\pm$ 4,9	10,00 $\pm$ 4,3	0,34
Визит II	9,06 $\pm$ 3,3	10,21 $\pm$ 8,3	0,88
Уровень HbA <sub>1c</sub> :			
Визит I	10,13 $\pm$ 1,42	9,72 $\pm$ 1,51	0,58
Визит II	8,59 $\pm$ 1,80	9,18 $\pm$ 1,42	< 0,0001

Отношение больных к своему заболеванию оценивали по опроснику «Brief-IPQ». В результате обнаружили статисти-

чески значимые различия в группах обученных и не обученных больных. Это может свидетельствовать о том, что обученные больные приобретают знания о своей болезни и определенные навыки самоконтроля диабета, что совпадает с результатами исследования R. Moss-Morris (1997), L. Frosthalm (2006) [7,8].

По большинству вопросов установлено, что понятия и знания больных о сахарном диабете не имели значимых различий в группах больных, прошедших и не прошедших обучение, на момент диагностики заболевания. Эти же показатели оказались следствием обучения и повышением понимания своего заболевания и приобретением навыков его самоконтроля к моменту второго визита к врачу-эндокринологу. Эти предположения совпадают с результатами исследования E.A. Balas и соавт. (2004) [9].

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены значимые различия некоторых показателей углеводного обмена и оценки своего заболевания у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, прошедших специальное обучение и не прошедших обучения, свидетельствующие о том, что обучение больных способно увеличивать понимание своего заболевания, а также формировать навыки самоконтроля основных показателей его течения. Для более полной оценки эффективности обучения больных с сахарным диабетом требуется продолжение подобного исследования.

*Благодарность: Это исследование было поддержано Health Project Millennium Challenge Account-Mongolia (MCA-M).*

*Acknowledgments: This study has been supported the Health Project Millennium Challenge Account-Mongolia (MCA-M).*

Таблица 2

Результаты опроса по 8 пунктам краткой анкеты восприятия заболевания (Brief-IPQ) в группах больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа, прошедших и не прошедших обучение, по данным I и II визитов (Me $\pm$ SD)

Визит	Визит I		Визит II		Сумма	p
	Прошедшие обучение	Не прошедшие обучения	Прошедшие обучение	Не прошедшие обучения		
Прохождение обучения						
Последствия	5,4 $\pm$ 3,11	5,6 $\pm$ 3,25	5,8 $\pm$ 3,5	5,2 $\pm$ 3,55	5,5 $\pm$ 3,53	0,405
Хронология	5,3 $\pm$ 3,63	5,5 $\pm$ 3,91	6,4 $\pm$ 3,93	5,6 $\pm$ 3,75	6,0 $\pm$ 3,84	0,107
Самоконтроль	5,8 $\pm$ 3,41	5,2 $\pm$ 3,40	7,4 $\pm$ 2,94	6,2 $\pm$ 3,13	6,8 $\pm$ 3,09	0,009
Контроль лечения	5,2 $\pm$ 2,84	5,1 $\pm$ 3,25	6,7 $\pm$ 2,74	5,7 $\pm$ 2,43	6,2 $\pm$ 2,62	0,003
Идентичность	5,9 $\pm$ 3,19	5,1 $\pm$ 3,45	7,1 $\pm$ 3,01	6,3 $\pm$ 2,94	6,7 $\pm$ 3,00	0,020
Интерес	6,7 $\pm$ 3,18	6,1 $\pm$ 3,43	8,0 $\pm$ 2,44	6,1 $\pm$ 2,94	7,0 $\pm$ 2,86	0,018
Эмоциональный ответ	6,4 $\pm$ 3,36	5,7 $\pm$ 3,42	8,1 $\pm$ 2,38	6,4 $\pm$ 2,81	7,2 $\pm$ 2,75	0,003
Понимание	4,4 $\pm$ 3,33	4,8 $\pm$ 3,34	5,7 $\pm$ 3,04	5,0 $\pm$ 3,35	5,3 $\pm$ 3,22	0,022
IPQ	45,0 $\pm$ 16,79	43,2 $\pm$ 18,76	52,6 $\pm$ 13,69	45,7 $\pm$ 14,20	49,0 $\pm$ 14,33	0,022

## ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edition. – Belgium, Brussels: International Diabetes Federation, 2011. – Chapter 2. – P.25-26.
2. Wens J., Vermeire E., Hearnshaw H., et al. Interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes. A sub-analysis of a systematic review of randomized controlled trials // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2008. – Vol. 79. – P.377-388.
3. Snoek F., Visser A. Improving quality of life in diabetes: how effective is education // Patient Education & Counseling. – 2003. – Vol. 51. №1. – P.1-3.
4. Norris S.L., Engelgau M.M., Narayan K.M. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P.561-587.
5. Mongolian STEPS Survey on the Prevalence of

Noncommunicable Disease and Injury Risk Factors – 2009. – Geneva: World Health Organization, 2010. – 151 p.

6. Золзая Х. К вопросам контроля сахарного диабета: Исследовательская работа, представленная на степен Магистра Медицины. – Улан-Батор, 2003.

7. Moss-Morris R. The role of illness cognitions and coping in the aetiology and maintenance of the chronic fatigue syndrome (CFS) // Perceptions of health and illness: current research and applications / Ed. K.J. Petrie, J.A. Weinman. – Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1997. – P.411-439.

8. Frosthalm L., Oernboel E., Christensen K.S., et al. Do illness perceptions predict health outcomes in primary care patients? A 2-year follow-up study // J. Psychosom. Res. – 2007. – Vol. 62. – P.129-138.

9. Balas E.A., Krishna S., Kretschmer R.A., et al. Computerized knowledge management in diabetes care // Medical Care. – 2004. – Vol. 42. №6. – P.610-621.

Информация об авторах: enkh34@yahoo.com, agii28@yahoo.com

**ЛОКАЛЬНАЯ ПЛАСТИКА РЕЦИДИВНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРЫЖИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ  
(ДЛИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

Моисей Борисович Скворцов

(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.** Представлены длительные собственные клинические наблюдения локальной пластики рецидивной послеоперационной грыжи передней брюшной стенки. Оптимальным способом герниопластики является пластика собственными тканями из передней брюшной стенки.

**Ключевые слова:** герниопластика, послеоперационные грыжи, пластика собственными тканями.

**LOCAL PLASTY OF RECURRENT POSTOPERATIVE HERNIAS OF ABDOMINAL WALL  
(LONG-TERM CLINICAL-ANATOMICAL OBSERVATIONS)**

M.B. Skvortsov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The long-term own clinical observations of local plastic surgery of recurrent postoperative abdominal wall hernia are presented. The best way of hernioplasty is a plastic surgery with own tissue from the anterior abdominal wall.

**Key words:** hernia repair, postoperative hernia, plasty with own tissues.

Грыжи передней брюшной стенки являются одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний. Послеоперационные вентральные грыжи (ПОВГ) составляют до 20-26% от всех наружных грыж живота, занимая по частоте второе место после паховых грыж. Эти грыжи возникают на месте лапаротомических разрезов. Причиной их возникновения могут послужить ошибки хирурга в техническом отношении. Часто, однако, причиной служат и конституциональные особенности больного, недостаточно оцененные хирургом, или нарушения врачебных предписаний (преждевременная нагрузка операционного рубца). Число таких грыж велико, и число лапаротомий по поводу этих грыж изо дня в день неуклонно растет [3].

В среднем ПОВГ развиваются у 10-32% оперированных на органах брюшной полости. Для ПОВГ характерно быстрое увеличение размеров, велика частота осложнений. Большинство больных (50-60%) находятся в трудоспособном возрасте и проблема их лечения актуальна в социально-экономическом смысле. Отмечают, что предложено 150-200 способов оперативного лечения ПОВГ [4,5], остается высокой частота рецидивов (14-15%), а повторные операции сопровождаются увеличением размеров грыжи до 20-64% [3,4,5]. У больных с большими и гигантскими вентральными грыжами высока послеоперационная летальность (3-7%). Во многом неудовлетворительные результаты оперативного лечения ПОВГ связаны с неадекватным выбором способа герниопластики [1,4].

Оперативные вмешательства при послеоперационных грыжах имеют ряд иногда сложных особенностей. Стандартной операции при послеоперационных грыжах нет [3]. Аутопластические способы, среди которых наибольшее распространение получила фасциально-апоневротическая пластика, в основном, это способы Мартынова, Напалкова, Сапежко, Мейо, Сабаньева-Монакова (рис. 1, 2, 3) – не всегда являются надежными и достаточно радикальными [5]. Основными причинами неудач аутопластики являются выраженные дистрофические и рубцовые измене-

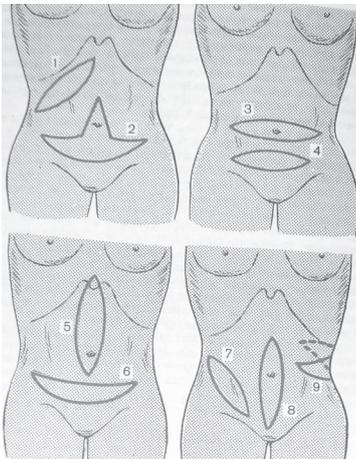


Рис. 1. Варианты доступов при пластике грыж передней брюшной стенки (9 позиций) [5].

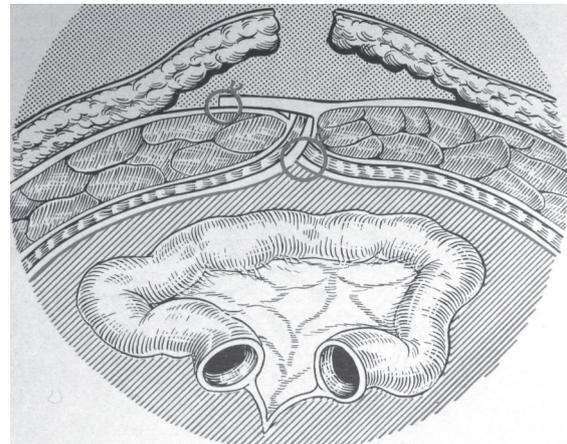


Рис. 2. Схема пластики грыж передней бр. стенки по А.В. Мартынову [цит. по 5].

ния в области грыжевых ворот и близлежащем мышечно-апоневротическом каркасе, прогрессирующая ригидность

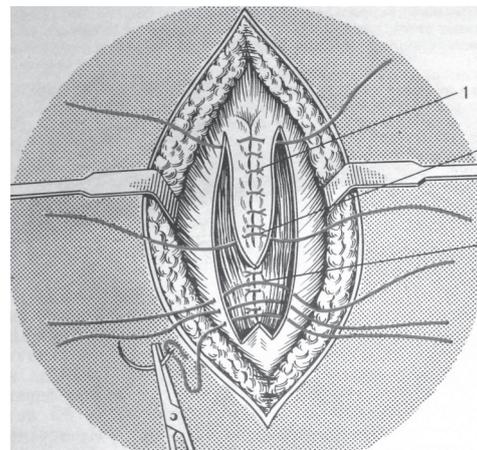


Рис. 3. Схема пластики послеоперационной грыжи передней брюшной стенки по П.Н. Напалкову [5].

брюшной стенки, что снижает прочность швов. Кроме того, следующее за местной пластикой уменьшение объема брюшной полости приводит к повышению внутрибрюшного давления и увеличивает нагрузку на ткани и швы в зоне опера-

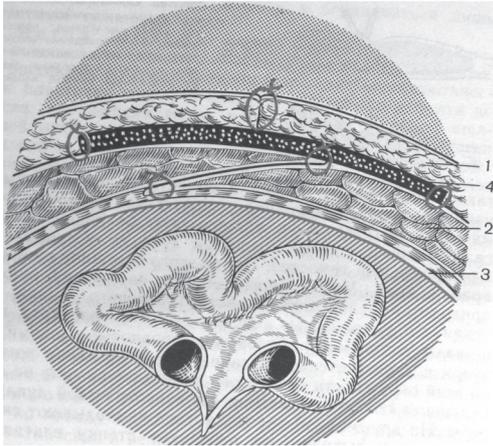


Рис. 4. Вариант аллопластики послеоперационной грыжи передней брюшной стенки с преапоневротическим расположением имплантата [5].

тивного вмешательства [4]. И это также увеличивает риск рецидива. На результаты пластики влияют также размеры ПОВГ. К.Д. Тоскин и В.В. Жебровский предлагают классифицировать ПОВГ по величине и различают грыжи: а) малая; б) средняя; в) обширная; г) гигантская [5].

Ряд авторов указывают, что активное внедрение аутопластики в лечение вентральных грыж позволило значительно уменьшить число рецидивов [1,2,4,5]. Доля аллопластических операций при лечении грыж передней брюшной стенки к концу 2-го тысячелетия в США и Европе составляет 75-85% от общего их числа. В настоящее время наиболее распространены пластическим материалом для протезирования брюшной стенки являются сетчатые полипропиленовые эксплантаты. Однако их широкое использование выявило ряд проблем. Отмечают рецидивы, гнойные свищи послеоперационной раны, невралгию в зоне оперативного вмешательства [2].

Отмечают, что внутрибрюшинное (интраперитонеальное, без укрытия лоскутом брюшины) размещение протеза позволило снизить число рецидивов и осложнений. Но не избавило больных от осложнений и при длительном наблюдении этот показатель может достигать 32% [1,2,3,4,5].

Известно, что имплантаты претерпевают физические изменения – уменьшается их площадь, эластичность и прочность, меняются свойства капсулы вокруг имплантатов [1,2,3,4]. И эти изменения, которые претерпевают разные имплантаты в брюшной стенке, «являются предметом активной дискуссии» [1,2,3,4].

Внутрибрюшинное размещение полипропиленовых протезов без покрытия может приводить к формированию прочных сращений с внутренними органами [1].

Отмечают появление сращений и спайкообразование при использовании разных имплантатов, а размещение в брюшной полости протезов может приводить к массивному спаечному процессу и формированию кишечных свищей. Клинические проявления при использовании имплантатов проявляются дискомфортом в животе и формированием хронического болевого синдрома [1,2].

Изложенное требует поиска наиболее эффективных, физиологичных и надежных методов пластики послеоперационных грыж передней брюшной стенки.

Кафедра госпитальной хирургии ИГМУ располагает более, чем 50 летним опытом лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки. Глубоко этим вопросом занимался доктор мед. наук доцент Б.И. Чуланов, который использовал различные, самые современные по тому времени методики грыжепластики. От некоторых он отказался (пластика по С.П. Шиловцеву, пластика с использованием синтетических имплантатов и, возможно, другие), приняв единственно возможным по тем временам решение – максимально использовать местные ткани. С 1969 г. автор настоящей работы выполняет эти операции у нескольких человек ежегодно, придерживаясь рекомендаций Учителя – максимально использовать собственные ткани больного. Приводим некоторые из наших многочисленных наблюдений.

Наблюдение 1. Н-в С. М., 66 лет. Проживает в пос. 3., Иркутской области. Пенсионер. Явился по приглашению 22.01.2013 г. для осмотра и возможного обследования. Ранее лечился и оперирован в отделении грудной хирургии ИГОКБ с 15.11.1999 по 01.12.1999г. с диагнозом рецидивная послеоперационная обширная грыжа передней брюшной стенки.

История заболевания. В 1981 г. с диагнозом «ножевое ранение живота» оперирован в больнице по месту жительства. После операции появилась грыжа передней брюшной стенки. По поводу этой грыжи оперирован там же – наступил рецидив, оперирован там же повторно. И вновь возник рецидив. В третий раз оперирован в г. Ч. – выполнена пластика грыжи «по П.Н. Напалкову». В 1991 г. – произошла «очередная» травма – автомобильная, с переломами костей голени, с разрывом брыжейки кишки, оперирован в районной больнице – это уже 5-я операция. В шестой раз оперирован в специализированном отделении – повторно по поводу рецидивировавшей послеоперационной грыжи передней брюшной стенки. Вскоре после этой операции вновь наступил рецидив, по поводу которого обратился в наше отделение и был госпитализирован 15.11.1999 г. с диагнозом постоянно рецидивировавшей грыжи передней брюшной стенки. Таким образом, всего с 1986 г. до поступления к нам перенес 6 операций на брюшной стенке и в брюшной полости по поводу травм живота, кишечной непроходимости, рецидивов грыжи брюшной стенки.

При обследовании в ноябре 1999 г. предъявлял жалобы на наличие грыжевого выпячивания на передней брюшной стенке, мешающего жить, выполнять физические нагрузки. Нечеткие боли в эпигастрии, больше справа, боли в области грыжевого выпячивания. Объективно: на передней брюшной стенке пальпаторно и визуально выявлен дефект апоневроза размерами 15x23 см, через него при натуживании выбухают петлеи и пальпируются петли кишечника. Пальпация передней брюшной стенки умеренно болезненна, определяется локальная болезненность в правом подреберье. Положителен симптом кашлевого толчка. Признаков ущемления нет. При ФГС – патологии в пищеводе, желудке и 12-п кишке не найдено. На флюорогастрэнтерограммах выявлено скопление контрастной массы в тонкой кишке, смещенной в левую половину брюшной полости, с задержкой эвакуации. На УЗС живота выявлены камни желчного пузыря. Диагноз: послеоперационная обширная рецидивная грыжа передней брюшной стенки, спаечная болезнь, хронический калькулезный холецистит. 18.11.1999 г. – Операция герниолапаротомия, холецистэктомия, тотальный энтеролизис, герниопластика.

Посд эндотрахеальным наркозом выполнена верхняя срединная лапаротомия с иссечением кожного рубца, рубцов апоневроза и межмышечного апоневротического истонченного рубца в верхней половине белой линии. При этом отмечено наличие выстланной эндотелием (макроскопически) полости между листками апоневроза с серозной жидкостью (вероятно, после пластики по Напалкову), размеры дефекта апоневроза 15x23 см. На уровне пупка – еще один дефект апоневроза диаметром до 5 см. В желчном пузыре – несколько мелких конкрементов диаметром 2-4 мм. Желчный пузырь мобилизован и удален от шейки с раздельной перевязкой d. cysticus et a. cystica. Восстановлена печеночно-дуоденальная связка, частично ушито ложе пузыря. К Винслову отверстию подведен дренаж и выведен через дополнительный разрез в правом подреберье. При осмотре тонкой кишки выявлено тотальное сращение петель ее между собой с образованием плотного конгломерата, оттесненного в левую половину живота вследствие сращения правой половины большого салника с париетальной брюшиной в области правого бокового канала. Сальник мобилизован, измененная его часть отсечена и удалена. С техническими трудностями произведено разделение петель тонкой кишки. Блокада брыжейки кишки раствором новокаина 0,25% – 130 мл. Назонтистальная интубация по И.Р. Житнюку. Гемостаз. По краю грыжевого отверстия выделены медиальные края влагалищ прямых мышц живота и вскрыты продольным разрезом, после чего выделены и раздельно передняя стенка апоневроза прямых мышц и задняя стенка вместе с поперечной фасцией и брюшиной. Раздельно узловыми швами сшиты задняя стенка вместе с поперечной фасцией и брюшиной, затем – передняя стенка апоневроза также узловыми швами. Отмечено, что слои апоневроза несколько истончены. После шивания апоневроза обе прямые мышцы живота интимно сблизилась между слоями ушитого

апоневроза. Шов тканей брюшной стенки над апоневрозом, швы на кожу. Асептические наклейки.

Препарат: Удален желчный пузырь. Он несколько увеличен, стенка истончена, в его просвете – камни. Пузырный проток сужен до полной непроходимости. Иссечены также рубцы апоневроза передней брюшной стенки – все направлено на гистологическое исследование. Диагноз подтвержден.

В послеоперационном периоде был непродолжительный эпизод воздушной эмболии через подключичный катетер. Он бесследно прошел в течение суток в палате интенсивной терапии. Выписан без осложнений 01.12.1999 г.

Был повторно осмотрен в августе 2006 г. Жалоб не предъявлял, рубец на передней брюшной стенке – в удовлетворительном состоянии. Рецидива грыжи не отмечено.

После нашей операции занимался гиревым спортом, штангой, настольным теннисом, волейболом, хоккеем. С 2006 г. занимается выращиванием и «воспитанием» орловских рысаков, выездкой их, сам был наездником. После операции работал председателем спорткомитета района, затем был первым заместителем главы администрации района. В возрасте 64 лет (в 2009 г.) ушел на пенсию. В настоящее время не работает, сам у себя дома выращивает коней, быков, содержит пчел, занимается охотой, рыбалкой.

Повторно явился по приглашению 22.01.2013 г. В настоящее время жалоб не предъявляет. Аппетит сохранен. Питается обычной пищей, стул ежедневный, кал оформлен. Объективно: правильного атлетического телосложения, гипертеник. Активен. Кожа и видимые слизистые не изменены. Подкожно-жировой слой выражен умеренно. Мышечная система выражена хорошо. Грубая клетка правильной формы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот обычной формы, передняя брюшная стенка участвует в акте дыхания, симметрична. При пальпации не напряжена, не болезненна. По средней линии от мечевидного отростка до пупка и чуть ниже него – тонкий линейный послеоперационный рубец. Он подвижен, не болезнен. При глубокой пальпации дефекты на передней брюшной стенке и в области операционного рубца не выявляются. При кашле дефекты брюшной стенки также не выявляются.

22.01.2013 г. в отделении ультразвуковой диагностики произведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: печень в размерах не увеличена (КВР 15,4 см, ТЛД 5,0 см). Контуры печени ровные, эхогенность повышена, структура неоднородная. Сосудистый рисунок: v. portae 1,1 см, холедох 0,6 см, v. cava inferior 1 см, колабирует. Сегментарные желчные протоки не расширены. Очаговые изменения не выявлены. Желчный пузырь не визуализируется, т.к. удален ранее. Поджелудочная железа. Размеры – головка 3,0 см, тело – 1,5 см, хвост – 2,0 см. Эхогенность значительно повышена, структура выражена – неоднородная. Контуры слабоволнистые. Вирсунгов проток не расширен. Очаговые изменения не выявлены. Селезенка:



Рис. 5. Ультрасонограмма передней брюшной стенки Н-ва С.М. от 22.01.2013 г. Видна восстановленная средняя линия, по бокам от нее – восстановленные влагалища прямых мышц живота, в которых контурируются обе прямые мышцы живота. Соотношения близки к нормальным. При УЗИ – осмотре на большом протяжении дефектов по средней линии не выявлено.

размеры – 8,5 x 3,0 см, площадь N (N – до 55 см<sup>2</sup>), структура однородная, очаговые изменения не выражены. V. lienalis не расширена.

Почки: расположение (от купола диафрагмы стоя – норма до 5 см), справа – норма, слева – норма. Размеры: правая – 12,0x6 см, левая 11,6x5,7 см. Подвижность физиологическая, зависит от фазы дыхания. Форма обычная, контуры волнистые. Дифференцировка на слои сохранена. Паренхима толщиной 1,4 см, эхогенность обычная. ЧЛК: не дилатирован, разрыхлен, неоднороден с бестеневыми гиперэхогенными включениями. С обеих сторон, большие слева в проекции ЧЛК – анэхогенные образования максимально слева до 2,0 см, аналогичные подкапсульно до 2 см слева. С обеих сторон микролиты до 0,6-0,7 см. Очаговые изменения не выявлены. Область надпочечников внешне не изменена. Лимфоузлы не визуализируются. Свободная жидкость и ее локальные скопления в брюшной полости: не выявлены. Дополнительно: при локации брюшной стенки, в зоне послеоперационного рубца дефектов апоневроза не выявлено (рис. 5). Заключение: выраженные диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, микронекролитиаз, кисты почек с обеих сторон.

Цель демонстрации приведенного, одного из многих наших наблюдений:

1. Показать возможность радикального излечения неоднократно рецидивирующей обширной послеоперационной грыжи передней брюшной стенки путем пластики грыжевых ворот локальными тканями.

2. Послойное «анатомичное» сшивание апоневротических тканей позволяет получить хорошее срастание тканей передней брюшной стенки и на много лет устранить грыжу передней брюшной стенки.

При пластике послеоперационной грыжи у одного из наших больных создать достаточный запас (объем) местных тканей для пластики по субъективным обстоятельствам не удалось, и ему был вшит синтетический протез поверх шитого слоя апоневроза. Этого больного мы наблюдаем по настоящее время. Приводим наше наблюдение.

Наблюдение 2. К-н Н. П., 65 лет., житель села О. Иркутского р-на, поступил 20.03.2006 г. с жалобами на наличие большой грыжи передней брюшной стенки, мешающей жить и работать. Через грыжевое отверстие постоянно выпадают петли кишечника, что приводит к появлению неприятных ощущений и боли, мешает выполнять домашнюю работу, работать на приусадебном участке. В июне 2003 г. перенес операцию по поводу укорочения пищевода, недостаточности кардии, осложненных синдромом регургитации и тяжелым, длительно не поддающимся лечению рефлюкс-эзофагитом. Выполнена эзофагофундопликация, осложнившаяся кровотечением из подкапсульного разрыва селезенки, спленэктомия. Послеоперационный период осложнился панкреатитом, перитонитом, вторичным пищеводно-медиастинальным свищом. Больной перенес несколько санационных лапаротомий, после чего поправился, при этом образовалась большая послеоперационная грыжа. При осмотре выявлен дефект апоневроза передней брюшной стенки размерами 25x25 см. После обследования и подготовки к операции ему установлен диагноз: Обширная послеоперационная грыжа передней брюшной стенки. И 28.03.2006 г. выполнена Операция герниолапаротомия, тотальный энтеролизис, назоинтестинальная интубация, аппендэктомия, пластика передней брюшной стенки комбинированным способом.

Под эндотрахеальной анестезией с добавлением спинномозговой анестезии, произведена верхняя срединная лапаротомия с частичным иссечением старого операционного рубца и грыжевого мешка. обнажены грыжевые ворота, размер дефекта брюшной стенки – округлой формы 25x30 см. Полное сращение петель тонкой кишки между собой, с париетальной брюшиной и с сальником. Произведен тотальный энтеролизис. При мобилизации подвздошной кишки из сращений выделен червеобразный отросток. Типичная аппендэктомия. Назоинтестинальная интубация. Выделены края влагалищ прямых мышц живота, диастаз между ними достигает 25-30 см. Сформировать материал для пластического закрытия грыжевых ворот не удается из-за сильного натяжения. Вскрыты оба влагалища прямых мышц по их медиальным краям, отсепарована кожа с подкожной клетчаткой в обе стороны от краев грыжевого отверстия по 10 см на всю длину дефекта. Начато сшивание апоневроза задних стенок

влагалищ прямых мышц вместе с поперечной фасцией и брюшиной. Они сшиты с большими техническими трудностями вследствие сильного натяжения. Попытка наложить второй ряд швов на апоневроз передних стенок рассеченных влагалищ прямых мышц живота не удается из-за очень большого диастаза и натяжения швов – швы постоянно прорезаются. В связи с этим решено укрепить шитую заднюю стенку апоневроза вшиванием сеточки полихлорвинила по краю дефекта апоневроза влагалищ прямых мышц над шитыми тканями наподобие того, как показано на рис. 4. Сеточка фиксирована непрерывным швом по краю дефекта апоневроза, прикрыв обнаженные прямые мышцы живота и шитую заднюю стенку влагалищ с брюшиной. Тщательный гемостаз. С обеих сторон от фиксированной сеточки установлены трубчатые дренажи. Швы на кожу. Асептическая наклеяка. Препарат: Удалены кожа передней брюшной стенки с брюшной грыжевым воротом. Неизменный червеобразный отросток. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 14-е сутки после операции.

Больной ежегодно в течение 6 лет постоянно находится под нашим наблюдением и ежегодно осматривается оперировавшим его хирургом. Живет у себя дома, к врачам практически не обращается, чувствует себя удовлетворительно. Сам себя полностью обеспечивает. Занимается домашним хозяйством – ежегодно выполняет посадки овощей, убирает урожай, ухаживает за домашним скотом. При осмотре передняя брюшная стенка правильной формы, участвует в акте дыхания, операционный рубец – линейный, подвижный, не болезнен. При пальпации патологические образования не определяются, при кашле дефекты в брюшной стенке не выявляются. Тем не менее, постоянно отмечает появление болей в передней брюшной стенке при нагрузке на брюшную пресс, для облегчения болей постоянно носит бандаж – боли уменьшаются, но не исчезают даже в покое. Постоянные боли в передней брюшной стенке следует объяснить наличием инородного тела, ограничивающего подвижность как при дыхательных движениях, так и при нагрузке. Результат последней операции расценивает как удовлетворительный. И, тем не менее, выраженный болевой синдром в области передней брюшной стенки – в зоне расположения имплантата – существенно снижает качество жизни больного. Этим в худшую сторону он отличается от пластики собственными тканями, как это было у многих наших больных и у нашего больного в наблюдениях I и 3.

Мы имеем небольшое количество наблюдений за больными, которым ранее хирургами производилось ушивание грыжи с использованием разных имплантатов. Приводим одно из них.

Наблюдение 3. Ч-в П. В., 45 л. Поступил 06.09.2004 г. Житель города А. Иркутской области. Предъявляет жалобы на постоянную изжогу, заброс пищи в пищевод из желудка и кислого содержимого в рот, усиливающийся при положении внаклон кпереди и в горизонтальном положении, особенно, по ночам во время сна. Болен с 2000 г. В 2002 г. – в одном из крупных лечебных учреждений произведена операция – эзофагофундопликация по Ниссену (согласно справке). Через год выполнена операция по поводу послеоперационной вентральной грыжи в том же учреждении с вшиванием сетчатого имплантата в зону грыжевого дефекта. Вскоре после этой операции грыжа вновь рецидивировала. При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Телосложение правильное, упитанность средняя. При осмотре живота выявлен расплывшийся послеоперационный рубец, выбухание кпереди неоформленного содержимого брюшной полости, положительный симптом кашлевого толчка. Размеры дефекта апоневроза пальпаторно составляют 13х23 см.

При рентгенологическом исследовании: кардия на 2 см выше диафрагмы, в положении Тренделенбурга смещается вверх на 8 см, она постоянно зияет, определяется высокий рефлюкс в пищевод, тени ранее созданной фундопликационной манжетки нет, что расценено как грыжа пищеводного отверстия диафрагмы I ст., недостаточность кардии. Выявлены также признаки рефлюкс-эзофагита, хронический гастродуоденит.

08.09.2004 г. выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Местная анестезия лидокаином. Гастроскопия проведена на 100 см. Слизистая пищевода бледно-розовая, гладкая, блестящая. Складки продольные, перистальтика сохранена.

Зубчатая линия – на расстоянии 37 см от резцов, размыта, признаки гиперемии и умеренной отечности выше и ниже нее. В пищевод инвагинирует слизистая желудка. Кардия зияет, не перистальтирует и не смыкается. Слизистая желудка розовая, бархатистая, складки до 0,5 см, расправляются, перистальтика поверхностная, медленная, признаки атонии. Привратник зияет, диаметр его до 5-6 мм, он не перистальтирует. Выражен умеренный дуоденогастральный рефлюкс. Слизистая двенадцатиперстной кишки без особенностей. Заключение: Короткий пищевод. Недостаточность кардии. Признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с явлениями инвагинации слизистой желудка в пищевод. Хронический рефлюкс-эзофагит. Признаки дисфункции привратника. Эффект соскальзывания «манжетки». Выставлен диагноз: Рецидив рефлюкс-эзофагита после ранее выполненной фундоэзофагопластики, эффект соскальзывания манжетки. Рецидивная послеоперационная обширная грыжа передней брюшной стенки.

15.09.2004 г. выполнена операция релапаротомия, иссечение герниопластического имплантата, повторная эзофагофундопликация, коррекция ДЕУ, постоянное ушивание брюшной стенки. Под эндотрахеальной анестезией произведена верхняя срединная лапаротомия с иссечением кожного рубца, иссечение герниопластического синтетического имплантата, вшитый в переднюю брюшную стенку при предыдущей операции, иссечены элементы грыжевого мешка. Отмечено – расположенный в подкожной клетчатке синтетический имплантат инкапсулирован, размеры 8х15 см, не ровный, с краями разошедшегося апоневроза не связан, диастаз между краями последнего шире ширины имплантата. Вместе с последним иссечен плотный, свернувшийся, утолщенный, сращенный с краями грыжевых ворот большой сальник. Размеры грыжевых ворот 10х22 см. При удалении большого сальника вследствие частичного иссечения желудочно-ободочной связки была вскрыта сальниковая сумка по размеру нижней половины желудка. Ранее установленный в брюшной стенке имплантат иссечен. Край грыжевого отверстия высвобождены из сращений. Далее найдено: стенка дна желудка фиксирована швами к брюшине передней брюшной стенки. Проксимальный отдел желудка и пищевод замурованы в области краев пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД), возможно, фиксированы швами к ножкам диафрагмы и краям ПОД. С техническими трудностями пищевод выделен и мобилизован в средостении, затем он и проксимальный отдел желудка в области дна высечены из окружающих ножек диафрагмы. Пересечены сращения между печенью и большой кривизной желудка (возможно, соскользнувшая «манжетка») и рубцы, сдавливавшие переднюю стенку желудка в антральном отделе. Дуоденоюнальный угол деформирован сращениями – он выделен из сращений. Осмотрен привратник – он ригиден, сужен – произведена пальцевая пилородилатация. Стенка дна желудка мобилизована спереди, затем сзади путем рассечения желудочно-поджелудочной связки и сращений. Стенка дна желудка проведена позади пищевода и фиксирована к его задней стенке тремя рядами вертикальных швов, затем к левой и передней стенкам пищевода фиксирована передняя стенка дна желудка 4 рядами вертикальных швов в 3-4 этажа с образованием неполной манжетки, оставив свободной 5-7 мм стенки пищевода по типу Тоурет. Очищены края влагалищ прямых мышц передней брюшной стенки и продольно рассечены по медиальному краю. Произведено сшивание задних



Рис. 6. Б-ой Ч-в П.В. Операция – 15.09.2004 г. Удаленный имплантат из металлической сетки. Внутренняя поверхность. С имплантатом по всей поверхности сращен большой сальник.

стенок владалищ вместе с поперечной фасцией и брюшиной, затем узловыми швами сшиты передние стенки владалищ прямых мышц живота. Дренажные трубки – в межапоневротическое пространство и в подкожный канал по Редону, асептическая наклейка.

Препарат. Удален плотный утолщенный увеличенный в размерах и деформированный большой сальник. Удалена



Рис. 7. Б-ой Ч-в П.В. Операция – 15.09.04 г. Удален инкапсулированный имплантат. Наружная поверхность. Через дефект капсулы видна черная металлическая сетка.

имплантированная в переднюю брюшную стенку сетка, возможно, металлическая. Она покрыта местами рубцовой, местами – жировой тканью, но прорастания по всей ее поверхности сетки нет (рис. 6, 7). По краям сетки видны лигатуры, которыми она, вероятно, была фиксирована прежде к тканям передней брюшной стенки.

Мы видим, что шивание металлического сетчатого имплантата привело к деформации, утолщению сальника и возникновению оментита. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 16-е сутки – 01.10.2004 г.

Ч-в П.В. – осмотрен 12.02.2013 г. Явился по приглашению. Жалоб нет. Изжоги нет. Дисфагии нет. В весе не теряет. Осмотрен живот: по средней линии – линейный рубец. Он ровный, подвижный, дефектов в апоневрозе по линии шва нет, симптом кашлевого толчка отрицательный, признаков рецидива грыжи нет. При рентгеновском исследовании пищевода и желудка от 12.02.2013 г.: акт глотания не нарушен, Верхние отделы пищевода свободно проходимы, не изменены. Дистальный отдел пищевода на уровне фундопликационной манжетки сужен до 0,6 см на протяжении 3 см. Проходимость здесь не нарушена, опорожняется полностью. Проксимальный отдел желудка расположен выше диафрагмы кзади от пищевода, растянут воздухом, округлой формы, в виде песочных часов. В положении Тренделенбурга степень дислокации желудка в заднее средостение практически не меняется. Выявляется свободный заброс бариевой взвеси в

наддиафрагмальный отдел желудка с быстрым последующим его опорожнением. Заброса контраста из желудка в нижнюю треть пищевода на протяжении осмотра не выявлен. Поддиафрагмальные отделы желудка не растянуты, натощак пустые. Перистальтика средней глубины. Привратник раскрывается сразу, хорошо проходит. Луковица двенадцатиперстной кишки сама двенадцатиперстная кишка не изменены. Начальная эвакуация из желудка не нарушена.

Таким образом, у больного с рецидивом рефлюкс-эзофагита после неудачной антирефлюксной операции, осложнившейся еще и рецидивом грыжи передней брюшной стенки после пластики ее металлической сеткой, удалось не только выполнить повторную антирефлюксную операцию с хорошим функциональным результатом, но и после удаления отгнившей сетки произвести пластику рецидива грыжи за счет локальных тканей брюшной стенки по принятой методике.

Приведенные нами наблюдения свидетельствуют о возможности успешного выполнения герниопластики рецидивных обширных послеоперационных вентральных грыж за счет анатомического использования местных тканей. При недостатке местных тканей возможно дополнительно к пластике применять имплантаты, но это чревато возникновением дискомфорта в послеоперационном периоде. Следует также отметить и опасность отторжения имплантата от окружающих тканей брюшной стенки с появлением рецидива грыжи. Избавление от нее возможно применением «анатомичной» пластики местными тканями. Эффект «натяжения» при этом у наших больных отсутствует, поэтому называть таким термином защищаемый способ считаем нецелесообразным.

Таким образом, при рецидивных послеоперационных грыжах передней брюшной стенки по краю грыжевых ворот сохраняются естественные мышечно-апоневротические структуры передней брюшной стенки – владалища прямых мышц живота и сами прямые мышцы. После иссечения грыжевого мешка имеется техническая возможность выделить по периметру грыжевых ворот владалища прямых мышц, расслоить их и при умеренном натяжении послонношить выделенные ткани – заднюю стенку апоневроза вместе с брюшиной, сблизить прямые мышцы живота и сшить переднюю стенку владалищ прямых мышц живота. Авторы данной методики в доступной нам литературе мы выявить не смогли. Это позволяет излечить больного и избавиться его от рецидива грыжи в течение 9-13 лет. Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что показания к использованию различных имплантатов при пластике даже обширных послеоперационных вентральных грыж должны быть очень строгими как с позиции хирургической техники, так и с позиции последствий их применения и качества жизни больных после операции. Оптимальным способом герниопластики является пластика собственными тканями из передней брюшной стенки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Егиев В.Н., Лядов В.К., Богомазова С.Ю. Сравнительная оценка материалов для внутрибрюшинной пластики вентральных грыж: экспериментальное исследование // Хирургия. – 2010. – №10. – С.36-41.
2. Егиев В.Н., Шурыгин С.Н., Чижов Д.В. Результаты применения методики Лихтенштейна при лечении паховых грыж // Хирургия. – 2012. – №10. – С.30-34.
3. Оперативная хирургия / Под ред. И. Литмана. –

Будапешт: Изд-во Акад. Наук Венгрии (Akademiai KJADO), 1985. – С.363-364.

4. Седов В.М., Тарбаев С.Д., Гостевской А.А., Горелов А.С. Эффективность герниопластики с использованием полипропиленового сетчатого имплантата в лечении послеоперационных вентральных грыж // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164. №3. – С.85-87.

5. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи брюшной стенки. – М.: Медицина, 1990. – 270 с.

**Информация об авторе:** Скворцов Моисей Борисович – д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

© ОРЛОВ П.Э., КОЗЛОВА Н.М. – 2013  
УДК: 616.367-003.4

#### БОЛЕЗНЬ КАРОЛИ

Павел Эдуардович Орлов, Наталия Михайловна Козлова  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

**Резюме.** В статье представлены обзор литературы, собственный клинический случай, современные методы ле-

чения и диагностики болезни Кароли.

**Ключевые слова:** болезнь Кароли, синдром Кароли, кистозное расширение желчных протоков, внутрипеченочный литиаз.

## CAROLI'S DISEASE

P.E. Orlov, N.M. Kozlova  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** In this article we presented literature review, our clinical case and contemporary methods of diagnosis and treatment of Caroli's disease.

**Key words:** Caroli's disease, Caroli's syndrome, intrahepatic lithiasis.

Болезнь Кароли (БК) – это редкое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу (мутация гена PKHD1 [19]) и характеризующееся наличием врожденных сегментарных мешотчатых расширений внутрипеченочных желчных протоков без других гистологических изменений в печени. Пенетрантность гена, определяющего развитие болезни, так же как и экспрессивность признаков заболеваний, относительно низка. Поражаются левый и правый печеночные протоки, некоторые из их афферентных ветвей; в процесс могут вовлекаться протоки доли, сегмента печени или все внутрипеченочные желчные протоки (ВПЖП). Иногда встречаются сочетания кистозного расширения ВПЖП с протяженными структурами общего желчного протока и стеноза или облитерации ствола воротной вены. Описано сочетание БК с поликистозным поражением почек [11]. Мешкообразная дилатация протоков является предрасполагающим фактором застоя желчи, внутрипротокового холелитиаза и обуславливает повторные атаки холангита, нередко осложняющегося абсцессом и септициемией.

По данным Longmire и Tompkins, это заболевание было хорошо известно уже в начале XX века. Англичане Vachell и Stevens описали его в 1906 г., но тогда на это не было обращено внимания. Возможно, причина такой слабой реакции на открытие этого заболевания была в заглавии статьи, которая называлась «Случай внутри печеночного камня». Jacques Caroli с коллегами в 1954 г. опубликовал две статьи, в которых описал кистозное расширение внутрипеченочных протоков, включая клинические и патоморфологические аспекты. Caroli достаточно точно описал различие между этим заболеванием и поликистозом печени и доказал, что синдром относится к V типу кистозного расширения желчных протоков по классификации кист желчных протоков, предложенной Тодани (Todani), и типу F по классификации, предложенной Мияно (Miyno) [7]. С тех пор это заболевание называют БК, и именно под этим названием оно встречается в международной медицинской литературе. В настоящее время, помимо БК, выделяется синдром Кароли (сочетание врожденного расширения ВПЖП с перипортальным фиброзом).

Распространенность заболевания – 1 случай на 1 млн человек. Болезнь Кароли чаще встречается в Европе, Средней Азии, Китае, Японии (более 30% сообщений об этой болезни сделаны японскими авторами [23]) у мужчин в возрасте около 30 лет [13].

БК – врожденное заболевание неизвестной этиологии. Это заболевание в ряде случаев диагностируется у плода уже в III триместре беременности на этапе развития протоковой пластины.

Отсутствие мышечного слоя и коллагеновых волокон (из-за дефекта синтеза коллагена IV типа) в стенке желчных протоков, фиброз печени и перидуктальная эозинофильная инфильтрация являются основой для стаза желчи, развития рецидивного холангита, механической желтухи, холангиолитиаза, а в дальнейшем абсцессов печени. Заболевание носит прогрессирующий характер и приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии, амилоидоза, обструкции внепеченочных желчных протоков. Частыми осложнениями являются абсцессы печени. Известно, что на фоне кистозных изменений внутрипеченочных протоков в 2-51% [7] наблюдений развивается рак желчных протоков (холангиокарцинома).

Выделяют две основные формы БК. Первая (истинная) форма характеризуется дилатацией только крупных внутрипеченочных желчных протоков (имеются сообщения о пора-

жении только одной доли печени, чаще левой). Вторая форма (обычно известна как синдром Кароли) связана с поражением мелких желчных протоков, что сопровождается врожденным фиброзом печени и портальной гипертензией, при этом внутрипеченочные желчные протоки расширены минимально и располагаются вдоль портальных трактов. Считают, что подобная картина обусловлена пороком развития желчных протоков всех уровней, в том числе мелких междольковых протоков. При второй форме формирование камней и холангита происходит на поздних стадиях болезни.

Основными жалобами больных с БК являются спастические боли в правом подреберье, иногда иррадиирующие в спину, лихорадка с ознобом, желтухой, снижением аппетита и похуданием. В случае незначительного расширения ВПЖП заболевание длительное время может протекать латентно. В период обострения отмечается кожный зуд, болезненность и незначительное увеличение печени, повышение уровня сывороточного билирубина, аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. У больных с локализацией кист в одной доле печени желтуха развивается нечасто, ее появление связано с выходом мелких конкрементов из кист в ОЖП. Камни ВПЖП встречаются в 34,1%, в желчном пузыре и внепеченочных ЖП в 21% наблюдений. В 7% случаев выявляется аденокарцинома печени [12]. Доказано, что у некоторых больных болезнь Кароли может трансформироваться в холангиокарциному.

Установлено, что наиболее информативными методами диагностики этого заболевания является УЗИ, КТ и чрескожная холангиография [9]. При ультразвуковом исследовании печени обнаруживаются множественные уплотнения. Гистологически портальные тракты расширены из-за интенсивного разрастания фиброзной ткани. Паренхима не изменена, но рядом с портальными трактами могут наблюдаться участки фиброзной ткани с мелкими желчными протоками. При контрастировании на фоне расширенных ВПЖП выявляются ветви *v. portae* (симптом «центрального пятна») [7]. Диагноз БК обычно устанавливают до операции. Если до операции диагноз не установлен, его можно установить во время операции, если выполняется холангиография. В этих случаях интраоперационную холангиографию нужно выполнять с помощью пункции общего печеночного протока, вводя рентгеноконтрастное вещество под определенным давлением и в количестве, достаточном для контрастирования расширенных внутрипеченочных протоков. Для гарантии прохождения рентгеноконтрастного вещества проксимально во внутрипеченочные протоки необходимо пережать общий печеночный проток дистальнее места пункции. При БК холангиография выявляет характерные кистозные расширения, соединяющиеся между собой протоками нормального или уменьшенного калибра. С различной частотой при интраоперационной холангиографии могут выявляться конкременты внутри кистозных расширений.

Лечение БК зависит от локализации и распространенности патологического процесса. Первый приступ обычно удаётся купировать антибактериальной, дезинтоксикационной и спазмолитической (мебеверин) терапией. Однако заболевание протекает циклично, и со временем приступы становятся тяжелее. Поэтому предпочтительнее хирургическое лечение. У больных с локализацией патологического процесса в одной доле печени операцией выбора является резекция правой или левой доли печени. Удаление пораженной доли печени приводит к полному излечению заболевания. Тем не менее, лечение больных с диффузной формой БК очень сложно. В некоторых случаях таким больным накладывают

анастомоз общего печеночного протока с петлей тощей кишки, мобилизованной по Ру. После операции может отмечаться облегчение некоторых из симптомов БК: нормализуется температура тела, уменьшаются или исчезают боль, желтуха, холангит и т.д. Однако последние наблюдения свидетельствуют о том, что в большинстве случаев это улучшение лишь частичное и временное. В случае, когда БК сопутствует кистозное расширение общего желчного протока, одновременно должны выполняться резекция кистозного расширения общего желчного протока и гепатикоеностомия. Также как метод лечения БК может быть рассмотрена трансплантация печени [1].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение:

*Больная М., 27 лет* поступила в гастроэнтерологическое отделение Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы с жалобами на чувство тяжести, периодические боли в правом подреберье; недомогание, слабость; подъем температуры тела до 37,5°C; носовые и десневые кровотечения.

*Объективно:* рост 160 см, масса тела 60 кг. ИМТ=23 кг/м<sup>2</sup>. Состояние удовлетворительное. Температура 36,9°C. Сознание ясное. Кожные покровы обычной влажности, обычной окраски; склеры субиктеричны. Осанка правильная. Походка обычная. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, при пальпации – однородная, безболезненная. Система органов дыхания: без особенностей. Сердечно-сосудистая система: при аускультации: тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 109 в минуту; АД = 135/80 мм рт.ст. Система органов пищеварения: Язык влажный, обложен белым налетом. Форма живота обычная, в акте дыхания участвует равномерно, послеоперационный рубец в правом подреберье, грыж нет. Печень увеличена, и выходит из-под края реберной дуги на 4 см по правой срединноключичной линии, плотная, болезненная при пальпации. Селезенка пальпируется, безболезненна. Толстая кишка при пальпации безболезненна. Признаков асцитита нет. Система органов мочеиспускания: диурез в норме. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

*Из анамнеза:* Считает себя больной с 1987 г., когда в возрасте 2 лет было впервые отмечено повышение температуры тела и, при обследовании, отмечено увеличение печени и селезенки (со слов матери). Лечилась в Слюдянской ЦРБ с диагнозом хронический гепатит. В 1995 г. после проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости была выявлена многокамерная киста печени, обследовалась в инфекционной больнице: маркеры вирусных гепатитов, антитела к эхинококку были отрицательными. В 1995 г. прооперирована в Иркутской Ивано-Матренинской детской больнице: было произведено удаление кисты правой доли печени. В 1997 году в Детской клинической больнице г. Иркутска установлен диагноз цирроз печени, тогда же впервые было выявлено расширение вен пищевода 2 ст. Принимала эссенциале форте Н с 2 лет по 2 капсулы ежедневно по 8 месяцев в год, с 3 лет принимает урсодезоксихолевую кислоту по 2 капсулы вечером без перерыва. 25.08.2009 г. заболела ОРЗ, принимала ципрофлоксацин. 04.09.2009 г. возникли боли в спине, подъем температуры тела, проходила лечение в отделении портальной гипертензии Иркутской области «Знак Почета» областной клинической больницы.

*Проведено обследование:*

*ФЭГДС:* Варикозное расширение вен пищевода 2 ст.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Волкова Н.В., Шаров Ф.В. Болезнь Кароли // Хирургия. – 1987. – №11. – С.71-75.
2. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. – М.: Видар-М, 2009. – 560 с.
3. Жуков Б.Н., Борисов А.И. Острые хирургические заболевания гепатопанкреатодуоденальной зоны в гериатрии: Автореферат дисс... д-ра мед. наук. – Самара, 2002. – 47 с.
4. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей. – 2-е изд. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
5. Корепанов А.М., Иванов Г.И. Труднодиагностируемый случай болезни Кароли // Клиническая медицина. – 1992. – №2. – С.104-105.
6. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Петрова Н.А., Уржумцева

*Короткий пищевод, недостаточность кардии. Эрозивный геморрагический гастрит, дуоденит.*

*Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: Гепатоспленомегалия. Выраженные изменения в печени. Портальная билиарная внутрипузырная гипертензия. Хронический калькулезный холецистит. Признаки портальной гипертензии. Сформированные порто-кавальные коллатерали с гепатофугальным кровотоком. Гипердинамический тип кровотока по печеночной, селезеночной артериям.*

*Динамическая сцинтиграфия печени: резко выраженные нарушения поглотительной и выделительной функции гепатоцитов.*

*Портальная сцинтиграфия печени: резко выраженные признаки порто-системного шунтирования. Индекс шунтирования – 100%.*

*МСКТ: Печень в размерах не увеличена. В 6 сегменте желчные протоки кистозно расширены с образованием гиподенсивных полей, размером от 2,0 до 4,0 см с четкими, неровными контурами. Внепеченочные протоки не расширены, холедох 0,9 см, желчный пузырь 10,0x4,0 см. Площадь селезенки 65 см<sup>2</sup>.*

*Заключение:* Билиарная гипертензия. Билиарные кисты правой доли печени. Перегиб шейки желчного пузыря. Спленомегалия, микролиты почек.

16.09.2009 г. выполнена ЭРХПГ, на которой была выявлена аномалия развития желчевыводящих путей – кистозное расширение внутрипеченочных протоков в нижних отделах правой доли. Холангиоэктазия. Перегиб желчного пузыря. После ЭРХПГ возникли явления остроого панкреатита (подъем амилазы до 1589 МЕ/л), проводилась противопанкреатическая терапия, выполнялись блокады по Роману – с положительным эффектом: болевой синдром купирован, амилаза крови нормализовалась.

*В общем анализе крови:* Эритроциты – 3,8x10<sup>12</sup>/л; Hb – 99 г/л; СОЭ – 19 мм/ч. Лейкоциты – 3,8x10<sup>9</sup>/л: палочкоядерные – 17%, сегментоядерные – 48%, эозинофилы – 3%, базофилы – 0%, моноциты – 14%, лимфоциты – 18%. Тромбоциты – 69x10<sup>9</sup>/л.

*В общем анализе мочи:* Цвет – соломенно-желтый; моча прозрачная; реакция – кислая; белка нет; лейкоцитов: 1-2-1 в поле зрения; эритроцитов нет; Эпителиальные клетки: в единичном количестве; слизь +.

*В биохимическом анализе крови:* Глюкоза – 4,4 ммоль/л, Билирубин общ – 39; прямой – 6,85 мкмоль/л, непрямого – не обнаружен. Общ. белок 73 г/л. АЛТ – 43, АСТ – 77, амилаза – 72, щелочная фосфатаза – 321, гамма-глутамил транс-пептидаза – 71 МЕ/л. Анти-HAV-IgM, анти-HAV-IgG, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HBs, HBe, анти-HBc, анти-HBe, анти-HCV, анти-HDV IgM отрицательны. Анти-HBs свयेи 2000 мМЕ/мл, то есть положительный.

*Заключительный диагноз:* Болезнь Кароли. Врожденные кисты внутрипеченочных желчных протоков, 5 тип по Тодани. Вторичный билиарный цирроз печени, класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. Спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 2 стадии. Синдром гиперспленизма. Хронический калькулезный холецистит в фазе обострения. Хронические эрозии желудка с локализацией в антральном отделе, не ассоциированные с *H. pylori*.

Был проведен консилиум с участием врачей-гастроэнтерологов и врачей-терапевтов, на котором было решено направить больную в ГУ РНЦХ РАМН имени академика Б.В. Петрова для проведения трансплантации печени.

Г.А. Эндоскопические технологии в лечении заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. №1. – С.9-18.

7. Котовский А.Е., Дюжева Т.Г., Глебов К.Г., Петрова Н.А. Эндоскопическое транспиллярное стентирование желчных протоков при болезни Кароли // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. №4. – С.105-109.

8. Котовский А.Е., Петрова Н.А., Глебов К.Г., Бекбауов С.А. Атлас рентгеноэндоскопических диагностических и лечебных вмешательств при заболеваниях желчных протоков и поджелудочной железы. – М.: Роса, 2012. – 168 с.

9. Курбанов К.М., Даминова Н.М. Выбор методов лечения болезни Кароли // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14. №4. – С.39-42.

10. Ничитайло М.Е., Галочка И.П. Диагностика и лече-

ние кистозной трансформации желчных протоков. – Киев: Маком, 2008. – 302 с.

11. Паномаев А.А., Федосеев А.В. Редкие хирургические заболевания печени и желчных протоков. – М.: МДК, 1999. – 447 с.

12. Погромов А.П., Попова А.М., Маркова В.М., Стрелюхов А.А. К вопросу о трудности диагностики болезни Кароли // Клиническая медицина. – 1999. – №8. – С.47-49.

13. Ananthakrishnan A.N., Saeian K. Caroli's disease: identification and treatment strategy // Current Gastroenterology Reports. – 2007. – Vol. 9. №2. – P.151-155.

14. Adam A., Dixon A.K. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology. – Churchill livingstone, 2008. – 1936 p.

15. Bockhorn M., Malago M., Lang H. The role of surgery in Caroli's disease // Journal of the American College of Surgeons. – 2006. – Vol. 202. №6. – P.928-932.

16. Feldman M., Freedman L.S., Brandt L.J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. – Elsevier, 2010. – 2899 p.

17. Medrano-Caviedes R., Artigas V., Sancho F.J., et al. Curative partial hepatectomy in adult Caroli's disease // Cirugia Espanola. – 2007. – Vol. 81. №4. – P.218-221.

18. Mumoli N., Cei M. Caroli disease // Mayo Clinic Proceedings. – 2007. – Vol. 82. №2. – P.208.

19. R.Kliegman, Stanton B., Behrman R., et al. Nelson Textbook of Pediatrics. – Elsevier, 2011. – 2680 p.

20. Tbtasaki Y., Uemoto S., Inomato Y. Living donor liver transplantation for Caroli's disease with intrahepatic adenocarcinoma // Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. – 2001. – Vol. 8. №3. – P.284-286.

21. Toprak O., Uzum A., Cirit M. Oral-facial-digital syndrome type 1, Caroli's disease and cystic renal disease // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – Vol. 21. №6. – P.1705-1709.

22. Kumar V. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. – Elsevier, 2010. – 1464 p.

23. Yasoshima M. Matrix proteins of basement membrane of intrahepatic bile ducts are degraded in congenital hepatic fibrosis and Caroli's disease // The Journal of pathology. – 2009. – Vol. 217. №3. – P.442-451.

**Информация об авторах:** Козлова Наталия Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: natkova@ya.ru; Орлов Павел Эдуардович – студент V курса лечебного факультета, e-mail: fakeheal@mail.ru.

© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н., ЧЕРНЫХ С.Ю., ГОРЯЕВ Ю.А., АНТИПОВА О.В., КАЗАНЦЕВА Н.Ю., БОЛЬШЕДВОРСКАЯ О.А. – 2013  
УДК: 616.712-006:616-833

### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ МИОЗИТ

Андрей Сергеевич Анкудинов<sup>1</sup>, Алексей Николаевич Калягин<sup>1,2</sup>, Светлана Юрьевна Черных<sup>2</sup>, Юрий Аркадьевич Горяев<sup>1</sup>, Ольга Валентиновна Антипова<sup>2</sup>, Наталья Юрьевна Казанцева<sup>1</sup>, Ольга Александровна Большедворская<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин; <sup>2</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, ревматологический центр, зав. – О.В. Антипова; <sup>3</sup>Областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Паранеопластические синдромы в ряде случаев могут предшествовать диагностике опухоли, а в ряде случаев – следовать за нею. Первая ситуация требует от врача высокой настороженности в плане вероятности развития опухолевого процесса. Воспалительные миопатии (дермато- и полимиозит) являются одними из наиболее часто связанных с опухолями ревматологических синдромов. В статье представлены клинико-эпидемиологические особенности паранеопластических миопатий, алгоритм обследования больного, а также клиническое наблюдение.

**Ключевые слова:** паранеопластический миозит, онконастороженность, диагностика опухоли.

### PARANEOPLASTIC MYOSITIS

A.S. Ankudinov<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, S.Y. Chernykh<sup>2</sup>, Y.A. Goryaev<sup>1</sup>, O.V. Antipova<sup>2</sup>, N.Y. Kazantseva<sup>1</sup>, O.A. Bolshedvorsky<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsky State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1, Russia)

**Summary.** Paraneoplastic syndromes, in some cases, may precede the diagnosis of the tumor, and in some cases – to follow her. The first situation requires a doctor of high vigilance in terms of the likelihood of developing cancer. Inflammatory myopathies (dermatomyositis and polymyositis) are some of the most commonly associated with tumors of rheumatic syndromes. The article presents the clinical and epidemiological features of paraneoplastic myopathies, the algorithm examination of the patient, and clinical observation.

**Key words:** paraneoplastic myositis, onkonastorozhennost, diagnosis of the tumor.

Злокачественные опухоли могут протекать под маской паранеопластических синдромов [9]. Данные литературы по указанной тематике свидетельствует о том, что у 15,0-63,0% больных злокачественными опухолями обнаруживаются те или иные паранеопластические проявления, из которых около 70,0% приходится на кожные поражения. Наиболее часто паранеопластические дерматозы встречаются у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями молочной железы (44,8%), органов репродуктивной системы (37,8%) и щитовидной железы (27,3%); у мужчин при опухолях бронхо-легочной системы (34,5%) и желудочно-кишечного тракта (26,1%) [10].

Под термином паранеопластический синдром подразумеваются клинико-лабораторные проявления, обусловленные неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем, продукцией эктопической опухолью био-

логически активных веществ и не связанные непосредственно с локальным ростом первичной или метастатической опухоли [6].

Нередким паранеопластическим синдромом могут быть и паранеопластические воспалительные миопатии в сочетании с кожным синдромом (паранеопластический миозит).

Воспалительные миопатии представляют собой группу хронических диффузных заболеваний поперечнополосатой мускулатуры, основным проявлением которых выступает мышечная слабость [1]. Варианты воспалительных миопатий являются полимиозит (изолированное поражение мускулатуры) и дерматомиозит (поражение мускулатуры в сочетании с кожным синдромом).

Первые описания дерматомиозита и полимиозита принадлежат немецким клиницистам в период между 1886 и 1891 г. Термин «полимиозит» предложен Е. Wagner в 1886

году, а в 1891 г. – Н. Unverricht обратил внимание на сочетание кожного и мышечного поражения и использовал термин «дерматомиозит». Около 2/3 описаний XIX века соответствуют полимиозиту, оставшиеся – дерматомиозиту. В 1916 г. Kankeleit и Sters описана ассоциация дерматомиозита со злокачественными опухолями, однако причинная взаимосвязь предположена только в 1935 г. [2]. Диагностика дермато- и полимиозита в настоящее время осуществляется по критериям К. Tanimoto и соавт. (1995) (табл. 1).

Диагностические критерии дермато-/полимиозита

<p>1. Поражение кожи: – гелиотропная сыпь (пурпурно-красные эритематозные высыпания на верхних веках); – признак Готрона (пурпурно-красная, шелушащаяся, атрофическая эритема или пятна на разгибательной поверхности кистей над суставами); – эритема на разгибательной поверхности конечностей над локтевыми и коленными суставами.</p> <p>2. Проксимальная мышечная слабость (верхние и нижние конечности и туловище).</p> <p>3. Повышение уровня креатинфосфокиназы и/или альдолазы в сыворотке.</p> <p>4. Боли в мышцах при пальпации или миалгии.</p> <p>5. Миогенные изменения при электромиографии (короткие полифазные потенциалы моторных единиц со спонтанными потенциалами фибрилляции).</p> <p>6. Обнаружение антител Jo-1 (антитела к гистадил тРНК-синтетазе).</p> <p>7. Недеструктивный артрит или артралгии.</p> <p>8. Признаки системного воспаления (лихорадка выше 37°C, повышение концентрации СРБ или увеличение СОЭ более 20 мм/ч по Вестергрену).</p> <p>9. Морфологические изменения, соответствующие воспалительному поражению мышц (воспалительные инфильтраты в скелетных мышцах с дегенерацией или некрозом мышечных фибрилл, активный фагоцитоз или признаки активной регенерации).</p> <p><b>Диагностическое правило:</b> диагноз дерматомиозита (чувствительность 94,1%, специфичность 90,3%) устанавливают при наличии, по крайней мере, одного типа поражения кожи и не менее четырех других признаков (пункты 2-9). Диагноз полимиозита (чувствительность 98,9%, специфичность 95,2%) устанавливают при наличии не менее четырех признаков (пункты 2-9).</p>
---

Наиболее часто воспалительные миопатии дебютируют недомоганием, общей слабостью, миалгиями, преходящим симметричным поражением суставов, поражением кожи. Затем, в течение нескольких недель (месяцев), постепенно нарастает слабость проксимальных групп мышц. У детей и лиц молодого возраста может наблюдаться более острое начало, часто сочетающееся с выраженными конституциональными проявлениями (лихорадка, похудание и др.) [1].

Ведущим клиническим признаком заболевания является поражение мышц, выражающееся симметричной слабостью проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей и мышц шеи, ведущей к затруднению при подъеме с низкого стула, посадке в транспорт, при умывании и причислении; больной не может оторвать голову от подушки. Наблюдаются изменение походки и эпизоды неожиданных падений. Может развиваться отёк мышц. Характерно поражение мышц глотки, гортани и верхней трети пищевода (дисфония, дисфагия). Амиотрофии развиваются только у больных, длительно страдающих поли- или дерматомиозитом [1].

Поражение кожи при дерматомиозите часто предшествует развитию мышечной слабости. Характерным признаком является эритематозная («гелиотропная» – от названия цветка гелиотропуса) сыпь, локализуемая на верхних веках, скулах, в зоне «декольте» и «шали», над локтевыми, коленными, пястнофаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами – эритема/папулы Готтрона, эритема волосистой части головы. Также наблюдаются шелушение и трещины на коже ладоней («рука механика»), околоногтевая эритема, фотодерматит, кожный зуд. Могут наблюдаться такие формы сосудистой патологии, как инфаркты околоногтевого ложа, петехии и сетчатое ливедо [1].

Артриты/артралгии наблюдаются достаточно редко и быстро купируются при назначении глюкокортикоидов (ГК). Развитие артритов, артралгий наблюдается редко. Хронический деформирующий артрит с подвывихами суставов кистей наблюдается редко и не сопровождается эрозивными изменениями (синдром Жаку) [1].

В общем анализе крови изменения носят неспецифический характер: в ряде случаев отмечают увеличение СОЭ (преимущественно при развитии системных проявлений) [1].

Наиболее важный биохимический маркер повреждения скелетной мускулатуры – креатинфосфокиназа (КФК), увеличение активности которой при поли- и дерматомиозите обладает более высокой чувствительностью и специфично-

стью по сравнению с другими лабораторными показателями. Увеличение активности КФК в сыворотке крови коррелирует с клинической активностью мышечного поражения и в ряде случаев может быть нормальной у больных с классическим поли- и дерматомиозитом, несмотря на тяжелое повреждение мышц, по данным морфологического исследования. Кроме того, нормальную активность КФК можно наблюдать у больных с тяжелой мышечной атрофией в поздних стадиях воспалительной миопатии и при опухолевом миозите. Возможно увеличение активности МВ-фракции КФК в отсутствие некроза миокарда. У большинства происходит увеличение уровня миоглобина, а так же активности альдолазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ. Активность ферментов сыворотки крови желательнее определять до проведения игольчатой ЭМГ, поскольку возможно неспецифическое увеличение их концентрации вследствие механического повреждения скелетной мышцы [1].

Таблица 1

КФК в отсутствие некроза миокарда. У большинства происходит увеличение уровня миоглобина, а так же активности альдолазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ. Активность ферментов сыворотки крови желательнее определять до проведения игольчатой ЭМГ, поскольку возможно неспецифическое увеличение их концентрации вследствие механического повреждения скелетной мышцы [1].

АНФ выявляют у 50-90% больных, однако это не имеет диагностического значения из-за низкой специфичности. При наличии очень высоких титров вероятен «перекрестный» синдром с другими системными заболеваниями соединительной ткани.

Электромиографическое исследование игольчатыми электродами (и-ЭМГ) проводится с целью подтверждения первично-мышечного поражения, определения степени активности воспалительного процесса и некроза мышечных волокон.

Поведение и-ЭМГ необходимо и в динамике, для оценки эффективности проводимой терапии. Согласно классическим диагностическим критериям, в мышечном биоиптате выявляются: некроз и атрофия мышечных волокон, выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, умеренная регенерация мышечных волокон, потеря поперечнополосатой исчерченности [1].

Капилляроскопическая картина представлена деструкцией и дезорганизацией капилляров, уменьшением их числа, увеличением размера; неангиогенезом, а также формированием так называемых «кустовидных» капилляров [1].

Рентгенологическое исследование легких или рентгеновская компьютерная томография с высоким разрешением способствует выявлению патологических изменений легочной ткани, от базального пневмосклероза до острого фиброзирующего альвеолита [4].

МРТ позволяет провести раннюю диагностику заболевания благодаря выявлению отека мышечной ткани даже до клинических проявлений поражения мышц, особенно в случае дерматомиозита, когда поражение кожных покровов уже очевидно. Отек мышечной ткани является индикатором активности болезни [1].

Несмотря на характерную клиническую картину болезни, её диагностика, особенно в начале, представляет большие затруднения. Постановке диагноза дермато- и полимиозита, как правило, предшествуют ошибочные диагнозы, причем при кожной симптоматике преобладают «дерматологические», а при мышечной – «неврологические» диагнозы. Наиболее типичными среди них является дерматит, аллергический отек, рожистое воспаление, нейродермит, эртродермия, инфекционный миозит, полиневрит, полиомиелитсевдодульбарный синдром, *meastenia gravis* и др. Нередко встречаются ошибочные диагнозы – СКВ, системный васкулит и др. Важно не только установить диагноз воспалительной миопатии, но и определить его клиническую форму, провести дифференциальную диагностику первичного (идиопатического) и вторичного (опухолевого) дермато- или полимиозита, дифференцировать и исключить другие состояния, сопровождающиеся распространенным поражением скелетных мышц [3].

Отличительными признаками паранеопластического варианта воспалительной миопатии называют:

1) возраст старше 50 лет;

2) выраженный кожный синдром, который может быть представлен язвенно-некротическим васкулитом, полностью или частично резистентным к терапии;

3) высокий уровень СОЭ;

4) лабораторные показатели (КФК, ЛДГ) повышены умеренно или в норме;

5) отсутствие антител класса Jo-1;

6) отсутствие поражения лёгких.

Основу лечения воспалительных миопатий составляют глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики, при паранеопластическом варианте очень важна терапия опухолевого заболевания.

При наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (позднее назначение ГК-терапии, тяжелая мышечная слабость, наличие дисфагии), при невозможности назначения адекватной дозы ГК из-за побочных эффектов или при недостаточной эффективности ГК применяются препараты «второго» ряда: метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид («препарат выбора» при интерстициальном легочном фиброзе), циклоспорин А, мофетила микофенолат [1,7,8].

В последние годы для лечения ИВМ все чаще применяются ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), в частности инфликсимаб. Появились данные об успешном применении при аутоиммунных заболеваниях препаратов, блокирующих пролиферацию В-клеток, одним из которых является ритуксимаб. Имеются отдельные сообщения об его эффективности при ДМ [1].

Реабилитационные мероприятия проводятся в зависимости от стадии заболевания. В острую фазу показаны пассивные упражнения, в стадию выздоровления – изометрические, а затем изотонические упражнения и, наконец, в хронической стадии – анаэробные упражнения [1].

Прогноз. Внедрение в клиническую практику ГК существенно увеличило выживаемость больных ПМ/ДМ, которая составляет 90% через 5 лет после постановки диагноза, за исключением больных онкомиозитом. Факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным прогнозом при ПМ/ДМ, являются пожилой возраст, поздно поставленный диагноз, неадекватная терапия ГК в начале болезни, тяжелое течение миозита, антисинтетазный синдром [1].

Приводим собственное клиническое наблюдение:

Б.Л.Л.1935 г.р.77 лет, находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении Клинической больницы №1 г. Иркутск с 09.11.2012 по 16.11.2012 г. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную усталость, мышечную слабость, боли в мышцах верхнего и нижнего пояса



Рис. 1. Эритематозные высыпания на коже спины у больной.

распространенные высыпания на коже нижних конечностей, живота, в области ягодиц. Отек нижних конечностей, лица. Из анамнеза: 10 сентября 2012 года без видимой причины появился параорбитальный отек, мелкоклеточная сыпь в области лица, груди, спины, верхних и нижних конечностях, далее нарастающая слабость, боли в мышцах верхнего и нижнего пояса. Больная обратилась к дерматологу по месту жительства, был выставлен диа-



Рис. 2. Эритема лица и параорбитальной зоны (симптом очков).

гноз: Токсико-аллергический дерматит. Далее при появлении болей в мышцах взята анализ КФК (по результату уровень 2,733 МЕ/л). В связи с этим была направлена в ревматологическое отделение МАУЗ КБ №1. Объективно при осмотре (фото 1,2,3): Мелкоточечные высыпания на верхних и нижних конечностях, лице, животе, груди, спине. Параорбитальный отек. Симптом Готтрона в области проксимальных межфаланговых суставов кистей рук. Лабораторно: СОЭ 12 мм/час, СРБ 4.45 мг/дл, АТ к ДНК 8,2 МЕ/л, антиМСV 10,9 Ед/мл, КФК 375 МЕ/л, Антиядерные АТ-скрининг – отрицательный результат. При проведении ФГДС был выявлен инфильтративно-язвенный Сr выходного отдела желудка. Смешанный гастродуоденит (поверхностный+атрофический). Был выставлен диагноз: Вторичный дерматомиозит, на фоне инфильтративно-язвенного Сr выходного отдела желудка. В качестве базисной терапии был назначен преднизолон в дозе 60 мг/сутки и была направлена в Иркутский Областной Онкологический Диспансер, где была проведено оперативное лечение (удаление 2/3 желудка, сальника). Отменены гормоны, на 3-й день после отмены появились распространенные высыпания гиперемизированные, сливающиеся на коже нижних конечностей, живота, ягодичных областей. Отек нижних конечностей, лица. В связи с ухудшением состояния больная была повторно госпитализирована в ревматологическое отделение МАУЗ КБ №1 13.12.2012, где проходила лечение по 26.12.2012 г. При поступлении КФК 322,51 МЕ/л, СОЭ 14 мм/час, ЛДГ 543 МЕ/л, СРБ 17,77 мг/дл В связи с невозможностью перорального приема гормональной терапии, был назначен дипроспан 1,0 в/м 3 раза в день. На фоне проведенного лечения значительно уменьшилось количество кожных высыпаний, регрессировала мышечная слабость. КФК при выписке 11,6 МЕ/л. Больная была выписана из стационара со значительным улучшением состояния.



Рис. 3. Эритематозные высыпания на левом плече.

Таким образом, паранеопластические синдромы часто проявляются одновременным поражением поперечно-полосатой мускулатуры (воспалительной миопатией) и кожных покровов. От врача требуется знание семиотики паранеопластических синдромов, умение провести грамотный диагностический поиск и направить больного для лечения основного заболевания к онкологу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антелава О.А. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-респонсивности // Научно-практическая ревматология. – 2013. – №2. – С.181-185.  
2. Антелава О.А., Соловьев С.К., Хитров А.Н., Насонов

Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии идиопатических воспалительных миопатий. (Обзор литературы) Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №8. – С.627-629.

3. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Место микофенолат мофетила при идиопатических воспалительных миопатиях // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №3. – С.38-41.

4. Бондаренко И.В., Мухин Н.А., Насонов Е.Л. Поражение легких при полимиозите и дерматомиозите. // Интерстициальные заболевания легких: Рук-во для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – С.274-287.
5. Главинская Т.А., Клеменова И.А. Вторичный дерматомиозит Ретроспективный взгляд на современную проблему // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – №5. – С.8-11.
6. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Consilium medicum. – 2003. – Т. 3. №3. – С.12-18.
7. Мазуров В.И. Клиническая ревматология (руководство для врачей). – СПб.: ФОЛИАНТ, 2005. – С.278-301.
8. Мухин Н., Моисеев С., Фомин В., Титкова А. Паранеопластический полимиозит с поражением легких как «маска» рака молочной железы // Врач. – 2007. – №10. – С.40-43.
9. Николаева С.С., Аснер Т.В., Перетинская А.А. Случай дерматомиозита, обусловленного рецидивом гипернефroidного рака // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1994. – Т. 1. №1-2. – С.41-42.
10. Райцева С.С. Паранеопластические изменения кожи: распространенность, клиническое значение, дифферен-

- циальная диагностика: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2003. – 23 с.
11. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Наснова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.502-517.
12. Сайкова Л.А., Алексеева Т.М., Репрынцева С.Н. Паранеопластический полимиозит // Клиническая неврология. – 2009. – №4. – С.46-47.
13. Хитров А.Н. Поражение сердца при дерматомиозите и полимиозите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 24 с.
14. Хассуна С.М. Диагностический алгоритм обследования больных паранеопластическими дерматозами // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2003. – Т. 2. №3. – С.79-87.
15. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №1. – С.63-70.
16. Castro C., Gourley M. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management // Ther Adv Musculoskel Dis. – 2012. – Vol. 4. №2. – P.111-120.

**Информация об авторах:** Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел. (3952) 703722, e-mail: akalagin@mail.ru; Черных Светлана Юрьевна – врач-ревматолог; Горяев Юрий Аркадьевич – профессор кафедры, д.м.н.; Антипова Ольга Валентиновна – заведующая центром; Казанцева Наталья Юрьевна – доцент кафедры, к.м.н.; Большедворская Ольга Александровна – врач-терапевт.

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. – 2013  
УДК: 537.86

### ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ УГЛЕРОДА И ВОДОРОДА КАК ИСТОЧНИКОВ ВНУТРЕННЕГО ФОНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА В 40 – 50-Х ГГ. ПРОШЛОГО СТОЛЕТИЯ (ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

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 медбиофизики, зав. – д.б.н., проф., Е.В. Шевченко; <sup>2</sup>Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, ректор – проф. П.В. Глубочко, кафедра медбиофизики, зав. – проф. В.Ф. Антонов)

**Резюме.** На основе данных зарубежных ученых о динамике атмосферной концентрации радиоактивных изотопов в 50-х гг. XX столетия и их поглощения тканями организма показано, как осуществлялась оценка активности изотопов  $C^{14}$  и  $H^3$  в организме человека американскими учеными.

**Ключевые слова:** радиоактивные изотопы, концентрация радиоактивных изотопов в атмосфере, активность изотопов в тканях организма.

### STUDYING RADIOACTIVE ISOTOPES $C^{14}$ AND $H^3$ AS A SOURCES OF INTERNAL RADIATION OF HUMAN ORGANISM IN THE YEARS 40-50<sup>TH</sup> OF THE XX<sup>TH</sup> CENTURY (HISTORIC ASPECT)

E. V. Shevchenko<sup>1</sup>, A. V. Korzhuev<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia)

**Summary.** The process of activity of radioactive isotopes  $C^{14}$  and  $H^3$  estimation based on analyzing it's atmospheric concentration dynamics and realized by American scientists in 50<sup>th</sup> years of XX<sup>th</sup> century is discussed in the article.

**Key words:** radioactive isotopes, atmospheric concentration of radioactive isotopes, activity of isotopes in human tissues.

В середине прошедшего столетия уже было ясно, что радиоактивные вещества, попадая внутрь человеческого организма с воздухом, водой и пищей, становятся во много раз более мощным источником облучения, чем при внешнем воздействии в тех же количествах. Это, по мнению исследователей, было связано в основном со следующими факторами:

1. имеет место переход от облучения с большого расстояния (с малым телесным углом) к контактному облучению из телесного угла 4π;
2. большинство радиоактивных веществ концентрируется в отдельных органах, а не распределяется равномерно во всех тканях тела (так, например, радий, плутоний и строн-

ций концентрируются в костях, йод – в щитовидной железе, уран и полоний – в почках и т. д.);

3. внутренние органы человека лишены защитного рогового слоя кожи, поэтому при попадании внутрь организма  $\alpha$ -частицы, отличающиеся высокой удельной ионизацией, из безопасных при внешнем облучении переходят в разряд наиболее опасного вида внутреннего облучения;

4. выведение отложившихся в организме радиоактивных веществ, как правило, происходит очень медленно, поэтому, попав в организм, в отдельных случаях они воздействуют на него почти в течение всей человеческой жизни (например, для радия период полувыведения составляет около 30-40 лет.

Было также выявлено, что из трех возможных путей попадания радиоактивных веществ в человеческий организм – через легкие, желудочно-кишечный тракт и через поврежденный кожный покров – наиболее опасным является первый, так как воздух потребляется в гораздо больших количествах (около 15 000 л/сутки), чем, например, вода (около 2 л), и радиоактивные вещества практически полностью усваиваются организмом, тогда как для желудочно-кишечного тракта характерны относительно низкие значения коэффициента ресорбции (от 4 до 10% [18]), выражающего собой отношение количества радиоактивных веществ, поступивших в кровь, к количеству этих же веществ, поступивших в организм человека.

Из этого радиологи сделали выводы о том, что главным источником фонового внутреннего облучения человеческого организма являются радиоактивные вещества в виде аэрозолей, попадающих внутрь с воздухом.

Поскольку естественные радиоактивные вещества расплывены во всей окружающей человека среде и в ничтожно малых количествах содержатся в почвах [2,5,6,28], природных водах [9,33], атмосферном воздухе [18,28], растительных и животных организмах [1,3,4,7,8,10,11], то очевидно, что и ткани человеческого организма содержат радиоактивные излучатели. Этот факт был подтвержден экспериментальным путем, а сведения о содержании радиоактивных веществ в человеческом организме достаточно подробно опубликованы.

Авторы полагают, что к источникам внутреннего фонового облучения человеческого организма следует отнести:

1) относительно короткоживущие естественные радиоактивные изотопы углерода  $C^{14}$  и водорода  $H^3$ , содержащиеся во всех тканях человеческого организма;

2) долгоживущий естественный радиоактивный изотоп калия  $K^{40}$ , содержащийся в мягких тканях (преимущественно в мышцах);

3) радон, торон и их дочерние продукты распада, вдыхаемые с воздухом, отлагающиеся в дыхательных органах;

4) долгоживущий изотоп радия  $Ra^{226}$  и его короткоживущий изотоп  $Ra^{224}$  (ThX), отлагающиеся в костях.

В ряде предыдущих статей авторы приводили данные по истории исследования второго, третьего и четвертого аспектов [16,17] и неохваченным остался лишь первый, которому посвящается данная статья.

Работы по измерению естественной радиоактивности конца 40-х – начала 50-х гг. показали, что помимо членов уранового и ториевого рядов в природе распространены, хотя и в значительно меньших масштабах, короткоживущие радиоактивные изотопы углерода и водорода естественного происхождения. Они непрерывно образуются в результате ядерных реакций, происходящих в атмосфере при прохождении через нее космического излучения.

Кроме того, при взрыве любой ядерной бомбы возникает огромное количество нейтронов, которые, взаимодействуя с азотом воздуха, образуют радиоактивный изотоп углерода  $C^{14}$ ;



$C^{14}$ , являясь чистым  $\beta$ -излучателем, распадается с периодом около 5600 лет, благодаря чему начиная с 1953 г. имеет место статистически достоверное накопление этого радиоактивного изотопа в атмосфере во все более возрастающих количествах. В отличие от атомных и урановых бомб деления, основная радиационная опасность которых связана с концентрированием долгоживущих радиоактивных осколков и, прежде всего,  $Sr^{90}$  в теле человека с образованием в результате этого злокачественных новообразований, чисто водородная (дейтериево-тритиевая) бомба синтеза вызывает генетические повреждения грядущих поколений в резуль-

тате образования мутантных генов под влиянием облучения гонад  $\beta$ -частицами  $C^{14}$  [12-14,35]. Предполагая линейную зависимость генетического эффекта от дозы, и считая, что спонтанная скорость мутаций у человека на 10% обусловлена естественным облучением, О.И. Лейпунский [12] пришел к выводу, что общее число генетических жертв взрыва чисто водородной бомбы мощностью 10 Мт в контингенте  $2,5 \cdot 10^9$  оценивается в 49 000 человек, а от обычного взрыва – 41 000 человек. Общее число заболеваний одним из видов злокачественных новообразований – лейкозом (раком крови) – от чисто водородного взрыва мощностью 10 Мт, по его оценке, составляет 15 000 человек, а от обычного взрыва – 26 000 человек. Таким образом, по размерам вызываемых радиационных поражений населения земного шара чисто водородная (дейтериево-тритиевая) бомба синтеза является не менее опасной, чем обычная бомба деления. В связи с упомянутыми расчетами интересно привести американскую статистику суммарного эквивалента произведенных испытательных ядерных взрывов, согласно которой эта величина 31 декабря 1958 г. составляла 174 Мт [20]. Из всего изложенного следовало, что образование долгоживущих радиоактивных изотопов (и особенно  $C^{14}$ ) в результате уже произведенных ядерных испытаний приведет в будущем к гибели более 1,1 млн. человек.

В 50-е годы было опубликовано несколько исследований абсолютного количества радиоактивного  $C^{14}$  в атмосфере и динамики его применения. В статье В. Брозера и А. Волтона [20] приведены результаты измерений роста концентрации  $C^{14}$  в атмосферном углекислом газе за последние четыре года (1956-1959 гг.). Методика исследования состояла в прямых масс-спектрометрических определениях отношения  $C^{14} / C^{12}$  в пробах атмосферной углекислоты и растительных веществ, усвоивших углерод незадолго до измерений (кольцевые наросты древесины последних лет). Для возможности сравнения результаты были приведены к обычному отношению  $C^{13} / C^{12}$ , благодаря чему были устранены различия, связанные с возможным разбавлением изотопов в процессе лабораторной обработки проб или в ходе фотосинтеза (для растительных образцов). Кроме того, при этой нормировке был введен постоянный член, за счет которого активность  $C^{14}$  древесины XIX столетия (исправленная на возраст этих проб) располагалась вблизи нулевого значения шкалы. Таким образом, конечный результат измерений пробы  $\Delta C^{14}$  представлял собой количество радиоактивного углерода, образованного только в итоге ядерных испытаний, и его можно было найти как разность между активностями измеренной пробы и стандарта естественного содержания  $C^{14}$  (образуемого под воздействием вторичных нейтронов космического излучения), равного  $(16,1 \pm 0,5)$  распад/мин/г  $C^{12}$  [19]. Эти данные свидетельствуют, что общее увеличение долгоживущего радиоактивного изотопа  $C^{14}$  в атмосферной углекислоте составляет на протяжении последних трех лет (1956-1959 гг.) около 5% за год. Полученные данные превышали результаты предшествующих исследований. Так, в 1958 г. де Врайс [36] получил для северного полушария за период 1953-1957 гг. ежегодный прирост на 4,3%, а А. Мюнних и Дж. Фогель [30] отметили увеличение примерно на 3,2% за год для центральной Европы и 2% за год для Южной Америки за период 1954-1957 гг.

В. Брозер и А. Волтон [20] указывают две возможные причины получения заниженных результатов в предшествующих работах. Одна из них связана с разбавлением атмосферной углекислоты мощным выбросом продуктов сгорания ископаемых топлив в крупных промышленных районах. В связи с тем, что в этих веществах  $C^{14}$  естественного происхождения претерпел существенный распад, воздух в крупных городах и их окрестностях содержит  $C^{14}$  меньше, чем в сельских районах (так называемый эффект Суэсса) [34]. Для учета этого В. Брозер и А. Волтон провели исследование образцов, собранных на площадях, удаленных от промышленных районов, и над северной частью Атлантического океана и Средиземным морем. Любопытно отметить, что данные, полученные А. Мюннихом и Дж. Фогелем [30] для растительных проб из промышленных районов Германии и показывающие меньший ежегодный прирост количества  $C^{14}$ , хорошо согласуются с пробами из Нью-Йорка, Рима и Кири (шт. Невада, США).

Второй фактор, обусловивший получение заниженных результатов в предшествующие годы, состоял в том, что не

было принято во внимание влияние почвенной углекислоты. Поскольку растения, произрастающие на высокоурожайных площадях, могут получить значительное количество почвенной  $\text{CO}_2$ , а последняя, вероятно, возникает в результате распада органических веществ, образованных до испытания ядерного оружия, различие между концентрациями  $\text{C}^{14}$  в почвенной и атмосферной углекислоте быстро возрастает с течением времени.

Сравнив свои результаты с данными, опубликованными Т. Рафтером и Дж. Фергюссоном [31] для южного полушария, В. Броэкер и А. Волтон установили, что хотя подавляющая масса испытаний последних лет была проведена в северном полушарии, концентрации  $\text{C}^{14}$  в атмосфере северного и южного полушарий отличаются всего на 36%. Последний результат подтверждал предположение Дж. Фергюссона [23] о большой скорости перемешивания атмосферы двух полушарий (около двух лет). В заключении работы В. Броэкер и А. Волтон [20], рассмотрев возможные схемы смешивания стратосферы и тропосферы двух полушарий, оценили общее количество бомбового радиоактивного  $\text{C}^{14}$ , накопленного к марту 1958 г. (табл. 1). Очень интересно, что полученный ими наиболее вероятный результат хорошо совпадает с теорети-

Таблица 1  
Количество бомбового  $\text{C}^{14}$ , накопленного к марту 1958 г.

Земной резервуар радиоактивного углерода	Число атомов $\text{C}^{14}$ ( $\times 10^{27}$ )		
	минимум	наиболее вероятная величина	максимум
Тропосфера	3,6	3,6	3,6
Биосфера	0,2	0,2	0,2
Океан	0,6	1,0	1,5
Стратосфера	0,7	7,0	22,5
Всего	5,1	11,8	27,8

ческим расчетом В. Либби [29], который в 1958 г., опираясь на выход нейтронов на единицу выделенной энергии, определил, что в итоге проведенных экспериментальных взрывов в атмосферу в форме  $\text{CO}_2$  введено  $10 \cdot 10^{27}$  атомов  $\text{C}^{14}$ .

Как следовало из данных, приведенных в таблице 1, в этом случае главный источник неопределенности составляет оценка количества  $\text{C}^{14}$ , накопленного в атмосфере. В этой связи работу В. Броэкера и А. Волтона [20] удачно дополняло исследование стратосферных концентраций  $\text{C}^{14}$ , выполненное Ф. Хагеманном, Д. Греем, Л. Махта и А. Туркевичем [26]. В обширной статье эти авторы после детального описания методики отбора проб воздуха с различных высот (от 14 до 28,5 км) и измерения их активности при помощи счетчиков внутреннего наполнения приводят экспериментальные данные о количестве бомбового  $\text{C}^{14}$  для четырех диапазонов высот и пяти пунктов наблюдений за период с начала 1958 г. по май 1959 г. Места отбора проб были выбраны с таким расчетом, чтобы охватить большой диапазон широт (от 45° с. ш. в шт. Миннеаполис, США, до 25° ю. ш. в Сан-Пауло, Бразилия) и таким образом получить материал для решения вопроса о скорости смешения атмосферы обоих полушарий. На основе этих измерений авторы утверждают, что в период с 1955 по 1958 гг. количество бомбового  $\text{C}^{14}$  в стратосфере с точностью  $\pm 30\%$  оставалось практически постоянным и составляло в среднем  $7,2 \cdot 10^{27}$  атомов  $\text{C}^{14}$  с колебаниями от  $5,6 \cdot 10^{27}$  до  $8,6 \cdot 10^{27}$  атомов  $\text{C}^{14}$ . Следовательно, эти экспериментальные исследования подтвердили наиболее вероятное количество  $\text{C}^{14}$  в стратосфере, принятое в работе В. Броэкера и А. Волтона [20]. Однако Ф. Хагеманн с соавт. считают, что, поскольку 85% испытаний, проведенных в последние годы,

были выполнены в воздухе, следует увеличить долю  $\text{C}^{14}$  на каждую взорванную мегатонну. На этой основе они пришли к выводу, что общее количество  $\text{C}^{14}$ , образовавшегося на 31 октября 1958 г. в результате взрыва ядерных бомб, составляет  $25 \cdot 10^{27}$  атомов. Если предположить, что этот углерод равномерно распределяется во всей атмосфере, то его суммарная тропосферная концентрация возрастает в 1,75 раза по сравнению с фоновой, существовавшей в период до начала ядерных взрывов. При этом следует особо подчеркнуть, что поступление атмосферного  $\text{C}^{14}$  в океан, на которое ранее возлагались большие надежды с точки зрения относительно быстрого очищения атмосферы, по последним данным, является довольно медленным. В частности, В. Броэкер и А. Волтон [20], базируясь на экспериментальных определениях количества  $\text{C}^{14}$  в поверхностных водах северной и экваториальной Атлантики, сообщили, что только 10% бомбового  $\text{C}^{14}$ , образовавшегося к марту 1958 г., поступило в океан.

В новой работе В. Броэкер, А. Шулерт и Б. Олсон [21] опубликовали результаты первых трех измерений содержания  $\text{C}^{14}$  в тканях человеческого тела (легкие, кровь, дыхательная углекислота), в результате которых было установлено, что концентрация  $\text{C}^{14}$  в тканях человеческого тела отстает от содержания  $\text{C}^{14}$  в атмосфере всего на 1,1-1,8 года.

Из изложенного выше может быть сделан следующий вывод: несмотря на высокую радиационную (с генетической точки зрения) опасность накопления  $\text{C}^{14}$  в биосфере и практически линейный характер роста количества искусственного  $\text{C}^{14}$  за последние годы в результате испытаний образцов ядерного оружия, абсолютный размер природы активности этого изотопа (на 5% за год) настолько мал, что может не приниматься во внимание, и расчет поглощенной дозы фонового облучения должен базироваться на величине естественной активности углерода биологического происхождения.

Приняв для расчетов, что человеческий организм содержит 18 вес. % углерода [22], а средний вес человеческого тела равен 70 кг (это вес так называемого «стандартного» человека, основные параметры которого были рекомендованы Международной комиссией радиационной защиты [32] для расчетов внешнего и внутреннего облучения человеческого организма), Ю.В. Сивинцев в 1960 г. рассчитал величину активности, создаваемой в человеческом теле радиоактивным изотопом углерода  $\text{C}^{14}$ ,  $87 \cdot 10^{-9}$  Кюри [15].

Водород, составляющий, как и углерод, значительную часть человеческого тела (10 вес. %) [22], содержит в себе радиоактивный изотоп трития  $\text{H}^3$  естественного происхождения. По измерениям П. Хертека и В. Фалтингса [27], водород биологического происхождения характеризуется удельной активностью  $26 \cdot 10^{-3}$  распад/мин/г водорода. Отсюда следует, что радиоактивность человеческого тела, обусловленная присутствием в нем трития, составляет  $0,8 \cdot 10^{-10}$  кюри. Тритий характеризуется относительно небольшим периодом полураспада (12,62 года) [24] и является чистым  $\beta$ -излучателем с очень низким значением средней энергии (7 кэВ, что составляет 40% максимальной энергии  $\beta$ -излучения, равной 17,6 кэВ) [33], поэтому его можно было исключить из рассмотрения, так как он дает ничтожно малый вклад в дозу фонового облучения.

Подводя итог серии статей, посвященных в основном зарубежным исследованиям источникам внутреннего фонового облучения человеческого организма [16,17], мы считаем возможным утверждать, что полученные многочисленными авторами данные достаточно полно представили количественный и качественный аспекты исследованной проблемы и последующие ее исследования внесли лишь ряд не слишком значительных уточняющих поправок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.И. Об усвоении радиоактивных элементов растениями // Докл. АН СССР. – 1939. – Т. XIV. № 9.
2. Баранов В.И., Цейтлин С.Г. Содержание радиоактивных элементов в некоторых почвах СССР // Докл. АН СССР. – 1941. – Т. XXX, № 4.
3. Бруновский Б.К., Кунашева К.Г. О содержании радия в некоторых растениях // Докл. АН СССР, серия А. – 1930. – № 20.
4. Бруновский Б.К. Концентрация радия организмами // Тр. Биохимической лаборатории АН СССР. – 1932. – Т. 11.
5. Вернадский В.И. Биохимические очерки. – М.: Изд-

во АН СССР, 1940.

6. Вернадский В.И. Избранные сочинения. Т. I и II. – М.: Изд-во АН СССР, 1954-1955.

7. Вернадский В.И. О концентрации радия живыми организмами // Докл. АН СССР, серия Ц. – 1929. – № 2.

8. Вернадский В.И. О концентрации радия растительными организмами // Докл. АН СССР, серия А. – 1930. – № 20.

9. Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. – М.: Изд-во АН СССР, 1950.

10. Виноградов А.П. Химический элементарный состав организмов и периодическая система Д.И. Менделеева // Тр. биохимической лаборатории АН СССР. – 1935. – Т. 3.

11. Кунашева К.Г. Содержание радия в растениях и животных организмах // Тр. биогеохимической лаборатории АН СССР. – 1944. – Т. 8.
12. Лейтунский О.И. Радиоактивная опасность взрывов чистоводородной бомбы и обычной атомной бомбы // Атомная энергия. – 1957. – Т. 3. №12. – С.530-539.
13. Лейтунский О.И. О радиоактивной опасности непрерывных испытаний атомных бомб // Атомная энергия. 1957. – Т. 4. №1. – С.63-70.
14. Сахаров А.Д. Радиоактивный углерод ядерных взрывов и пороговые биологические эффекты // Атомная энергия. 1958. – Т. 4. №6. – С.576-580.
15. Сивинцев Ю.В. Фоновое облучение человеческого организма. – М.: Атомиздат, 1960. – 125 с.
16. Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Изучение вопроса о содержании радиоактивного изотопа К40 в человеческом организме в 50-е гг. XX столетия: исторический обзор // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 70. №3. – С.97-99.
17. Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Из истории радиоактивной физики: определение дозы фонового облучения костей, содержащих радий (40-50-е гг. прошлого столетия) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 107. №8. – С.118-121.
18. Anderson W., Mayneord W.V., Turner R.C. The radiocontent of the atmosphere // Nature. – 1954. – Vol. 174. №4427. – P.424-426.
19. Anderson E.S., Libby W.F. World-wide distribution of natural radiocarbon // Phys. Rev. – 1951. – Vol. 81. – P.64-69.
20. Broecker W.S., Walton A. Radiocarbon from nuclear tests // Science. – 1959. – Vol. 130. №3371. – P.309-314.
21. Broecker W., Schulert A., Olson E. Bomb carbon-14 in human beings // Science. – 1959. – Vol. 130. №3377. – P.331-332.
22. International recommendation on radiological protection / (VI International Congress of Radiology, Lond., July 1950) // Brit. J. Radiol. – 1951. – Vol. 24. №1. – P.46-53.
23. Fergusson G.J. Reduction of atmospheric radiocarbon concentration by fossil fuel carbon dioxide and the mean life of carbon dioxide in the atmosphere // Proc. Roy. Soc., Lond. – 1958. – Vol. 243A. – P.561-574.
24. Johnes W.M. Half-life of tritium // Phys. Rev. – 1955. – Vol. 100. – P.124-125.
25. Hamilton D.R., Alford W.P., Gross L. Upper limits on the neutrino mass from the tritium beta spectrum // Phys. Rev. – 1953. – Vol. 92. – P.1521-1525.
26. Hagemann F., Gray J., Machta L., Turkevich A. Stratospheric carbon-14, carbon dioxide and tritium // Science. – 1959. – Vol. 130. №3375. – P.542-552.
27. Harteck P., Faltings V. The helium 3 problem of the atmosphere // Nature. – 1950. – Vol. 166. №4235. – P.1109.
28. Hultqvist B. Studies on naturally ionizing radiations // Kingliga svenska vetenskaps Acad. Handl. – 1956. – №3. – P.1-126.
29. Libby W.F. Radioactive fallout // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1958. – Vol. 44. – P.800-820.
30. Munnich K.O., Vogel J.C. Durch Atomexplosionen erzeugter Radiokohlenstoff in der Atmosphäre. Naturwissenschaften // JG 45. – 1968. – Heft 14. – S.327-329.
31. Raefter T.A., Fergusson G.J. Atmospheric radiocarbon as a tracer in geophysical circulation problems // Доклад № 2128 (Новая Зеландия), представленный на Вторую международную конференцию по мирному использованию атомной энергии. Женева, 1958.
32. Recommendation of the International Commission of Radiological Protection (ICRP) // National Bureau of Stand. USA, Handbook 47, 1950.
33. Sievert R.M., Hultqvist B. Variations in natural gamma-radiation in Sweden // Acta radiol. – 1952. – Vol. 37. – P.388-398.
34. Suess H.E. Radiocarbon concentration in modern wood // Science. – 1955. – Vol. 122. №3166. – P.415-417.
35. Totter J.R., Zelle M.P., Hallister H. Hazards to man of carbon-14 // Science. – 1968. – Vol. 128. – P.1490-1495.
36. Vries H., Waterbolk H.T. Groningen radiocarbon dates, III // Science. – 1958. – Vol. 128. №3338. – P.1550-1556.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра медбиофизики, Шевченко Елена Викторовна – заведующая кафедрой, профессор, д.б.н.; Коржуев Андрей Вячеславович – профессор кафедры, д.п.н.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А. – 2013  
УДК: 617-089:61(091)

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Семен Борисович Пинский, Владимир Анатольевич Белобородов  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

**Резюме.** За большой период развития, становления и совершенствования эндокринной хирургии в мире известны многие имена и достижения. В Иркутской области имеется колоссальный опыт в этой области медицины, который накапливался благодаря самоотверженной, кропотливой и настойчивой работе целой плеяды врачей, посвятивших свою деятельность разработке, внедрению и совершенствованию лечебно-диагностических мероприятий для оказания помощи больным эндокринной патологией.

**Ключевые слова:** история, Иркутская область, эндокринная хирургия, Иркутский государственный медицинский университет.

## HISTORY OF DEVELOPMENT AND PROSPECTS OF ENDOCRINE SURGERY IN IRKUTSK REGION

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** Over a long period of development, formation and development endok-rinnoy surgery in the world known to many names and achievements. In the Irkutsk region has vast experience in this field of medicine, which accumulated thanks to the dedicated, diligent and determined work of an entire galaxy of doctors who have dedicated their activities development, implementation and improvement of diagnostic and treatment interventions to help patients endocrine disorders.

**Key words:** history, Irkutsk region, endocrine surgery, Irkutsk State Medical University.

Начало развития эндокринной хирургии в Иркутской области, как и в целом в нашей стране, было связано с широкомасштабным изучением проблемы эндемического зоба и тиреотоксикоза. Прежде всего, это объясняется высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы в

Иркутской области, которая издавна являлась эндемическим зобным очагом.

Первые упоминания о наличии зоба у населения нашей области относятся к 1737 г. и были указаны в работах И.Г. Гмелина, а в последующие годы – в работах Ф. Шперка, Н.И.

Кашина, В.Н. Никитенко и др. На протяжении почти 300 лет этой чрезвычайно актуальной медико-социальной проблеме для Иркутской области было посвящено большое количество научных исследований, которые были выполнены учеными Иркутского медицинского института и практическими врачами различных медицинских специальностей.

Вполне закономерно, что в решении этой проблемы принимали активное участие и плодотворно работали широко известные в то время представители Иркутской хирургической школы (В.С. Левит, Н.А. Синакевич, Б.Ф. Дивногорский, М.И. Шварцман, В.Г. Шипачев и др.), исследования которых были направлены на изучение распространенности эндемического зоба в различных регионах области и особенностей его клинических проявлений, внедрение профилактических мероприятий его возникновения и развития, разработку показаний к выбору того или иного метода лечения, совершенствование существующих и внедрение новых технологий и методик хирургической коррекции этого заболевания.

В 1923 г. под руководством профессора В.С. Левита (заведующего кафедрой факультетской хирургии) была создана комиссия в составе Н.А. Синакевича, Я.В. Плавинского, А.В. Попова и П.А. Ломовицкого для изучения прибайкальского зоба.

Значительный вклад в изучение эндемического зоба в Прибайкалье внес профессор В.Г. Шипачев (заведующий кафедрой общей хирургии ИГМИ). Под его руководством выездными комплексными экспедициями (1928-1940 гг.) было обследовано население многих регионов Иркутской области. В.Г. Шипачев впервые отметил, что в зобном эндемическом очаге Восточной Сибири преобладает эутиреоидный многоузловой зоб при относительно незначительной частоте кретинизма и тиреотоксикоза. Большое число вновь выявляемых случаев заболевания, необходимость тщательного обследования и лечения больных, а также учет и профилактика заболеваемости явились побудительным мотивом создания в 1935 г. в г. Иркутске зобной станции, которую возглавил проф. В.Г. Шипачев. Впоследствии, в 1951 г. эта станция была переименована в Областную противозобный диспансер.

Весомые достижения по оценке распространенности эндемического зоба и изучению его динамики в различных районах Восточной Сибири принадлежат доценту П.А. Маценко (главный хирург Иркутской области). Результатом проведенных исследований стала его монография «Зоб в Восточной Сибири», изданная в 1966 г.

Особые успехи в дальнейших исследованиях зобной эндемии Прибайкалья и развитии хирургии заболеваний щитовидной железы связаны с деятельностью проф. А.И. Соркиной, которая по заданию Иркутского медицинского института в 1955 г. возглавила изучение этой проблемы. Решение этой проблемы стало основным научно-практическим направлением в деятельности возглавляемой ею кафедры общей хирургии на базе Иркутской городской клинической больницы. По инициативе профессора А.И. Соркиной при Иркутском областном отделе здравоохранения был создан и успешно работал противозобный комитет.

А.И. Соркина для целенаправленного и всестороннего изучения патологии щитовидной железы сумела объединить усилия ученых и практических врачей разных специальностей (терапевтов, хирургов, эндокринологов, рентгенологов, радиологов, биохимиков, морфологов, гинекологов, окулистов, гигиенистов и др.). В комплексном изучении этиопатогенеза, клинико-морфологических особенностей эндемического зоба и тиреотоксикоза в Прибайкалье, внедрении методов профилактики и современных методов лечения принимали активное участие коллективы клинических, теоретических и медико-профилактических кафедр медицинского института (факультетской и госпитальной хирургии, госпитальной терапии, рентгенодиагностики, физики, аналитической и судебной химии, патологической анатомии, офтальмологии, санитарно-гигиенического профиля и др.). Результаты этих исследований обсуждались на тематических областных конференциях, республиканских и всесоюзных съездах и конференциях, опубликованы в 4 монотематических сборниках научных трудов, изданных под редакцией профессора А.И. Соркиной.

Успешному развитию хирургической тиреологии в Иркутской области способствовали широко используемые возможности прохождения специализации на рабочих местах в хирургическом отделении Всесоюзного института экс-

периментальной эндокринологии, руководимом проф. О.В. Николаевым (А.И. Лабаева, С.Б. Пинский, И.С. Петров, В.К. Толстая, Е.А. Пак, Е.И. Калиновская и др.).

Во время стало реальным проведение (сентябрь 1963 г.) в г. Иркутске по инициативе профессора А.И. Соркиной выездной научной сессии Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии, на которой выступили с докладами и проконсультировали ряд известных в нашей стране и за рубежом представители московской школы эндокринологов: основоположник отечественной эндокринной хирургии профессор О.В. Николаев, профессор И.Б. Хавин, И.А. Эскин, Э.Н. Вейнберг. В июне 1970 г. в работе Иркутской областной конференции эндокринологов приняли участие известные ученые и клиницисты из г. Москвы – педиатр-эндокринолог профессор М.А. Жуковский и хирург-эндокринолог профессор А.П. Калинин. Их участие в этих научных конференциях в значительной степени способствовали дальнейшему совершенствованию эндокринологической помощи и оказали большое влияние на развитие эндокринной хирургии в Иркутской области.

До середины 70-х годов прошлого столетия основным направлением в научно-исследовательской и практической работе ведущих хирургических клиник Иркутского медицинского института и крупнейших лечебных учреждений области было изучение хирургических аспектов заболеваний щитовидной железы. Особое внимание было уделено разработке показаний и совершенствованию техники хирургических вмешательств, предоперационной подготовке и выбору метода обезбоживания, послеоперационной интенсивной терапии, воспалительным заболеваниям, злокачественным новообразованиям, послеоперационным рецидивам и другим актуальным вопросам хирургии щитовидной железы.

Благодаря проведенной большой научно-практической работе был накоплен значительный опыт в хирургическом лечении различной патологии щитовидной железы, который нашел отражение в многочисленных публикациях, диссертационных работах на кафедрах общей хирургии (С.Б. Пинский, Г.М. Абрамович, Е.А. Пак, И.И. Снегирев), госпитальной хирургии (Е.И. Калиновская), факультетской хирургии (В.К. Толстая, Б.Б. Буинов).

Совершенно определенно можно считать, началом развития и становления эндокринной хирургии в Иркутской области 70-е годы XX века, а её основоположником – профессором А.И. Соркину. В тот период времени были сформулированы основные направления развития эндокринной хирургии в клинике общей хирургии: 1) разработка и совершенствования методов диагностики и хирургического лечения разноименных заболеваний щитовидной железы; 2) внедрение современные и совершенствование существующих методов диагностики и хирургического лечения заболеваний надпочечников; 3) внедрение методов раннего выявления и хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза; 4) организация и совершенствование консультативно-диагностической работы на догоспитальном этапе в области эндокринной хирургии.

Возможностям успешной реализации поставленных задач в значительной степени способствовало решение отдела здравоохранения Иркутского облисполкома, который своим приказом № 39 от 2 февраля 1979 г. организовал Иркутский областной центр хирургической эндокринологии на базе Иркутской городской клинической больницы, руководителем которого был утвержден профессор С.Б. Пинский. В течение последующих 17 лет своего существования центр не только достиг значительных успехов в научно-исследовательской работе в различных разделах эндокринной хирургии, но и, что следует считать особенно важным, высокого уровня оказания хирургической помощи при различных эндокринных заболеваниях. За последние 5 десятилетий в клинике не было ни одного летального исхода после оперативных вмешательств по поводу эндокринной патологии при весьма низких показателях специфических послеоперационных хирургических осложнений. До распада Советского Союза в центре обследовались и продолжает оказываться хирургическая помощь значительному количеству больных не только из различных регионов Сибири (Якутия, Бурятия, Забайкальский край, Красноярский край), но даже из западных районов страны (Польша, Узбекистан, Казахстан, Украина и Белоруссия).

В последние десятилетия повсеместно, в том числе и в Иркутской области, отмечается тенденция к изменению характера заболеваний щитовидной железы. Неуклонно возрастает количество больных раком щитовидной железы (нередко на фоне диффузного токсического зоба), больных с аутоиммунным тиреоидитом (в ряде наблюдений в сочетании с раком щитовидной железы), и так называемыми узловыми образованиями щитовидной железы, больных пожилого и старческого возраста с различной тиреоидной патологией.

Вследствие этого стало очевидной необходимостью дальнейшего совершенствования существующих методов диагностики, разработка и внедрение новых методов исследований с целью повышения эффективности дифференциации доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы, что является важнейшим критерием в решении вопроса о показании к оперативному лечению, выбору объема и характера хирургического вмешательства.

В клинике были внедрены современные, достаточно информативные и сегодня ставшие традиционными методы исследований: гормональные, иммунологические, топические, цитологические и морфологические, а при необходимости – иммуноцитохимические. Наряду с этим, в клинике были разработаны и внедрены новые методы диагностики, новизна которых подтверждена 6 авторскими свидетельствами и патентами на изобретения. Среди них следует отметить полярографический метод (И.М. Кругляков), метод динамической тиреоидолимфосцинтиграфии с использованием нового радиофармпрепарата Ко-Корена (О.В. Рыжков), измерение уровня тканевого давления (В.Б. Алешин), функциональную ультразвуковую доплерографию с медикаментозными пробами (В.А. Белобородов), динамическое ультразвуковое исследование с альбуминовой пробой (В.А. Белобородов, В.Г. Мясников) и др. Отсутствие противопоказаний, простота, безопасность и экспрессность позволили использовать их в комплексе с другими методами для диагностики характера патологии щитовидной железы. Результаты этих исследований представили большой научный и практический интерес для дальнейших изучений природы обнаруженных закономерностей.

Несомненным признанием авторитета и заслуг нашей области в развитии эндокринной хирургии явилось проведение в Иркутске в 1990 г. первой Всероссийской научно-практической конференции по актуальным вопросам хирургической эндокринологии под руководством проф. А.П. Калинина, С.Б. Пинского с активным участием Ф.Я. Бровиной и сотрудников областного эндокринологического диспансера. В работе конференции приняли участие практически все известные специалисты в области эндокринной хирургии: И.В. Комиссаренко (ныне директор Киевского института эндокринологии), Ю.И. Караченцев (ныне директор Харьковского института эндокринологии), В.А. Привалов, Л.Н. Камардин, К.И. Мышкин и др. Приятно отметить, что проведенная в Иркутске конференция послужила началом для ежегодных Российских симпозиумов по проблеме эндокринной хирургии, проводимых под эгидой МОНИКИ руководителем Российского центра эндокринной хирургии, чл.-корр. РАМН, профессором А.П. Калининым. В различных городах России проведено 20 симпозиумов и 2 – в Украине (Киев, 2006; Харьков, 2011). Очередной симпозиум состоится в г. Запорожье (Украина) в 2013 г. На всех симпозиумах широко представляются результаты исследований иркутских хирургов по проблеме заболеваний щитовидной железы, надпочечников, околощитовидных желез, а в последние годы – по проблемам ранней диагностики и лечения диабетической стопы и ожирения. Несомненно, дискуссии, выступления, неофициальные беседы и диспуты для всех участников этих симпозиумов являются одним из важных стимулов к дальнейшей плодотворной работе в различных областях хирургической эндокринологии.

Более 50 лет лечебно-диагностическая работа сотрудников кафедры общей хирургии в области эндокринологии была тесно связана с Иркутским областным эндокринологическим диспансером, которым в последние 30 лет руководила замечательной организатор эндокринологической службы, к.м.н. Ф.Я. Бровина. В диспансере на высоком профессиональном уровне проводились научно-методическая, консультативная и лечебно-диагностическая работа, а углубленное обследование и предоперационная подготовка боль-

ных (с тяжелыми формами диффузного токсического зоба, патологией надпочечников и околощитовидных желез) способствовали хорошим результатам последующих хирургических вмешательств. В диспансере постоянно осуществлялась консультативная работа хирургами (А.И. Соркина, И.С. Петров, С.Б. Пинский).

На протяжении продолжительного периода кафедра общей хирургии в практической работе по вопросам эндокринной хирургии тесно взаимодействует с Иркутским областным онкологическим диспансером (главный врач – профессор В.В. Дворниченко). Совместная научно-практическая работа по оптимизации лечебно-диагностической диагностики при новообразованиях эндокринных желез нашла отражение в многочисленных совместных докладах на различных научных форумах, опубликованных научных работах и монографиях.

В клинике общей хирургии впервые в Восточной Сибири были выполнены первые операции по поводу первичного гиперпаратиреоза (А.И. Соркина, 1961). В настоящее время работаем опытом около 100 паратиреоидэктомий.

Первая адреналэктомия выполнена в клинике общей хирургии в 1965 (С.Б. Пинский) году. Почти 30 лет выполнялись операции преимущественно по поводу гормонопродуцирующих опухолей надпочечников. Были внедрены современные по тому времени рентгенологические (ретропневмоперитонеум), ангиографические, ультразвуковые, гормональные и другие исследования. Для оценки функционального состояния гипоталамико-надпочечниковой системы впервые (в то время подобных исследований не было) были внедрены пробы с АКТГ и метопираном. Результаты исследований были освещены в публикациях и диссертационных работах А.М. Брацлавского, Ю.А. Владимировой. Теперь клиника располагает опытом хирургического лечения около 200 больных с различными гормонально-активными опухолями надпочечников и инциденталомии. В 2006 г. впервые внедрена методика эндовидеохирургического вмешательства при опухолях надпочечников. Летальный исход был лишь в одном случае (1970 г.) у больной 16 лет с редкой локализацией (орган Цуккеркандля) феохромобластомы.

Необходимо отметить в хирургии заболеваний надпочечников огромный опыт коллектива кафедры хирургии Иркутской государственной медицинской академии послепломного образования под руководством проф. Л.К. Куликова. Среди многочисленных научных работ этого коллектива следует особо отметить чрезвычайно полезную монографию «Доступы к надпочечникам» (2003), основанную на анализе преимущественно собственного опыта научно-практической деятельности.

Еще одной из актуальных проблем остается оптимизация программы профилактики и коррекции гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Эта патология является наиболее социально значимым осложнением сахарного диабета и может стать причиной или ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В последние годы активно внедряются эндоскопические технологии, оптимальные схемы лечения для целей сокращения случаев инвалидизации больных, «высоких» ампутация конечностей и летальности.

Успехи кафедры общей хирургии в области хирургической эндокринологии нашли отражение в многочисленных выступлениях и публикациях практически на всех Всесоюзных, Всероссийских и региональных съездах, симпозиумах, конференциях и на международном уровне. Сотрудниками кафедры и практическими врачами успешно защищены 3 докторские (С.Б. Пинский, В.А. Белобородов, О.С. Олифирова) и 13 кандидатских диссертаций (С.Б. Пинский, Г.М. Абрамович, Е.А. Пак, И.И. Снегирев, А.М. Брацлавский, Ю.А. Владимировой, И.М. Кругляков, О.В. Рыжков, В.Б. Алешин, В.А. Белобородов, В.Г. Мясников, В.Ф. Высоцкий, Е.Н. Иванкова).

Изданы 7 монографий: «Заболевания щитовидной железы у детей» (Москва, 1972); «Редкие заболевания щитовидной железы» (Иркутск, 1989); «Опухоли щитовидной железы» (Иркутск, 1999); «Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы» (Иркутск, 1999); «Диагностика заболеваний щитовидной железы» (Москва, 2005); «Диагностика и лечение редких злокачественных опухолей щитовидной железы» (Новосибирск, 2010), «Множественные эндокрин-

ные неоплазии» (Новосибирск, 2012). В 2002 г. коллектив авторов – С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, Ф.Я. Бровина, В.А. Белобородов удостоены почетного звания Лауреата премии губернатора Иркутской области по науке и технике за многолетнюю работу «Профилактика, раннее выявление, диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы в Иркутской области».

Отечественная эндокринная хирургия давно оформилась в самостоятельную, самодостаточную, одну из наиболее интенсивно развивающихся, медицинскую дисциплину. Неуклонный рост числа операций на органах эндокринной системы обусловлен повышением выявляемости различной эндокринной патологии. При этом, до настоящего времени в реестре медицинских специальностей «эндокринная хирургия» не выделена. Устранение назревшей необходимости официального признания этой специальности, несомненно, будет способствовать дальнейшему ее развитию в России и реальной интеграции в мировую науку.

Все еще недостаточное знакомство врачей различных специальностей с особенностями появления эндокринных заболеваний не позволяет решить проблему раннего выявления первичного гиперпаратиреоза, который в настоящее время считается одним из наиболее распространенных заболеваний. В нашем регионе диагностируются единичные случаи этого заболевания, часто в запущенных состояниях на стадии трудно обратимых изменений в костях и внутренних органах. Несомненно, повышение уровня знаний врачей разных специальностей об этой патологии будет способствовать активному выявлению и формированию реестра пациентов с высоким риском развития первичного гиперпаратиреоза.

Высокая частота заболеваний щитовидной железы и сахарным диабетом остаются актуальными проблемами для Иркутской области и являются самыми распространенными среди всех эндокринопатий. Отсутствие массовых осмотров населения и диспансеризации (что было на достаточно высоком уровне ранее), несомненно, влияет на качественные показатели оказания помощи больным с этими эндокринопатиями. Высокая заболеваемость сопровождается значительной хирургической активностью. Спорными остаются показания к хирургическому лечению диффузного токсического зоба, узловых образований щитовидной железы, выбор объема оперативного вмешательства, отсутствие общих стандартов обследования и лечения.

Эндокринная хирургия является высокочувствительным разделом медицины, требует достаточного объема лабораторных и инструментальных исследований, которые перманентно совершенствуются. Для распознавания и дифференциаль-

ной диагностики многочисленных заболеваний гипофиза, надпочечников, нейроэндокринных опухолей необходимы современные лабораторные исследования. Однако, большинство из необходимых методов (в том числе молекулярно-генетические, иммуногистохимические) остаются малодоступными.

Давно установлено, что необходим комплексный подход при лечении синдрома диабетической стопы. Следует активно внедрять реконструктивные и эндоваскулярные оперативные вмешательства как наиболее эффективные методы восстановления кровотока в нижних конечностях при этом грозном осложнении сахарного диабета.

Хирургические вмешательства при эндокринной патологии всегда имеют свои особенности, требуют тонкой, деликатной техники, «отточенная» годами и опытом. Хирург, оперирующий на эндокринных железах, должен владеть основами клинической эндокринологии, принципами оценки функции эндокринных желез, умением интерпретировать результаты гормональных исследований, знать вопросы реабилитации. Это свидетельствует о необходимости дополнительной подготовки таких хирургов в этом разделе клинической медицины.

Высокая распространенность и неуклонно возрастающее число больных с эндокринными заболеваниями, нуждающихся в тех или иных видах оперативного лечения, свидетельствуют о настоятельной необходимости совершенствования полноценной специализированной службы эндокринной хирургии.

Оптимизации нового этапа развития в этой области медицины способствовало решение Департамента здравоохранения и социальной помощи населению Комитета по социальной политике и культуре Администрации г. Иркутска, который своим приказом № 21908-160/3 от 26 февраля 2013 г. создал с 1 марта 2013 г. Иркутский городской центр хирургической эндокринологии на базе МАУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска». Теперь вновь появилась возможность у жителей г. Иркутска получать консультативную помощь с решением вопроса о показаниях к хирургическому лечению и при необходимости высококвалифицированную хирургическую помощь на самом современном уровне. На сегодняшний день в составе Центра хирургической эндокринологии имеется консультативный кабинет, кабинет «Диабетическая стопа», дневной стационар, возможность госпитализации в профильное отделение стационара МАУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска», где есть все необходимые современные лечебно-диагностические технологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Цмайл В.М. Прединдикторы в диагностике первичного гиперпаратиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2010. – С.54-56.
2. Белобородов В.А., Высоцкий В.Ф. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с новообразованиями надпочечников // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 79. №3. Ч. 2. – С.9-12.
3. Белобородов В.А., Высоцкий В.Ф. Эффективность дифференциальной диагностики новообразования надпочечников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №2. – С.59-61.
4. Белобородов В.А., Олифирова О.С., Павлов Л.Ю., Высоцкий В.Ф. Оптимизация лечебно-диагностической тактики при многоузловых образованиях щитовидной железы // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2010. – №24. – С.41-44.
5. Белобородов В.А., Павлов Л.Ю. Определение концентрации глутатона и ферментов его метаболизма при заболеваниях щитовидной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Казань, 2012. – С.47-49.

6. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Маньковский В.А. Опыт диагностики и лечения первичного гиперпаратиреоза // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Казань, 2012. – С.50-52.
7. Белобородов В.А., Фролов А.П. Особенности диагностики и лечения синдрома диабетической стопы в условиях хирургического стационара // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. – 2010. – С.731-734.
8. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии: Монография. – Новосибирск: Наука, 2012. – 164 с.
9. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Белобородов В.А. Опухоли щитовидной железы. – Иркутск: РиЭЛ, 1999. – 320 с.
10. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Калинин А.П. и др. Диагностика и лечение редких злокачественных опухолей щитовидной железы. – Новосибирск: Наука, 2010. – 268 с.
11. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. – М.: Медицина, 2005. – 192 с.
12. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. и др. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. – Иркутск: РиЭЛ, 1999 – 208 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952)703-729, e-mail: BVA555@yandex.ru, Белобородов Владимир Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Пинский Семен Борисович — профессор, д.м.н.

# ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2013  
УДК: 616.89-008.441.13

## АПОПТОЗ – ГЕНЫ И БЕЛКИ

Аскольд Александрович Майборода

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской биологии, зав. – д.б.н., проф. А.А. Майборода)

**Резюме.** В лекции рассматриваются молекулярно-генетические основы программированной гибели клетки (апоптоза). Детально рассматриваются гены и белки апоптоза. Внимание уделено роли дефектов апоптоза в развитии рака молочной железы, яичников и шейки матки.

**Ключевые слова:** апоптоз, гены апоптоза, белки апоптоза, рак молочной железы.

## APOPTOSIS – GENES AND PROTEINS

A.A. Majboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The lecture discusses the molecular-genetic basis of programmed cell death (apoptosis). Discussed in detail the genes and proteins of apoptosis. Attention is given to the role of defects apoptosis in cancer of the breast, ovary and cervix.

**Key words:** apoptosis, apoptotic genes, apoptotic proteins, breast cancer.

Апоптоз определяют как программированную клеточную смерть, или программированную клеточную гибель. Нам представляется, что термин **программированная клеточная гибель** (ПКГ) благозвучнее, и объективнее отражает суть процесса. Понимая под этим такую гибель клеток, в реализации которой главную роль играет генетически запрограммированные внутриклеточные механизмы. Апоптоз выполняет одну и ту же функцию: **уничтожение дефектных или ненужных клеток**. При этом клеточные органеллы и нуклеотиды утилизируются соседними клетками.

Благодаря апоптозу осуществляются:  
- формообразовательные процессы эмбриогенеза;  
- точная регуляция количества клеток в том или ином ансамбле;  
- удаление **опухолевых клеток**;  
- удаление клеток, инфицированных вирусом.

Более объективному пониманию сути апоптоза способствует его сравнение с некрозом.

**Морфология апоптоза и некроза.** Для начальных этапов апоптоза характерна **конденсация хроматина и сжатие клетки**. Хроматин приобретает вид плотных, резко очерченных гомогенных масс, располагающихся по периферии ядра. Цитоплазма уменьшается в объеме, отчего клетка изменяет свою форму.

Довольно быстро наступает **фрагментация ядра и цитоплазмы (образование апоптотных тельц)**. При этом ядро распадается на отдельные фрагменты, окруженные ядерной оболочкой. В клетке образуются глубокие впячивания; разделенные ими участки цитоплазмы отшнуровываются, после чего они называются апоптотными тельцами. В одних апоптотных тельцах могут находиться ядерные фрагменты, а в других – цитоплазматические фрагменты. Апоптотные тельца окружены плазмолеммой с несколько измененным составом.

**Соседние клетки распознают апоптотные тельца и фагоцитируют**

их. Апоптотные тельца фагоцитируют не только макрофаги и нейтрофилы, но и другие окружающие клетки. Фагоцитированные тельца быстро разрушаются в лизосо-

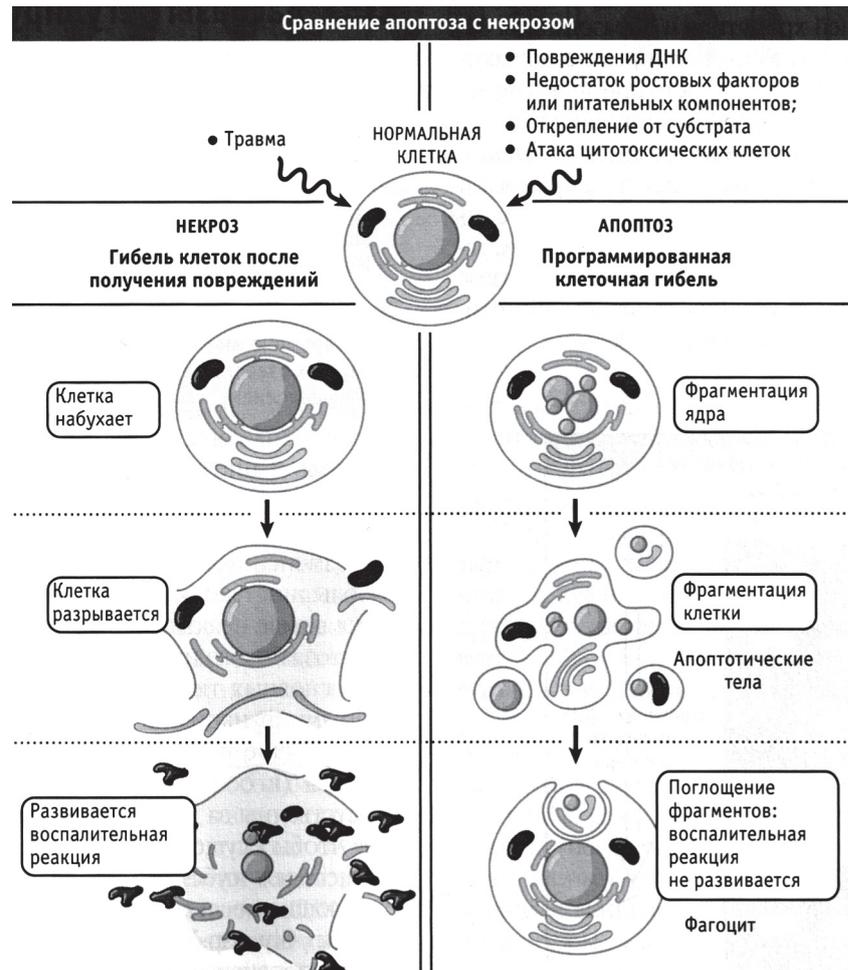


Рис. 1. Апоптоз очень экономный способ утилизации клеток. Ядерные и цитоплазматические фрагменты в апоптотных тельцах становятся достоянием всех клеток организма.

мах и утилизируются. Благодаря сохранению плазмолеммы у апоптозных телец, содержимое погибшей клетки в межклеточную среду не попадает и воспаление не вызывает.

Апоптоз от момента конденсации до образования апоптозных телец совершается довольно быстро. Поэтому выявление апоптозных клеток затруднено.

На начальных стадиях **некроза** повреждаются клеточные мембраны. Осмотические явления приводят к увеличению размеров клетки. Поврежденные лизосомные мембраны освобождают содержимое лизосом в цитоплазму и происходит **самопереваривание клетки**. Хроматин после короткого периода конденсации подвергается **кариолизису** и исчезает. Некроз заканчивается разрывом плазмолеммы и высвобождением продуктов клеточного распада в межклеточную жидкость. Продукты распада повреждают соседние клетки и вызывают отек и миграцию лейкоцитов (начальные этапы воспаления) (рис. 1).

Генетическая программа апоптоза консервативна и универсальна от червя до человека. Генетическая программа клеточной гибели – это предсуществующий механизм, который нуждается в **синтезе молекул активирующих компонентов**, осуществляющие эту гибель, а не сами компоненты апоптоза.

**Компоненты апоптоза.** Главным, или одним из главных инструментов апоптоза является семейство цитоплазматических **протеаз-каспаз**. Каспазы находятся в цитоплазме практически всех клеток в неактивном состоянии – в виде **прокаспаз**. При активации прокаспазы расщепляются на большую и малую субъединицы, которые затем собираются в тетрамерную структуру с двумя активными центрами.

Всего в семействе каспаз 10 ферментов. Прежде их обозначали буквами (ICE, Ich, Mch и др.). Сегодня перешли на цифровые обозначения: например, каспаза-1, каспаза-8 и др. В своих белковых мишенях каспазы разрывают те пептидные связи, которые образованы с участием аспарагиновой кислоты.

Каспазы способны активизировать друг друга, образуя своеобразный **каскад**. Сегодня определена ключевая роль **каспазы-3** в этом каскаде при инициации апоптоза. К активизации каспаз могут приводить сигналы и факторы, получаемые клеткой от плазмолеммы и из митохондрий.

Под действием сигнала, идущего от плазмолеммы, первой активируется каспаза-8. Освобождение из митохондрий протеазы AIF (Apoptosis Inducing Factor) и цитохрома-C активируют **каспазу-9**. Но откуда бы ни запускался каскад, его узловым звеном является **каспазы-3** (рис. 2). Завершающие члены каскада обозначаются как ICE (interleukin-converting enzymes). Главная их функция – ограниченный протеолиз определенных белков.

Очевидно, что мишенями каспаз являются **цитоплазматические и ядерные белки**. Каспазы обладают способностью проникать в ядро. Именно ядерные белки составляют подавляющее большинство мишеней каспаз.

**А. Цитоплазматические мишени** довольно многочисленны. Хорошо изучена роль фодрина (мишень каспаз), с которым связывают изменение клеточной поверхности в процессе апоптоза, – появление выпячиваний и выступов.

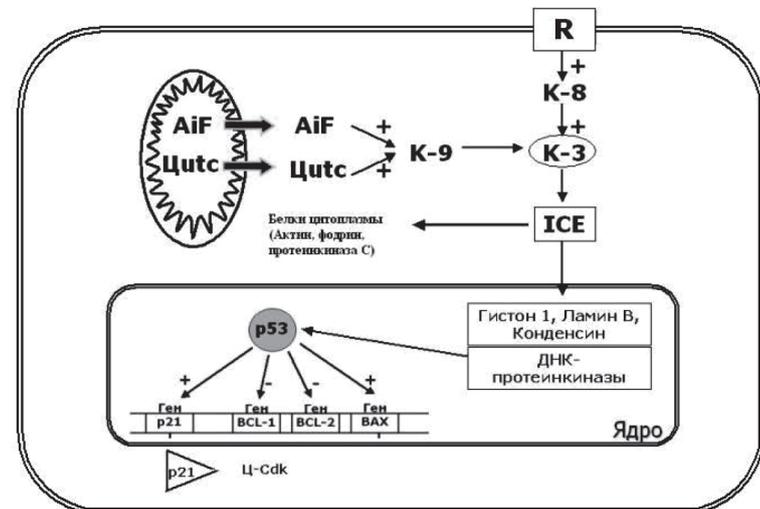


Рис. 2. Каспазный каскад. Объяснения в тексте.

**Б. К мишеням ядерных белков** относятся **гистон H1 и белок ламин В**, белковый комплекс конденсин. С протеолизом этих белков связывают такие события апоптоза, как **конденсация хроматина и фрагментация ядра**.

**В. Ядерными мишенями каспаз** являются ферменты **репликации и репарации, а также ингибиторы эндонуклеаз**.

**Эндонуклеазы** в системе апоптоза занимают особое место, ибо деградация ДНК отличается от уборки белков ядра и цитоплазмы. Ядерные **эндо- и экзонуклеазы** разрушают ДНК не до нуклеотидов, а до более крупных фрагментов различной длины. При этом длина фрагментов кратна длине самых коротких фрагментов, составляющих около 200 нуклеотидных пар. Подробное исследование этого феномена привело к открытию **Ca<sup>++</sup>-Mg<sup>++</sup>-зависимой эндонуклеазы**. В отличие от ДНКазы, данный фермент расщепляет ДНК хромосом не в случайных местах, а только в линкерных участках. Поэтому хроматин не подвергается полному лизису, а фрагментируется, что составляет отличительную черту апоптоза. В связи с этим **Ca<sup>++</sup>-Mg<sup>++</sup>-зависимую эндонуклеазу** стали признавать как центральный фермент апоптоза.

**Регуляция апоптоза.** Хорошо известно, что два белка (**протеаза AIF и цитохром С**), освобождаясь из мембран митохондрий, активируют **каспазу-9**, и через нее весь каспазный каскад.

Подробное изучение этого события показало, что проницаемость мембран для **протеазы AIF и цитохрома С** обусловлена наличием **специальных каналов**. Состояние этих каналов находится под контролем белков семейства Bcl-2/Bax. Семейство включает более двадцати белков, которые разделены на две прямо противоположные группы:

а) **белки Bcl-2, Bcl-X, A1/Bfl1 и др.** находятся в составе митохондриальных мембран и **закрывают специальные каналы** (рис. 3). Примечательно отметить, что гены этих белков находятся не в митохондриальной, а в ядерной ДНК.

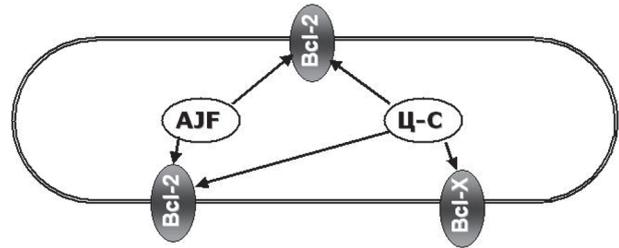


Рис. 3. Белки BCL-1, BCL-2, BCL-x закрывают каналы митохондрий.

б) **белки Bax, Bad, Bak, Bid и др.** выполняют прямо противоположную функцию – **открывают специальные каналы**. Белки Bax, открывающие каналы, находятся в цитоплазме, а при апоптогенных сигналах перемещаются к митохондриальным мембранам, где образуют комплексы **Bcl-2/Bax, Bcl-X/Bax и др.**, в результате чего происходит деблокирование каналов (рис. 4).

Таким образом, белки группы **Bax, Bad, Bak, Bid и др.** выполняют функцию **стимуляции апоптоза**.

**Универсальная схема апоптоза.**

Деление апоптоза по принципам: апоптоз в результате старости клеток; апоптоз в результате повреждения работоспособности клетки; апоптоз внутри, апоптоз по команде – имеет смысл для понимания некоторых частных пусковых механизмов повреждения. Однако, начиная с момента повышения содержания и активности фактора p53, система апоптоза срабатывает стандартно.

В развитии апоптоза можно выделить несколько стадий, условно отражающих универсализм этого события.

1. Первой, неспецифической стадией апоптоза, является **повреждение** внутриклеточных структур – **хромосом и мембран**.
2. **Передача сигнала на фактор p53. Повышение содержания и активности фактора p53.** С этого события апоптоз протекает универсально.
3. **Повышение проницаемости митохондрий**

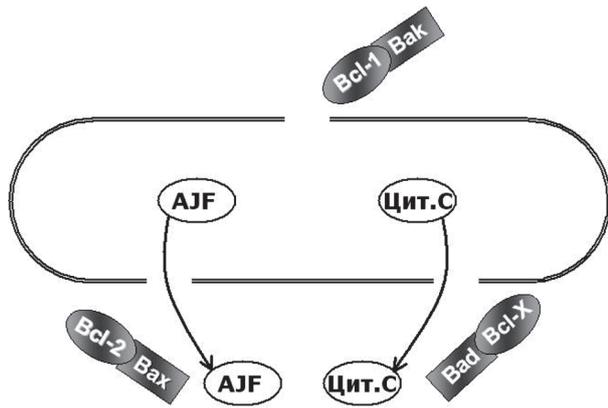


Рис. 4. Белки Вах, Bad, Bак открывают каналы митохондрий, присоединяясь к белкам, закрывающим каналы. В результате из митохондрий освобождается протеаза АИФ и цитохром С, которые активируют каспазу-3 (см. рис. 2).

альных мембран (p53 ингибирует гены BCL-2 и активирует белки Вах) (рис. 5).



Рис. 5. Белок p53 включает систему апоптоза.

4. **Протеолиз каспазами многочисленных белков-мишеней:**

- а) **конденсация хроматина** (результат протеолиза гистона H1 и ламинов);
- б) **активация ядерных эндонуклеаз** (результат протеолиза их ингибиторов);
- в) **изменение липидного состава плазмолемм.**

5. Под действием эндонуклеаз происходит **постепенная фрагментация хроматина.**

- 6. Завершающие морфологические события:
  - а) **образование апоптотных телец;**
  - б) **фагоцитоз** этих телец окружающими клетками.

Поиск **генов апоптоза** логично приводит нас к представлению о том, что **важнейшие среди этих генов – те, которые кодируют белки, закрывающие и открывающие каналы митохондрий.** На эту роль претендует белок p53.

**Белок p53:**

- инактивирует гены белков (Bcl-2, Bcl-X), закрывающих каналы (рис. 3);
- активирует гены белков (Вах и др.), открывающих каналы (рис. 4).

В обычных условиях содержание и активность белка p53 поддерживается на низком уровне при помощи прямой положительной связи с белком Mdm 2, ингибитором p53 (рис. 7).

В ходе практически всех видов апоптоза в клетке возрастает содержание и активность белка p53.

Установлено, что возрастание содержания и активности белка p53 вызывает следующие эффекты:

- 1. **Белок p53 стимулирует гены ряда «киллерных» рецепторов,** рецепторов, воспринимающих команду об апоптозе. В частности, FAS-рецептор и рецептор KILLER/DP5. Таким образом, повышается чувствительность клеток к сигналам апоптоза.

2. **Остановка клеточного цикла** происходит благодаря активации гена p21 (рис. 5).

3. **Активирует гены белка ВаХ (ВаХ),** открывает каналы митохондрий, через каналы выходят протеаза АИФ и цитохром С, стимулирующие каспазный каскад (рис. 1).

4. **Воздействует на окружающие клетки.**

Белок p53 активирует и такие гены, продукты которых выделяются из апоптотной клетки и воздействуют на окружение.

А. **Торможение ангиогенеза** – подавление новообразований сосудов в окружающей ткани как ограничение опухолевого роста.

Б. **Торможение пролиферации соседних клеток.** Фактор p53 способствует синтезу и секреции ингибиторов пролиферации клеток β-ингибина и ФНО (фактор некроза опухоли). Эти факторы не только останавливают деление окружающих клеток, но и запускают в них апоптоз.

Очевидно, что этот эффект, возникающий среди окружения клеток новообразований, является ограничителем опухоли.

Однако при инфаркте миокарда и систолическом ударе, возникающих как следствие острого нарушения кровоснабжения (ишемия), клетки внутри поля ишемии быстро гибнут вследствие некроза. Снаружи ишемического очага клетки гибнут в течение более продолжительного времени и обнаруживают морфологические признаки апоптоза. При этом агенты, известные как ингибиторы апоптоза, ограничивают размеры инфаркта.

**Гены, связанные с апоптозом.**

Апоптоз – явление универсальное, свойственное практически всем видам многоклеточных животных. В частности, у круглого червя *Caenorhabditis elegans* удалось выделить мутации, которые влияют на программированную клеточную гибель. Оказалось, что гены *ced-3* и *ced-4* являются генами апоптоза (гибели), а ген *ced-9* – антиапоптотным геном. У млекопитающих был обнаружен ген *BCL-2*, который оказался гомологичным гену *ced-9* *S.elegans*. В дальнейшем у млекопитающих были найдены многочисленные гомологичные *S.elegans* гены, связанные с реализацией апоптоза. Сегодня принято считать, что **генетическая программа апоптоза консервативна и универсальна от червя до человека.**

В первой части лекции мы постулировали факт о том, что **важнейшими генами апоптоза являются гены, которые кодируют белки, закрывающие и открывающие каналы митохондрий.** На эту роль претендует белок p53.

Белок p53 состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет шесть различных по функции доменов (рис. 6). **Центральный (Ц)** домен отвечает за связывание с энхансерами генов мишеней белка. **Н-концевой** домен участвует во взаимодействии с общим фактором транскрипции (комплекс



Рис. 6. Доменная структура белка p53.

TFIID). В N – концевом домене имеется locus связывания с белком-ингибитором Mdm2, который блокирует взаимодействие с комплексом TFIID. В домене присутствуют остатки серина и треонина, которые могут фосфорилироваться ДНК-протеинкиназами. Эти киназы активируются при повреждении ДНК и других структур. Киназы действуют на N – домен и на сам ингибитор Mdm2, освобождают домен от ингибции, и домен приобретает способность взаимодействовать с

комплексом TFIIID.

Таким образом, при помощи активации N- и Ц-доменов белок p53 осуществляет свою работу как транскрипционный фактор.

В то же время С-концевой домен белком p53 не активируется, а репрессируется через ген *BCL-2*. При этом С-концевой домен связывается с комплексом TFIIID и подавляет его активность.

Для понимания роли белка p53 в регуляции клеточного цикла существенное значение имеют два параметра: 1) концентрация белка p53 и 2) активность белка p53. Белок p53 в клетках находится постоянно. В быстроделящихся клетках концентрация белка выше, чем в медленноделящихся клетках. Высокая концентрация белка p53 не ведет к его активации. Высокая концентрация p53 – это готовность клетки для быстрой реакции на возможное повреждение ДНК.

Содержание p53 в клетке находится под контролем белка Mdm2. Белок Mdm2, во-первых, снижает активность p53 и, соединяясь с ним, гораздо интенсивнее выходит из ядра в цитоплазму, где происходит распад белка p53. В свою очередь, белок p53, как транскрипционный фактор, активирует ген *Mdm2*. Белок ARF, связываясь с p53, тормозит его распад, а p53 выполняет роль транскрипционного репрессора. Поэтому при высоком содержании p53 количество белка ARF снижается, отчего ускоряется распад p53 (рис. 7).

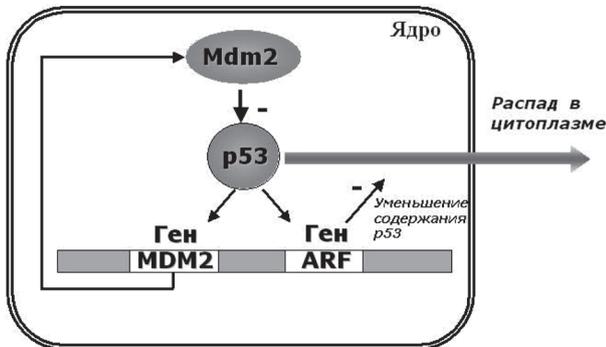


Рис. 7. Регуляция содержания p53 и Mdm2 в нормально функционирующих клетках.

В нормально функционирующих клетках белок p53 находится в неактивном состоянии, а при повреждении ДНК активизируется. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при непоправимых повреждениях – запуск апоптоза.



При утрате функции белка p53 клетки с поврежденной ДНК делятся, накапливают мутации и не подвергаются элиминации путем апоптоза.

Первый ген апоптоза, участвующий в онкогенезе ген *BCL2*, обнаружен при спорадической В-клеточной лимфоме. Продукт гена (белок Bcl2) закрывает каналы митохондрий (рис. 8) и препятствует развитию апоптоза. Избыточная экспрессия антиапоптозного белка в какой-либо клеточной линии приводит к значительному увеличению популяции этой клеточной линии. При всех В-клеточных лимфомах фолликулярного типа ген *BCL2* экспрессируется как следствие транслокации. В норме ген *BCL2* располагается в локусе 18g21. Транслокация (14; 18) переносит этот ген под сильный промотор иммуноглобулина, расположенный в 14g 32. Длительная экспрессия этого гена приводит к значительному увеличению В-клеток из-за торможения их нормального апоптоза. Таким образом, перемещение гена *BCL2* из одной хромосомы в другую меняет его нормальный контроль (белком p53) на контроль регуляторов синтеза иммуноглобулинов.

Существует точка зрения, что увеличение количества В-клеток происходит не за счет усиления их пролиферации,

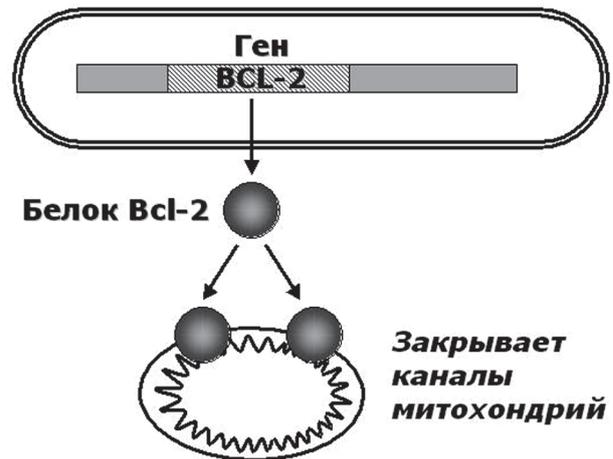


Рис. 8. Антиапоптозный эффект белка Bcl-2 в клетках.

а из-за торможения их нормального апоптоза. Однако выключение белка p53, как регулятора транскрипции апоптозных генов, одновременно снимает его действие на ген *P21*, продукт которого (белок p21) заведует остановкой клеточного цикла и предполагает, кроме апоптозного эффекта, возможный эффект клеточной пролиферации.

При хронической лимфоцитарной лейкемии возникает другой вариант транслокации – t(11; 14), которая активизирует ген *BCL1*, препятствуя развитию апоптоза, что способствует значительному увеличению числа лимфоцитов.

Среди генов, принимающих участие в апоптозе, особое место занимает ген *МДМ2*. Ген *МДМ2* и функция экспрессируемого им белка Mdm2 впервые установлены у мышей. Было определено, что это онкоген. Сегодня идентифицирован гомологичный ген человека и он получил название *НДМ2* (Ното – человеческий). Как было показано выше, продукт гена белок Mdm2 препятствует повышению концентрации белка p53 в нормально функционирующих клетках (рис. 7).

Мутации *МДМ2* или его амплификация приводят к гиперэкспрессии гена. Гиперэкспрессия гена *МДМ2* снижает концентрацию и активность фактора p53. А функция белка p53, как известно, состоит в удалении потенциально онкогенных клеток. В частности, потеря функции белка p53, как фактора апоптоза, лежит в основе развития саркомы костей и саркомы мягких тканей.

Сравнивая молекулярные механизмы действия генов при развитии В-клеточных лимфом (как следствие различных транслокаций) и действие генов при развитии сарком, мы видим, что в обоих случаях произошло «выключение» TP53. В одном случае – в результате смены промотора, а в другом – гиперэкспрессией *МДМ2*.

### Злокачественные новообразования женских репродуктивных органов

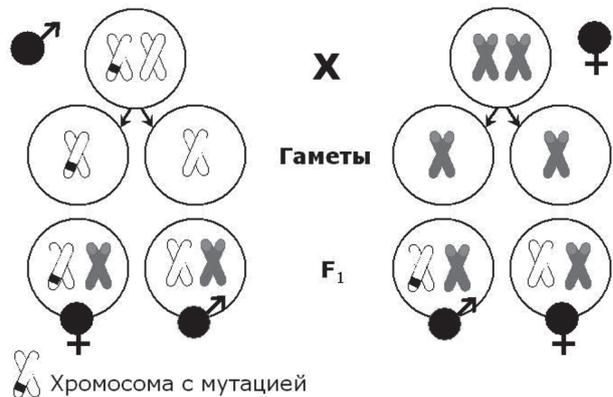


Рис. 9. Аутосомно-доминантный тип наследования мутаций при раке молочной железы.

Шансы передать поврежденный ген потомству составляет 50%. При этом мутационный ген статистически одинаково, т.е. в 50% случаев появляется у особой мужского и женского пола.

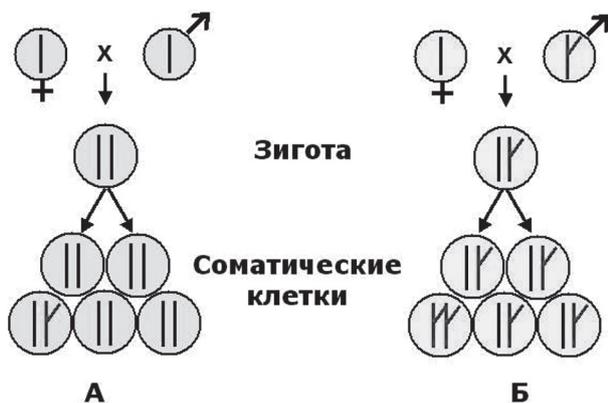


Рис. 10. Двухударная модель наследственных семейных раков.

- а). Даже в случае возникновения мутации в соматических клетках, гетерозиготное состояние сохраняет функцию гена (доминантный тип наследования) и страхует от возникновения опухоли;
- б). Если индивид наследует от одного из родителей мутацию гена супрессора, то любая мутация в соматических клетках приводит к потере гетерозиготности. Мутационный процесс в соматических клетках идет постоянно, но две мутации в соматических клетках событие довольно редкое.

Неоплазии женских репродуктивных органов (молочной железы, матки, шейки матки и яичников) занимают одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований. В частности, рак груди в течение жизни развивается у 9% всех женщин в Северной Америке и Западной Европе. Рак молочной железы является самой частой онкологической патологией в России.

Рак молочной железы числится в группе семейных раков. Этот термин является синонимом наследственного рака. К группе семейно-наследственных относятся онкологические заболевания, которые развиваются по двухударному механизму (рис. 10) и являются заболеваниями с аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 9). Аутосомно-доминантное наследование рака молочной железы и рака яичника имеет важную особенность: проявляемость только у особей женского пола. Поэтому 50% вероятность передачи гена потомству сохраняется, но имеет место почти бессимптомная передача мутации по мужской линии (см. ниже).

Поскольку рак молочной железы является самой частой разновидностью семейно-наследственных опухолевых заболеваний, он послужил предметом интенсивных исследований генетического сцепления в семьях с семейным раком груди. Эти исследования привели к открытию мутаций в двух генах, увеличивающих восприимчивость к раку груди: BRCA1 (Breast cancer antigen) в хромосоме 17 (17q21) и BRCA2 в хромосоме 13 (13q12.3) (рис. 11).

Гены кодируют разные белки, однако оба продукта играют ключевую роль в процессах репарации повреждений ДНК, а при неустранности повреждений активируют белок p53 и вызывают апоптоз.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки. – Т. I, II, III. – М.: Мир, 1994.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика.– М.: Мир, 1988.– Т. 2.– 368 с.
3. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирницина С.А. Клиническая генетика / Под ред. Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2013. – 592 с.
4. Вергейчик Г.И. Наследственный рак яичников с позиции онкогенетики // Медицинские новости. – 2008. – №11 – С.20-26.

Мутации в генах BRCA1/2 наблюдаются не более чем в 30% семейных случаев рака молочной железы и яичников. Примечательно, что мутации в BRCA2 наблюдаются при 20% случаев рака груди у мужчин, поражающего почти 0,1% мужчин.

Для генов BRCA1 и BRCA2 характерны многочисленные варианты генных мутаций: делеции, трансверсии, трансцизии, миссенс-мутации и др. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 могут быть ассоциированы со злокачественными новообразованиями не только женских репродуктивных органов, но и неоплазий желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желчевыводящих путей и др. В этой связи представляют теоретический интерес и имеют практический смысл сведения о том, что синдром Линча II определяется наличием наследственного дефекта в одном из пяти известных генов MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, PMS1. Синдром Линча II – семейный непוליпозный первично-множественный рак толстой кишки, ассоциированный с раком эндометрия, яичников и молочной железы.

Очевидно, что участие генов BRCA1/2 только в 30% случаев семейного рака молочной железы стимулировали работы по идентификации других генов рака молочной железы и яичников. В ходе этих исследований были открыты мутации новых генов у больных раком молочной железы: генов CHEK2, NBS1, PALB2. В Российской Федерации мутация в гене CHEK2 выявляется у 2% «случайных» больных раком молочной железы, а у больных семейным раком в 5% случаев.

Одна из главных задач в лечении рака женских репродуктивных органов – ранняя диагностика ранних стадий заболевания. Биология наследственного и спорадического рака заметно различается. Уже первые исследования выявили несоответствие между пенетрантностью мутационных аллелей

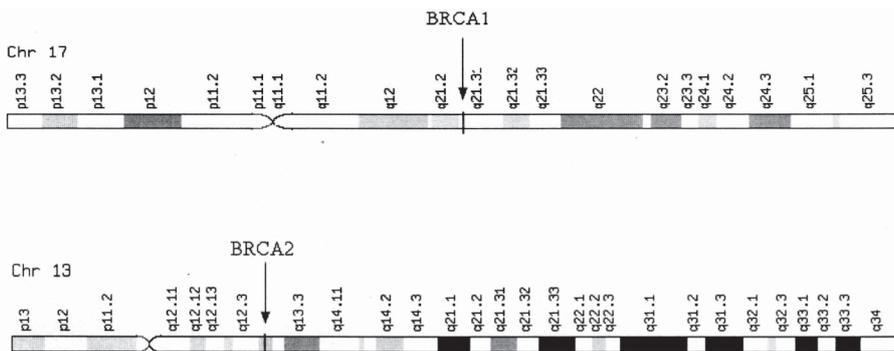


Рис. 11. Расположение гена BRCA1 в BRCA2, соответственно в 17 и 13 хромосомах, и их цитогенетическая структура.

BRCA1/2 в семьях с многочисленными случаями рака груди и пенетрантностью, наблюдаемой у женщин, страдающих спорадическими формами. Эти исследования показывают, что в окончательной пенетрантности мутаций BRCA1/2 у гетерозиготных по ним женщин должны сыграть роль другие генетические факторы.

Таким образом, на роль генов, мутации в которых зарегистрированы у больных раком груди или ассоциированы с этими болезнями, претендуют гены BRCA1, BRCA2, CHEK2, а также MSH2, MSH1, MSH6, PMS2, PMS1.

Уже сегодня алгоритм скрининга среди женщин с высоким риском развития рака яичников, в некоторых учреждениях, включает выявление мутаций в близких родственниках: в BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2; в CHEK2, NBS1, PALB2.

5. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. – Новосибирск: Сиб. универс. изд-во, 2003. – 478 с.
6. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11. №4. – С.258-264.
7. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 264 с.
8. Льюин Б. и др. Клетки. – М.: Бином, 2011.
9. Майборода А.А. Гены и белки онкогенеза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117. №2. – С.132-138.
10. Майборода А.А. Молекулярно-генетические основы

онкогенеза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 116. №1. – С.134-138.

11. Мушкамбаров Е.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. – М.: МИА, 2007. – 536 с.

12. Роберт Л., Ньюсбаум и др. Медицинская генетика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

13. Фогель В., Мотульски А. Генетика человека. – Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – Т. 1. – 312 с.

**Информация об авторе:** Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой, профессор, д.б.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1.

## ПЕДАГОГИКА

© СОНГОЛОВ Г.И., ГАЛЕЕВА О.П. – 2013

УДК: 617-057.4

### ПИРОГОВСКИЕ ТРАДИЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ И ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ

*Геннадий Игнатьевич Сонголов, Ольга Павловна Галеева*

(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.** Признанный историей приоритет Н.И. Пирогова – основание уникальной интегрированной учебной дисциплины оперативной хирургии и топографической анатомии. Она гармонично базируется на двух ведущих векторах обучения студентов: фундаментальный компонент и прикладной компонент. Каким образом реформируемые организационные и методологические основы учебной дисциплины должны отвечать современной образовательной доктрине – воспитанию у студентов профессиональной компетенции? Какова миссия кафедры в грядущих изменениях?

**Ключевые слова:** Н.И. Пирогов, топографическая анатомия, клиническая анатомия, оперативная хирургия, профессиональные компетенции, высшее медицинское образование.

### PIROGOV'S TRADITIONS OF ELEMENTS FORMATION OF THE PROFESSIONAL COMPETENCE IN THE COURSE OF TEACHING TOPOGRAPHICAL ANATOMY AND OPERATIVE SURGERY

*G.I. Songolov, O.P. Galeeva*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The priority of N.I. Pirogov recognised as history – the basis of the unique integrated educational discipline of operative surgery and topographical anatomy. It is harmoniously based on two leading vectors of students training: a fundamental component and an applied component. How reformed organizational and methodological bases of an educational discipline should respond the modern educational doctrine - to foster among the students professional competence? What mission of department in future changes?

**Key words:** N.I. Pirogov, topographical anatomy, clinical anatomy, operative surgery, professional competence, the higher medical education.

Одним из приоритетных достоинств отечественной высшей медицинской школы является преподавание двуединой дисциплины оперативной хирургии и топографической анатомии, концептология которой разработана и внедрена лично Н.И. Пироговым в образовательный процесс в XIX веке. Его проект – не два разрозненных луча, а один цельный вектор оплодотворяющего и дополняющего друг друга, как спирали ДНК, тандема, синтезирующего непрерывно развивающуюся цепь анатомо-клинического мировоззрения врачей.

Стратегической задачей ВУЗов обозначена подготовка специалистов с достаточным ресурсом знаний, умений, навыков и компетенций, определяющих их повседневную конкурентоспособную практическую деятельность. В конце XX века в теории и практике образовательного процесса утвердилось понятие о компетентности как совокупности знаний и способностей специалиста. В государственном образовательном стандарте нового поколения искомым термин звучит как готовность и способность «применять знания, умения, навыки и личностные качества для плодотворной деятельности в конкретной области». Таким образом, критерием верификации компетенции является достижение специалистом положительного для себя и для социума результата. Термин «компетентностный подход» укоренился в результате дискуссий по направлениям модернизации рос-

сийского образования. Его понятийный аппарат ещё окончательно не устоялся. В частности, исследовательская мысль разрабатывает такие структурно-функциональные парадигмы как производство знаний, способностей и генерация интеллекта. Коренное изменение в обществе, влияющее на сферу образования, – ускорение темпов её развития. В результате вуз должен готовить своих питомцев к permanently меняющейся профессиональной деятельности в будущем, о котором мы сами мало что знаем. Первокурсники, которые заполнили учебные аудитории в 2013 году, будут продолжать свою активную трудовую деятельность примерно до 2060 года. Но сегодня часть из них недостаточно готова к усвоению учебного материала в полном объеме, отчего может страдать качество подготовки специалистов. Каким будет здравоохранение в середине XXI века, трудно себе представить не только нам, но и футурологам. Поэтому кафедра готовит студентов к грядущим переменам, развивая у них такие качества, как мобильность, динамизм, конструктивность, универсальность. Мы считаем, что студенты должны активно корректировать собственное обучение.

Компетенции можно разделить на два вида: 1) универсальные, надпрофессиональные, 2) предметно-специализированные, профессиональные. Они включают реестр навыков, компетенций, способностей, которые долж-

ны приобрести выпускники. Проводится ранжирование по уровням усвоения на основе фонда оценочных средств.

Проект паспорта компетенций врача РФ по ФГОС-3 предполагает овладение 8 общекультурными и 32 профессиональными компетенциями [2]. В целом суть компетентностно-ориентированного образования – умение анализировать информацию, самостоятельно принимать решения и действовать функционально грамотно.

Основоположник кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии (ОХиТА) Н.И. Пирогов предвосхитил: «Нет медицины без хирургии, также нет и хирургии без анатомии». Истоки преподавания ОХиТА также глубоки, как и становление всего медицинского образования России. Проект организации её в Петербургской медико-хирургической академии был утвержден приказом военного министра 30 июля 1865 года. Выборы заведующего кафедрой затянулись почти на 2 года, и только 29 ноября 1867 г. она начала функционировать под руководством утвержденного Конференцией экстраординарного профессора Евстафия Ивановича Богдановского [1]. Компетентностный подход всегда присутствовал при изучении ОХиТА. Ибо в этом её суть, её специфическая функция как уникальной учебной дисциплины.

Концепцией преподавания реализуемой только в России методологии двуединой дисциплины было воспитание у студентов сознания осмысливать содержание топографической анатомии умом, глазами и руками практикующего врача. То есть родоначальником необычно структурированной ОХиТА Н.И. Пироговым был заложен в учебный процесс действенный вектор преобразования прежнего пассивного образовательного континуума «знание-информация» в активный концептуальный статус «понимание-способность-действие». Уже в начале своей педагогической деятельности профессор Н.И. Пирогов коренным образом меняет основы преподавания хирургии и вводит анатомо-физиологическое направление. В своей автобиографии, адресованной к И.В. Бертенсону, он пишет: «В медицине я как врач и начальник с первого же моего вступления на учебно-практическое поприще поставил в основание анатомию и физиологию...» [5]. В этом проекте он подчеркивает необходимость уже в академии прививать слушателям практические навыки: «...Преждевременно вышедшие из академии врачи, вступив в госпитали и перевязочные пункты армии, должны к стыду своему заимствовать их дальнейшее практическое образование не у матадоров науки, а от грубой эмпирии фельдшеров» [4]. Это мудрое наблюдение Н.И. Пирогова открывает корни и направление приоритетного развития профессиональных компетенций у студентов медицинских университетов. О том, какое большое значение Н.И. Пирогов придавал мануальному тренингу по оперативной хирургии, свидетельствует его письмо в Университет от 9 января 1859 г. «...разрешить прозектору анатомии Университета в виде опыта практические упражнения студентов в делании на трупях хирургических операций в течение настоящего полугодия» [1].

Н.И. Пирогов убеждал своих коллег о приобретении и совершенствовании студентами практических навыков не только по хирургии, но и по другим специальностям. Например, он писал «...желательно, чтобы студентам была дана возможность получить в университетах все нужные теоретические и практические сведения». Наконец, он, как известно, учредил первый в мире Институт практической анатомии, где обучающийся препарировал биологический материал и запоминал чудную архитектуру человеческого тела, самостоятельно делал учебные операции и постигал науку лечить людей. Это было приближенное к реальности профессиональное образование. Обучение скрупулезному клиническому анализу симптомов заболеваний и повреждений, а также мануальной технике диагностических процедур и оперативных приемов было поставлено очень высоко на его лекциях по хирургической анатомии.

После возвращения из заграничной командировки, еще до начала работы на кафедре в Дерпте, Н.И. Пирогов читал курс хирургической анатомии для врачей в Петербурге. «Наука эта, – пишет он, – у нас и в Германии была еще так нова, что многие из врачей не знали даже ее названия... Я днем изготовлял препараты, обыкновенно на нескольких трупах, демонстрировал на них положение частей какой-либо области и тут же делал на другом трупе все операции,

производящиеся на этой области с соблюдением требуемых хирургической анатомией правил» [6]. Завоевавшие всемирное признание его классические труды «Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций», «Полный курс прикладной анатомии» и «Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, произведенных в трех измерениях через замороженное человеческое тело», отражают этапы его феноменальной творческой биографии. Перечисленная триада научных трудов легла в основу учебной дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия». Н.И. Пирогов, учитель всех учителей, продолжает и сейчас успешно развивать клиническую анатомию, учит нас «мыслью и опытом приобретенных убеждений» и через рубежи веков помогает золотыми стандартами заложенных им научных, врачебных и педагогических традиций. Реестр его достижений неповторим как по глубине замыслов, так и по результатам реального их воплощения в практическую деятельность врачей. Гениальный Н.И. Пирогов посвятил в своей карьере топографической анатомии около 50 лет и сделал эту науку и учебную дисциплину одной из самых востребованных в России [5].

Никто не оспаривает факт, что топографическая анатомия и оперативная хирургия как учебная дисциплина и наука создана в полном объеме одним человеком. Идеи Пирогова не умерли. Они материализовались в плодотворные результаты образовательного процесса в России, в сознание практикующих врачей, врачей-педагогов. Пирогов и сейчас помогает изменять окружающий мир в лучшую сторону.

Цель дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия» (так переименовано в ФГОС-3): анатомо-клиническая подготовка студентов, необходимая для последующих занятий на клинических кафедрах, овладение базовыми навыками лечебных приемов, необходимых в практике каждого врача. Формирование и реализация дисциплинарного «портфеля компетенций» гарантирует последующую эффективность профессиональную деятельность адептов. Самым важным отличием компетенций от традиционной триады «знания – умения – навыки (ЗУН)» является концепция, что она проявляет себя эффективным действием. В ФГОС-3 впервые в директивной форме определены требования не к обязательному минимуму содержания образования (дидактические единицы), а к результатам освоения ООП, выраженных в форме компетенций. Как известно, обязательные минимальные (пороговые) уровни сформированности компетенций устанавливаются вузом самостоятельно.

Уровень владения профессиональными знаниями, способность к общению и умение критически оценивать личные качества лежат в основе учебно-воспитательной работы кафедры. Благодаря Н.И. Пирогову национальная особенность медицинских вузов России стало преподавание топографической анатомии и оперативной хирургии, которая стала важным звеном формирования у студентов клинического мышления, глубокой мотивации самостоятельно думать, всестороннего анализа анатомо-клинической ситуации. Ведущие медицинские факультеты университетов Северной Америки и Старого Света признали целесообразность этой концепции лишь на рубеже XX и XXI веков. У них в учебном плане отсутствует кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, однако эту образовательную нишу заполняют разные кафедры, для которых учебная программа этой дисциплины побочный продукт и у них нет квалифицированных педагогов. Матрица дисциплины рассеяна по образовательному пространству клинических кафедр. Преподаватели, обучающие ОХиТА, зачислены в штатное расписание различных структурных подразделений. За рубежом подготовка врачей в России на интегрированной кафедре вызывает явное одобрение и желание перенять этот ценный опыт. Для двуединой учебной дисциплины, выпестованной гениальным анатомом и хирургом Н.И. Пироговым, был характерен с момента её зарождения профессионально-ориентированный алгоритм обучения, который акцентировал внимание на качестве образования, на прикладном аспекте. В качестве результата обучения рассматривается способность врача действовать самостоятельно и эффективно в различных ситуациях, а не только совокупность переработанной информации. Это была по проекту, по содержанию, по результату приоритетная отечественная концепция формирования у будущих врачей клинического мышления,

блестяще выдержавшая испытание временем. Ведущая цель практических занятий – качественное овладение на основе безупречного знания топографической анатомии мануальными навыками, пониманиями и способностями выполнения неотложных и плановых диагностических и лечебных приемов (ПХО, трахеостомия, остановка кровотечения, пункция и катетеризация вен, торакоцентез, лапароцентез, пункций перикарда, плевральной полости и др.) [3].

Также важна анатомо-клиническая верификация симптомов, выявляемых при классическом обследовании пациентов и при использовании современных визуализирующих технологий. Учебная программа курса раскрывает структуру и суть хирургической операции, её анатомическую обоснованность, физиологическую дозволенность, доказательную целесообразность. На достижение этих параметров и направлена дидактическая поддержка учебной дисциплины. Мотивационный контекст незримо присутствует в проекте любого практического занятия и управляет действиями студентов. Заинтересованность к погружению в топографо-анатомический мир здорового или больного человека обеспечивается не изнурительной зубрежкой, а складывающимися потребностями саморазвивающегося творческого потенциала будущего специалиста. При этом описательная анатомия перерастает в полнокровную клиническую анатомию, в энциклопедию практикующего врача, так как субъект обучения уже многое понимает, он самостоятельно конструирует и отстаивает заявленные диагностические и лечебные проекты. Так завершается очередной круг интеллектуальной спирали развития обучающихся.

Базовой основой обучения на кафедре, безусловно, является самостоятельная работа студентов под управлением преподавателя на анатомическом, симуляционном и экспериментальном материале. Муляжи, фантомы и виртуальная хирургия не могут формировать адекватные сенсорно-тактильные ощущения врача, но они закрепляют целеполагающие манипуляционные стереотипы. Занятия в учебной операционной, в прозекторской позволяют реально оценить форму и содержание природных анатомических моделей. При такой методике преподавания у студентов не возникает негативного барьера, конфликта между нативными и имитационными ресурсами обучения. Преподаватель добивается активного участия каждого студента в освоении умений, навыков и пониманий, всего того, что в итоге позволяет вынести вердикт «способен и готов».

Уровни дисциплинарной компетенции:

а) по топографической анатомии – способен и готов использовать в лечебно-диагностической деятельности знания клинической анатомии клетчаточных пространств, проекции магистральных сосудов и нервов, коллатеральном кровообращении при нарушении проходности магистральных кровеносных сосудов; органов, их скелетопию и синтопию для выбора хирургических доступов и видов оперативных вмешательств, предупреждения ятрогенных ошибок;

б) по оперативной хирургии – способен и готов использовать в лечебно-диагностической деятельности знания о видах, способах и технике хирургических операций, хирургических аппаратах и инструментах, пользоваться хирургическим инструментарием общего назначения; выполнять на тренажерах, биологических объектах и экспериментальных

животных основные оперативные приемы (разрез тканей, разрезы для вскрытия панарициев, флегмон кисти и стопы, хирургический доступ, вязание узлов, наложение и снятие швов, пункция плевральной полости) и операции (коникотомия, трахеостомия, венесекция, экспозиция и лигатура магистральных артерий и др.).

Учебно-воспитательный процесс включает и общекультурную компетенцию: способен и готов анализировать социально-значимые проблемы и процессы, использовать на практике методы естественнонаучных, медико-биологических наук в различных видах профессиональной и социальной деятельности.

Воспитание у студентов начальной профессиональной компетенции осуществляется при должном обеспечении современными тренажерами и аппаратами.

Клиническая анатомия – это ответственное профессиональное путешествие в глубь человеческого тела, продолжающееся у врача всю жизнь. Оно позволяет понять бесконечную сложность, удивительную красоту и мудрое величие человеческого тела. При оценке перспектив изучения топографической анатомии иногда смешивают два понятия: содержание предмета и знание его. Не может быть дискредитирована учебная дисциплина только потому, что не все врачи безупречно освоили методологию прикладной анатомии и не все приобретенные компетенции используют в повседневной практической работе. Для аттестации обучающихся на соответствие их персональных достижений поэтапным требованиям соответствующей ОПОП (текущая и промежуточная аттестация) создаются фонды оценочных средств, позволяющие объективно оценить их компетенции. Фонды оценочных средств для промежуточной аттестации разрабатываются и утверждаются кафедрой самостоятельно [2].

Широкое использование в учебном процессе компьютерных технологий, ситуационных задач, мануальных тренингов предполагает разработку новых рабочих программ, их методическое сопровождение. Еще больших усилий, чем внедрение быстро развивающейся компьютерной томографии и её приложений, требует процесс практического освоения её будущими врачами. Обучение сегодня направлено на безупречное знание клинической анатомии современных визуализирующих технологий. Это целеполагающая задача остается краеугольным камнем современного компетентностного обучения. Сегодня приходится изучать и осваивать гораздо больше, чем вчера, а завтра нужно будет уметь делать намного больше, чем сегодня. Топографическая анатомия и оперативная хирургия нужна всем обучающимся, чтобы заниматься практикой на высоком конкурентоспособном уровне. Образовательный процесс по нашей дисциплине должен быть настолько эффективным, насколько это возможно, т.к. никто не будет отрицать, что клиницисты не могут обойтись в своей профессиональной деятельности без заявленных компетенций по клинической анатомии. Проводимая модернизация здравоохранения предъявляет новые требования к деятельности врачей-специалистов, подразумевает максимальное овладение ими практических навыков во время обучения. Благоприятные перспективы для этого имеются на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии, бережно сохраняющей и приумножающей традиции Н.И. Пирогова.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Большаков О.П.* Место и роль топографической анатомии и клинической анатомии в современной системе высшего медицинского образования // *Морфология*. – 2008. – №1. – С.7-19.
2. *Дыдыкин С.С.* Перспективы развития хирургии в XXI веке и роль оперативной хирургии и топографической анатомии // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. – 2007. – №3. – С.97-98.
3. *Каган И.И.* Клиническая анатомия в современной морфологии и медицине // *Медицинское образование и профессиональное развитие*. – 2011. – №2. – С.27-35.
4. *Корнев С.В., Изранов В.А.* Инновационные технологии

преподавания анатомии человека // *Медицинское образование*. – Сборник тезисов. – 2013. – С.244-245.

5. *Пирогов Н.И.* Автобиографические произведения // *Пирогов Н.И. Собрание сочинений*. – М.: Госиздатмедлит, 1962. – В 8 т.: Т.8. – С.69-413.

6. *Сонголов Г.И.* Клиническая анатомия Пирогова – выдающееся научное свершение и приоритет России // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 107. №8. – С.112-118.

7. *Сонголов Г.И., Галева О.П., Зайцев А.П.* Н.И. Пирогов и его вклад в клиническую анатомию: взгляд через рубежи веков // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – №4 (80). Ч.2. – С.303-309.

**Информация об авторах:** Сонголов Геннадий Игнатьевич – заведующий кафедрой, доцент, к.м.н.; Галева Ольга Павловна – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

# АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ХОДАКОВА О.В., ШИЛЬНИКОВА Н.Ф., КУЙДИНА Н.А. – 2013  
УДК 614.253.83

## ОЦЕНКА ФАКТОРНОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ПРАВОВОЙ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ВРАЧЕЙ В ОБЛАСТИ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ОБ ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН

Ольга Владимировна Ходакова, Наталья Федоровна Шильникова, Надежда Анатольевна Куйдина  
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра  
общественного здоровья и здравоохранения и экономики здравоохранения,  
зав. – д.м.н., проф. Н.Ф. Шильникова)

**Резюме.** В статье освещены вопросы правовой грамотности врачей, работающих в государственных учреждениях Забайкальского края. С целью оценки уровня информированности врачей в области охраны здоровья граждан и выявления факторов риска недостаточно высокой правовой грамотности проводилось анкетирование 430 респондентов, с последующей статистической обработкой материалов методами расчета относительного риска, однофакторного дисперсионного анализа и критерия  $\chi^2$ . В ходе исследования установлен недостаточный объем знаний врачей по частным разделам медицинского права, и выявлены факторы, влияющие на формирование уровня правовой грамотности.

**Ключевые слова:** права пациентов, правовая грамотность, факторы риска, дефект оказания медицинской помощи

## THE EVALUATION OF FACTOR CONDITIONALITY OF LEGAL INFORMATION AWARENESS OF PHYSICIANS IN THE FIELD OF LEGISLATION ON PUBLIC HEALTH PROTECTION

O.V. Khodakova, N.F. Shilnikova, N.A. Kuydina  
(Chita State Medical Academy, Russia)

**Summary.** The paper is devoted to the legal literacy of physicians working in the state institutions of Zabaikalsky Krai. 430 respondents were interviewed in order to estimate the level of physicians' awareness in the field of public health protection and to reveal risk factors of the low legal literacy. The methods of relative risk calculation, single-factor dispersive analysis and criterion  $\chi^2$  were used. The study established low awareness of physicians in the private section of medical law and the factors influencing on the formation of legal literacy.

**Key words:** patients' rights, legal literacy, risk factors, the defect of medical care.

Законодательство об охране здоровья граждан в последние годы претерпело многочисленные нововведения. До 70-х годов XX века в мировой практике отношения между врачом и пациентом определялись в основном принципами медицинской этики, что отражалось в патернализме положения медицинского работника. В современном обществе в РФ отмечается расширение нормативно-правовой базы, особенно в части прав, которыми наделен пациент, что приводит к увеличению степени гражданской активности в вопросах, связанных с реализацией прав потребителей медицинских услуг. Наряду с повышением требований пациентов, предъявляемых к правовой грамотности врачей, уровень информированности медицинских работников в области охраны здоровья остается недостаточным. Ряд авторов выявили, что правовая информированность врачей рассматривается в роли значимой причины, влияющей на уровень удовлетворенности граждан качеством медицинской помощи [1,4]. Этим объясняется ежегодное увеличение числа судебных исков, предъявляемых медицинским организациям, реализующим программы ОМС. По данным Федерального Фонда обязательного медицинского страхования за первое полугодие 2012 г. по поводу нарушения прав и законных интересов граждан поступило 23,0 тыс. жалоб, из них обоснованными признаны 58,2% жалоб. Одним из факторов улучшения качества медицинской помощи по мнению А.В. Воропаева и соавт. (2004) является повышение правовой грамотности медицинских работников [3].

Учитывая актуальность данной проблемы, нами целью нашей работы стала оценка роли правовой информированности врачей в системе управления качеством медицинской помощи и выявления факторов, влияющих на степень формирования правовой информированности медицинских работников.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе государственных учреждений здравоохранения Забайкальского края. Для реализации социологического метода разработана специальная анкета, включающая следующие блоки ключевых вопросов: блок вопросов, отражающий качественную характеристику врачебного состава; блок о правах пациентов, позволяющий оценить уровень правовой грамотности врачей, как по общим, так и по частным разделам медицинского права; блок об источниках знаний о правах пациентов и блок вопросов, выявляющий случаи нарушения прав пациентов т.е. дефекты оказания медицинской помощи. В анкете использованы закрытые вопросы, в которых респонденту предлагается выбрать один или несколько вариантов ответа.

Для изучения влияния профессиональных и социальных характеристик на уровень правовой грамотности медицинских работников были применены методика расчета относительного риска [6] и методика однофакторного дисперсионного анализа [5]. Расчет относительного риска (RR) производился с учетом зависимых и независимых компонентов. К независимым компонентам нами отнесены социальные (стаж) и профессиональные (специальность, квалификационная категория, условия, в которых работают и оказывают медицинскую помощь, врачи) факторы. В качестве зависимых переменных рассматривались такие показатели, как удельный вес правильных ответов врачей, характеризующих их знания о правах пациентов. В соответствии с методикой, относительный риск – это отношение абсолютных рисков при наличии ( $R_c$ ) и отсутствии воздействия ( $R_{не}$ ) изучаемого фактора (специальность, квалификационная категория, условия, в которых работают и оказывают медицинскую помощь врачи, стаж). Расчет проводился по формуле  $RR = R_c / R_{не}$ , где  $R_c$  – абсолютный риск, связанный с потенциальным фак-

тором, выражает вероятность изучаемого исхода (недостаточного уровня правовой грамотности) у лиц, подвергшихся воздействию этого фактора (экспонированная группа),  $R_{не}$  – абсолютный риск возникновения изучаемого исхода (недостаточного уровня правовой грамотности) у лиц, не подвергшихся воздействию данного фактора (неэкспонированная группа).

Отношение RR показывает, во сколько раз отличается уровень правовой грамотности среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию факторов риска. Для анализа данные аналитического исследования сводятся в четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1).

Таблица 1

Таблица сопряженности

Группы	Не знают	Знают	Итого
Экспонированные	a	b	a+b
Неэкспонированные	c	d	c+d

Пользуясь данными такой таблицы, формула для расчета относительного риска представлена следующим образом:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

где  $\frac{a}{a+b}$  – доля лиц с недостаточным уровнем

правовой грамотности в экспонированной группе,

$\frac{c}{c+d}$  – доля лиц с недостаточным уровнем правовой грамотности в неэкспонированной группе. Если значение  $RR > 1$ , то недостаточная правовая информированность в области охраны здоровья граждан может быть связана с действием данного фактора.

Дополнительно для оценки факторной обусловленности недостаточного уровня правовой грамотности врачей в области охраны здоровья граждан применялся метод однофакторного дисперсионного анализа, с выделением факторных признаков (стаж, квалификационная категория, специальность, условия оказания медицинской помощи, в которых работает врач), представленных в нескольких градациях, и резульативного признака (число респондентов, обладающие недостаточным уровнем правовой грамотности). Данные признаки входили в состав дисперсионного комплекса, в котором рассчитывались следующие показатели:

$\sum V_j = V_1 + V_2 + V_3$ ,  $\sum V_{общ} = \sum V_{j1} + \sum V_{j2} + \sum V_{j3}$ , где  $V_1, V_2, V_3$  – варианты по каждой градации фактора,  $\sum V_{j1}, \sum V_{j2}, \sum V_{j3}$  – варианты по всем градациям фактора.

Полученные данные позволяют рассчитать дисперсии:  $D_{факт.} = \sum h - H$ ;  $h = (\sum V_j)^2 / N$ ;  $H = (\sum V)^2 / N$ ;  $D_{ост.} = (\sum V)^2 - \sum h$ ;  $D_{общ.} = (\sum V)^2 - H$ , где  $D_{общ.}$  – общая дисперсия, характеризует разбросом вариант (наблюдаемых значений) от общего среднего;  $D_{факт.}$  – факторная (межгрупповая) дисперсия, характеризует разброс групповых средних от общего среднего;  $D_{ост.}$  – остаточная (внутригрупповая) дисперсия, характеризует рассеяние вариант внутри групп.

Преимуществом проведения дисперсионного однофакторного анализа является то, что кроме выявления характеристик, которые выступают в качестве фактора, влияющего на уровень правовой грамотности, можно установить силу их влияния, путем сравнения факторной и остаточной дисперсии. Показатель силы влияния фактора  $\eta^2$  показывает, какую долю занимает влияние изучаемого фактора среди всех других факторов и определяется по формуле:

$$\eta^2 = \frac{D_{факт.}}{D_{общ.}} \times 100\%$$

где  $\eta^2$  – показатель силы влияния фактора.

Оценка статистической значимости результатов проведения методом Фишера, который включал расчет критерия Фишера и сравнение его со стандартным табличным значением. Значимыми признавались показатели при  $p < 0,05$ .

С целью установления статистической значимости различия возможности возникновения дефектов оказания медицинской помощи в сравниваемых группах при наличии или отсутствии определенных социальных характеристик применялся критерий соответствия  $\chi^2$ , в основе, которого лежит «нулевая гипотеза» и расчет разницы между фактическими и «ожидаемыми» данными. Чем больше эта разница, тем с большей вероятностью можно утверждать, что существуют различия в сравниваемых выборочных совокупностях.

Число респондентов, принявших участие в анкетировании, составило 430 врачей. Подавляющее большинство (64,3%) опрошенных – женщины. В составе трудовых ресурсов медицинских организаций практически ровно распределились специалисты с небольшим стажем (до 5 лет – 17%, 5-10 лет – 15%) и врачи со стажем работы более 25 лет (30%). Удельный вес лиц со стажем 10-15 лет – 17%, со стажем 15-20 и 20-25 лет (11% и 10% соответственно). Таким образом, в структуре «стажированности» медицинских работников отмечается практически равная доля врачей с большим стажем работы, врачей, находящихся в расцвете профессионального роста, и молодых специалистов. Данное состояние кадрового состава позволяет создать прочную цепочку для передачи накопленного профессионального опыта.

При распределении врачей по медицинским специальностям выделены следующие профили: терапия, хирургия, акушерство и гинекология. Узкие специалисты входят в группу респондентов «другое». Практически равные доли респондентов работают по специальности терапия и хирургия (28% и 30% соответственно). В группе «другое» 28% – анестезиологи-реаниматологи, 23% – врачи функциональной и клинической лабораторной диагностики. Удельный вес акушеров-гинекологов в структуре опрашиваемых минимальный – 5%.

По уровню профессиональной подготовки большая часть опрошенных имела квалификационные категории: 47% аттестованы на высшую, 19% на I и 16% на II квалификационную категорию. Значительное большинство респондентов работают и оказывают медицинскую помощь в стационарных условиях (71%), соответственно на долю респондентов, работающих в амбулаторно-поликлинических условиях, приходилось 29%.

## Результаты и обсуждения

При анализе информированности врачей о законодательных актах, регламентирующих права пациентов, выявлено, что наиболее известными являются – Конституция РФ (85%), Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (77%), Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (77%). Это можно связать с тем, что данные нормативно-правовые акты являются базовыми в работе с пациентами и используются в ежедневной практике.

Наименее врачи осведомлены о таких правовых актах, как Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (45%), Федеральный закон «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» (25%), Федеральный закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (31%), Федеральный закон «О государственной социальной помощи в Российской Федерации» (29%), т.к. эти законы рассматриваются в частных случаях оказания медицинской помощи и используются определенными категориями специалистов. Полученные данные коррелируют с данными, представленными в литературе. Так, Е.К. Баклушина и соавт. называют низкий уровень правовой грамотности фактором, обуславливающим недостаточный уровень реализации прав пациентов врачами детских стационаров [1]. Е.Х. Баринов и соавт. указывают на необходимость повышения медико-правовой осведомленности медицинских работников для уменьшения числа профессиональных ошибок [2]. Т.Г. Светличной и соавт. выявлены удовлетворительные общие (79,4%) и неудовлетворительные частные (53,6%) знания медицинских работников о правах пациентов при получении медицинской помощи [7].

Блок правового обеспечения граждан в области охраны здоровья знаком опрошенным: 95,8% респондентов отмечают, что пациенты обладают правом на информированное согласие на медицинское вмешательство, 94,4% называют

право на информированный отказ от медицинского вмешательства, 90,8% указывают право на выбор врача и право на участие в обязательном медицинском страховании; 88,5% респондентов известно право на выбор медицинской организации. Наименее известны респондентам право на возмещение ущерба, причиненного при оказании медицинской помощи (81,2% респондентов указали его) и право пациентов на гуманное обращение (80,5%). При ответе на вопрос о том, какие права пациента наиболее значимы, респондентами не выделено приоритетных прав (табл. 2).

Распределение ответов врачей об определении наиболее значимых прав пациентов на 100 опрошенных

Наиболее значимое право пациента	Доля респондентов, %
Право на гуманное обращение	62,7
Право на выбор врача	59,9
Право на участие в обязательном и добровольном медицинском страховании	53,8
Право на выбор лечебного учреждения	65,5
Право на информацию о состоянии здоровья	64,3
Право на информированное согласие на медицинское вмешательство	58,7
Право на информированный отказ от медицинского вмешательства	50,5
Право на возмещение ущерба, причиненного при оказании медицинской помощи	40,0

Среди механизмов возмещения вреда здоровью пациента большее число респондентов (78,2%) отмечают, что ущерб возмещает медицинская организация по решению суда. Половина врачей (52,3%) указывает, что вред может возмещать администрация медицинской организации. Менее известны механизмы возмещения ущерба страховой медицинской компанией в досудебном порядке и врачом, виновным в причинении вреда, в порядке регрессных требований (36,9% и 35,2% соответственно), 4% респондентов ответили, что пациент не может претендовать на возмещение вреда здоровью.

Субъективная оценка правовой грамотности респондентами указывает на недостаточно высокий уровень самооценки: 53,5% знают общие правовые нормы, при этом можно дополнить знания по частным разделам прав пациентов, 20,7% отмечают недостаточность правовой информированности в силу отсутствия специальных знаний и лишь 25,6% уровень знаний оценивают как достаточный.

Анализируя ответы об источниках знаний о правах пациентов, выяснено, что 70,4% респондентов получают знания при обмене информацией с коллегами, данные сведения не всегда достоверны, 68,3% – в качестве источника используют знания, полученные при обучении в медицинском вузе, 66,2% – чтение периодических медицинских изданий, 61,5% – знания, полученные на циклах повышения квалификации, 22,3% – при чтении специальной юридической литературы. Это говорит о том, что при подготовке медицинских кадров в учебных заведениях уделяется недостаточное внимание вопросам медицинского права как на этапе додипломной подготовки, так и в рамках освоения послевузовских программ профессиональной подготовки, что приводит к недостаточно высокому уровню правовой грамотности врачей.

При изучении влияния отдельных социальных и профессиональных характеристик как факторов риска недостаточного уровня правовой грамотности методом расчета относительного риска установлена статистическая закономерность. Анализируя условия оказания медицинской помощи, выявлено, что стационарные условия (RR=1,08) в отличие от амбулаторно-поликлинических (RR=0,59) выступают в качестве фактора риска недостаточного уровня правовой инфор-

мированности. При рассмотрении стажа как фактора риска недостаточной правовой информированности, установлено, что как молодые специалисты (стаж до 5 лет RR=1,078; 5-10 лет RR=1,028), так врачи с достаточными стажем (10-15 лет RR= 1,249) и врачи с большим опытом работы (20-25 лет RR=1,227) вошли в группу риска. При расчете коэффициента относительного риска для квалификационной категории, достоверно не выявлено влияния наличия или отсутствия квалификационной категории.

При оценке влияния врачебной специальности на уровень правовой информированности медицинских работников выявлено, что оказание услуг по профилю хирургия, а также анестезиология-реаниматология может быть рассмотрена в качестве относительного риска. Объективно, оказание специализированной помощи в условиях стационара обуславливает более высокий уровень требований пациентов, предъявляемые к профессиональным знаниям медицинских работников

данных специальностей. Полученные результаты указывают на необходимость использования превентивных мер по предотвращению возникновения дефекта при оказании медицинской помощи в разрезе данных специальностей.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа для выявления профессиональных и социальных характеристик респондентов, predisposing к недостаточному уровню правовой грамотности медицинских работников установлено, что стаж ( $F=0,83 < F_{st}=3,2$ ), квалификационная категория ( $F=1,7 < F_{st}=3,5$ ), специальность ( $F=0,96 < F_{st}=4,8$ ) и условия оказания медицинской помощи ( $F=2,7 < F_{st}=4,8$ ) статистически значимо не влияют на уровень правовой информированности врачей.

В ходе анализа результатов нами выделена группа респондентов, указавших на случаи нарушения прав пациентов в собственной врачебной практике (13,2%). В данной группе проводится расчет критерия хи-квадрата, с целью установления влияния определенных социальных характеристик респондентов на вероятность возникновения дефекта оказания медицинской помощи. Полученные результаты позволяют утверждать, что статистически значимо в роли фактора, потенциально влияющего на возможность возникновения дефекта можно рассматривать стаж работы ( $\chi^2=11,5$ ). Такие социальные характеристики как специальность ( $\chi^2=6,56$ ), квалификационная категория ( $\chi^2=5,97$ ), условия оказания медицинской помощи ( $\chi^2=0,54$ ) статистически значимо не влияют на возможность возникновения дефекта оказания медицинской помощи.

Таким образом, полученные данные обуславливают необходимость постоянного повышения и поддержания уровня правовой грамотности медицинского персонала с целью реализации прав пациентов в процессе оказания медицинской помощи и повышения уровня их социальной удовлетворенности. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на степень формирования уровня правовой информированности врачей необходимо для формирования модели управления качеством медицинской помощи и разработки и внедрения превентивных мероприятий по предотвращению нарушений прав пациентов при обращении их за медицинской помощью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баклушина Е.К., Нуженкова М.В., Дмитриев С.Н. Отдельные аспекты реализации прав пациента ребенка врачами детских стационаров // Детская больница. – 2011. – №7. – С.4-7.
2. Баринев Е.Х., Муздыбаев Б.М., Ромодановский П.О., Черкалина Е.Н. Исследование причин профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи новорожденным – важная задача практического здравоохранения // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2011. – Т. 11. №41-42-1-2. – С.5-8.

3. Воротаев А.В., Воротаева И.В., Исаев Ю.С., Малов И.В. Медицинское право – актуальная потребность российского здравоохранения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – Т. 43. №2. – С.105-108.

4. Дудов А.С., Шишов М.А. Современное состояние профессиональной правовой информированности медицинских работников // Научные труды III Всероссийского съезда (национального конгресса) по медицинскому праву. – М.: НАМП, 2007. – С.631-637.

5. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравооо-

ранения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С.179-193.

6. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. – М.: Финансы и Статистика, 2007. – С.405-407.

7. Светличная Т.Г., Цыганова О.А., Зинкевич В.К.

Характеристика правовой информированности медицинских работников муниципального здравоохранения // Медицинское право. – 2011. – Т. 40. №6. – С.19-24.

**Информация об авторах:** Ходакова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры, e-mail: hodakova.ov@mail.ru, тел. (3022) 324362, 672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39а; Шильникова Наталья Федоровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, тел. (3022) 354187; Куйдина Надежда Анатольевна – ассистент кафедры, тел. (3022) 354187.

## ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. – 2013  
УДК: 930.2(07)

### ОБ ОДНОМ ИЗ УКАЗОВ ИМПЕРАТРИЦЫ АННЫ ИОАННОВНЫ

*Николай Федорович Неделько*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины с основами правообразования, зав. – к.м.н., доц. А.В. Воропаев)

**Резюме.** В статье вскрывается болезненный пласт российского исторического прошлого. В указе императрицы Анны Иоанновны упоминается о смертной казни иркутского вице-губернатора А. Жолобова. На основе исторических источников интерпретируются некоторые причины возникновения этого приговора.

**Ключевые слова:** указ, императрица Анна Иоанновна, смертная казнь, вице-губернатор А. Жолобов, приговор.

### ABOUT ONE OF DECREES OF EMPRESS ANNA IOANOVNA

*N.F. Nedel'ko*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The paper describes the difficult period of the Russian historical past. The death penalty of Irkutsk vice governor A. Zholobov is mentioned in Anna Ioanovna's decree. Some reasons for this sentence are interpreted on the base of historical sources.

**Key words:** empress Anna Ioanovna, death penalty, vice governor A. Zholobov, sentence.

*Будем же уважать наше прошлое, ибо без него все мы, как деревья без корней.  
Будем чтить священную память людей из былого времени с их  
нележкой и сложной судьбой.  
В. Пикун*

В научной библиотеке Иркутского государственного университета находится уникальный исторический документ – указ императрицы Анны Иоанновны, свидетельствующий о жизни, деятельности, государственных преступлениях и казни иркутского вице-губернатора А. Жолобова [2,18].

Что же было инспирировано вице-губернатору А. Жолобову? И что следует понимать под государственным преступлением в историческом аспекте?

Понятие «политическое (государственное) преступление» появилось в Древней Руси не раньше XIV века, и его не выделяли среди других тяжких преступлений.

Соборное Уложение царя Алексея Михайловича (1649 г.) впервые четко отделяло государственное преступление (как наиболее важное) от других [1].

Хотя во II главе Соборного Уложения говорилось о «государской чести», в её тексте не было ни одной статьи, которая устанавливала бы наказание за словесное оскорбление царя или членов его семьи, поругание государственной власти. Некоторым дополнением к II главе Соборного Уложения могли послужить указы, изданные правительством Софьи Алексеевны в 1682 г. вскоре после подавления стрелецкого бунта. В этих указах определялись наказания за составление и хранение «прелестных и смутных писем», а также за произнесение «непристойных слов о государях» и «смутных и похвальных речей Московскому смутному времени». Первый

указ предписывал за эти преступления «казнить смертью, безо всякого милосердия» (1682 г.). В 1683 г. смертная казнь за «непристойные речи» была заменена «битьем кнутом и батоги» и «вместо смертных казни чинить наказание, бить кнутом и ссылат в ссылку ...» [14,15,16].

В Соборном Уложении формула «слово и дело государево» не раз использовалась в текстах статей, но в них не было отмечено точных границ её установления. Согласно обычному толкованию, «государевым делом» считалось все, что, по мнению народных масс, должно было интересовать царя, а поэтому в приказные избы и в центральные приказы поступала чрезвычайно пестрая масса изветов – это доносы на лиц, совершавших поступки, задевающие престиж царя и его власть, сведения о хищениях государственной казны или государственного имущества, сообщения о злоупотреблении властью и взяточничестве должностных лиц [7].

Но в любом случае опытные приказные служители Преображенского приказа могли легко распознать, насколько серьёзны были обвинения, выдвинутые человеком, сказавшим «слово и дело» («Я обвиняю вас в оскорблении государя словом и делом!»), тем более против государственного чиновника.

При Петре I произошло резкое расширение рамок преступлений, которые стали называть государственными. В 1713 г. Царь писал: «Сказать во всем государстве (дабы не-

ведением никто не отговаривался), что все преступники и повредители интересов государственных ... таких без всякие пощады казнить смертью ...».

В 1723 г. Петр I разделил все преступления на «партикулярные» (частные) и государственные, к которым относилось «все то, что вред и убыток государству приключить может», в том числе и все служебные проступки чиновников. Царь считал, что чиновник-преступник наносит государству ущерб даже больший, чем воин, изменивший государю на поле боя, поэтому такой чиновник подлежал смертной казни «яко нарушитель государственных праф своей должности».

В петровские времена государственными преступлениями считалось все, что совершалось вопреки закону. В законодательстве возник обобщенный тип «врага царя и Отечества» – «преслушник указов и положенных законов».

К основным видам государственных преступлений тогда относились: умысел на жизнь и здоровье государя, измена, бунт, «скоп» и заговор; самозванство; «непристойные слова» ... (самый распространенный вид государственных преступлений); рассуждения о происхождении российских монархов ... [6].

Мы знаем немало примеров из российской и сибирской истории, которые рассказывают о том, как воеводы, губернаторы, а иногда и простые смертные «за большие грехи и разные лихоимства» подвергались смертельным наказаниям.

В 1682 г. в Пустозерске был сожжен протопоп Аввакум Петрович – «ревнитель за старую веру», «за Великие на царский дом хулы».

В 1717 г. иркутский воевода Л.Р. Ракигин за казнокрадство и грабежи был казнен «отсечением головы».

В 1721 г. первый сибирский губернатор М.П. Гагарин был казнен «за великие казнокрадства».

Все эти примеры и указ о смертном приговоре Жолобова заставляют кое о чем задуматься. В России за государственную измену (по свидетельству Н.Б. Голиковой [7], государственной изменой считалось: прямой переход на сторону врага, выдача военных секретов и шпионаж, всякая помощь врагу, а также враждебная русскому государству агитация, под влиянием которой люди покидали пределы родной страны), за осуждение, осквернение царской семьи, за казнокрадство, за хищение государственного имущества, за грабежи и разбои и др. Но некоторые пункты обвинений, выдвинутые против Жолобова, на наш взгляд, являются не обоснованными и не конкретными, и никак не подходят под понятие «государственное преступление».

В октябре 1731 г. в иркутскую провинцию прибыл статский советник Алексей Жолобов (ему были подчинены воеводы – Селенгинский, Нерчинский, Илимский, Якутский и начальники Охотска и Камчатки ...), который вскоре вступил в должность вице-губернатора. Почти сразу же в Тобольск и Москву стали поступать на него жалобы.

Из летописи следует: «К канцелярским делам был заобычен и в судебных делах разсудителен: и в бытность ево колодников (арестант в колодах. – Н.Н.) имелось малое число. В казенных сборах был радетель (радатель – покровитель. – Н.Н.) и своим старанием соборную церковь (Богоявленский собор. – Н.Н.) достроил. А средним по достоинству людям никаких обид не чинил; токмо к богатым приметки по притчинам чинил и взятки брал, промышленным, которым в пашпортах сроки минули, из взяток от себе пашпорты давал ... чинил прицепки для насыщения своего корыстолюбия (стремление к личной выгоде, наживе. – Н.Н.) ... Все граждане его любили, потому что до них был милостив ...» [11,13].

В сентябре 1732 г. Жолобов по долгу службы отбыл за Байкал. А в январе 1733 г. на смену губернатора прибыл в Иркутск статский советник К.К. Сытин, который в дороге заболел. По прибытии в Иркутск Жолобов посетил Сытина, и между ними произошла ссора, т.к. супруга его при освобождении губернаторского дома вывезла из него все, так что больной Сытин вынужден был спать на полу. После ссоры больной Сытин слег в постель и вскоре умер.

Чтобы покончить с властью Жолобова, полковник С. Лисовский с дворянами направил челобитную в Тобольск. В ней доносилось, что губернатор «чинил обиды и ..., и брал лихоимственные взятки и чинил винные подряды высокою ценою».

Жолобов путем интриг и, опираясь на иркутское купе-

чество, добился для себя нового указа о назначении вице-губернатора, после чего стал мстить своим врагам.

В апреле 1733 г. Жолобов вновь вступил в должность вице-губернатора. Лисовский был арестован, закован в кандалы и отправлен в Тобольск. Но больше всего он издевался над дворянином И. Литвинцевым, которого арестовал «за розданные денги ис казны в бытность ево управителем в Нерчинску промышленным для соболиного промыслу».

По приказу Жолобова Литвинцева избивали несколько дней, а когда он назвал губернатора вором и кричал: «Слово и дело», Жолобов стал его истязать и пытать, после чего Литвинцев едва не умер.

В мае 1733 г. по ранее посланным челобитным из Тобольска в Иркутск посылают следователя, бригадира А. Сухарева для следствия о злоупотреблениях, жестокости и произволе губернатора Жолобова. Сухарев в первый же день допросил его, но последующие вызовы он проигнорировал следователя.

В августе 1733 г. из Сибирской Губернской Канцелярии был получен указ, согласно которому бригадир Сухарев должен сменить Жолобова и продолжать следствие. Губернатор попытался оказать сопротивление ему, но был арестован.

В ноябре 1734 г. по именному указу из Петербурга прибыл лейб-гвардии поручик А. Пущин, который изъясил следственное дело и всех причастных к нему лиц увез с собой в Петербург.

Из летописи следует: «Такое событие почитал Жолобов для себя счастьем. Он надеялся оправдаться и отвергнуть Сухарева и доносителя улики. Но напрасно». Он был обвинен в лихоимстве (взяточничестве – Н.Н.), превышении власти, и в июле 1736 г. был казнен «отсечением головы». В указе разъяснялось, что он, «презирая наши указы и присяжную должность, в бытность, в Иркутске вице-губернатором злохотростными своими вымыслами чинил многие государственные преступления».

В указе императрицы Анны Иоанновны представлен подробный перечень разных по своему содержанию пунктов, свидетельствующих о многих государственных преступлениях губернатора Жолобова [2,3,10,20].

Вот эти пункты: 1. в Нерчинске по «важному делу» «великие себе взятки» брал с казака М. Белокопытова и с посадского человека А. Судейкина. 2. «показывал он немалую важность», «писал многие важные дела» на бывшего Сибирского Губернатора А. Плещеева, на бригадира А. Сухарева, на секретаря К. Баженова. 3. имел дело (дружил. – Н.Н.) с «подозрительными шельмованными людьми» (шельма – плут, обманщик, негодяй, пройдоха. – Н.Н.), и «слыша от тех ссылочных» вымышленные ими «важные дела», на них не доносил. 4. во время его ареста офицерами он «обнажал свою шпагу и учинил противность». 5. с дворянина Литвинцева «брал великие взятки и пытал собою». 6. в ходе следствия были обнаружены «важные дела», о которых «умолчал» и «учинил упущение», т.е. не доложил куда следовало бы.

Кроме вышеуказанных пунктов Жолобову вменялись также и другие государственные преступления: а) брал с народа и спрочих чинов «лихоимствующие взятки». б) с ясачных (сборщиков налога. – Н.Н.) людей взял себе немалые взятки. Из-за этих поборов аборигены не смогли заплатить государству ясака на 8230 соболей. в) многие товары тайно через заставы к себе провозил, и в Москву отпускал, используя канцелярскую печать. г) якутских сборщиков, которые были уличены в похищении казны, отпускал за «великие взятки». д) тамошних (не здешних. – Н.Н.) слобод с крестьян учинил на себя сбор и оказалось «в доме его припасов на 308 рублей», присваивал часть жалованья казаков. е) в нарушение мирного договора между Россией и Китаем оставил в Иркутской провинции китайских перебежчиков, взяв с них «немалое ж число верблюдов и лошадей», которых затем отправил контрабандой в Китай «для промена на товары, что и променено было по цене на 4603 рубля». ж) казаков в сборщики ясака назначал за взятки, а те окупали их вымогательствами с ясачных людей. Если грабежи казаков достигали невероятных размеров, что аборигены подавали на них жалобу, опять же за взятку спускал дело на тормозах. з) «забирал Тунгуских Зайсанов и Шуленг в Нерчинск и данные из Нерчинской Канцелярии отбирал, и взяв с них взятки, давал от себя указы, да с Тунгуских Шеманов ..., что были пытано безвинно, брал он себе взятки ж». и) отбирал у иркутских

дворян земли и отдавал «собою пашенным крестьянам, и за то брал с них себе взятки ж». к) «перебрал своевольню себе излишнее жалованье», и «чрез непорядочные свои ... поступки, нажил 34821 рубль». л) вел жестокие расследования о мнимых преступлениях безвинных людей, пытал их и «жег огнем», от чего один человек умер. м) скрывал свои преступления, утаивал изветы на себя.

Анализируя содержание указа, приходится удивляться и убеждаться, что и в настоящее время не все ясно в деле Жолобова. Конечно, он хорошо знал, что не всякое «слово и дело» признавалось «государевым» и приказными судьями. Обычно «слово и дело» было ограничено сферой государственных преступлений. Если и можно было обвинить Жолобова во взятках и превышении власти, то уж никак нельзя было вменить вину ему как «государственному преступнику», хотя в Соборном Уложении, как отмечали мы выше, «слово и дело» не раз использовалось в текстах статей.

И все же здесь что-то не так ... по нашему мнению, тайна приговора и казни Жолобова скрывается в ранних достоверных исторических источниках.

Неизвестный автор очерка «Егор Столетов» в свое время писал: «Преобразование полудикий России в полуграмотную Европу сопровождалось многими возмутительными явлениями, которые были, впрочем, неизбежными последствиями насильственной прививки к жизни русской нравов и обычаев западных. Одним из подобных явлений были временщики, без которых не обошлось ни одно царствование от первого до последнего года XVIII века, изобиловавшего фаворитами и выскочками, своими доморощенными и заезжими искателями фортуны. Каждый временщик ... выводил в люди ... своих родных ... своих приспешников и угодников. Блаженствовали они, покуда везло их милостивцу; падал он – и их благосостояние разваливалось вдребезги. Милостивец погибал на эшафоте или хоронился в Сибири ... наказанных плетью или батогами, разжаловали в солдаты, заточали в монастыри, ссылали ... И эта фантазмагория длилась до Екатерины II; но участь одного временщика не пугала другого ...» [9].

В 1716 г. на исторической авансцене появляется несчастный – счастливцев Вилли Иванович Монс, который снижал благосклонность супруги Петра Великого, государыни Екатерины Алексеевны.

Року было угодно, чтобы в 1708 г. Петр приблизил к себе милостивого юношу В. Монса, младшего брата Анхен. И это не случайно – царь, не забывавший свою первую любовь, хотел видеть рядом того, кто напоминал ему дорожные черты. В 1716 г. Вилли становится камер-юнкером царицы, с весны 1724 г. он – камергер, который, как пишет датский посланник, «принадлежал к самым красивым и изящным людям, когда-либо виденным мною».

Осенью 1724 г. Петр внезапно узнал об измене жены с Монсом. Через несколько дней после допроса временщик погибает на эшафоте по приговору скорого суда. Топор палача просвистел над головой Екатерины. Жестоким наказанием подверглись все соучастники предательства, в том числе секретарь фаворита, первая рука Монса – Е.М. Столетов.

Е. Столетов, временщик – лихоимец, не умевший даже писать по-русски, умел угодить, подслужить могущественному патрону в делах амурных, до которых был падок любвеобильный Вилли Иванович. В приемную его можно было попасть только через живую заставу – через Столетова.

Приспешники (*сообщники* – Н.Н.) Монса – Столетов и знаменитый шут И. Балакирев, после телесных наказаний были отправлены на работы в Рогервик на большие сроки. Прощенные Екатериной Алексеевной они были определены на службу. Столетов – ко дворцу цесаревны Елизаветы Петровны. В штате её он играл самую ничтожную роль, к тому же цесаревна питала к нему непреодолимое отвращение. Точно также ей был ненавистен и Балакирев. Уволенный от службы при Елизавете Петровне, Столетов пытался примкнуть к князьям Долгорукам, а именно к фельдмаршалу Василию Владимировичу, от которого за благосклонность к нему жестоко поплатился. Вот подлинные слова указа, решившего их участь: «... Явились некоторые безсовестные и общего добра не навидящие люди ... бывший фельдмаршал Василий Долгорукий ... дерзнул, не токмо Наши Государевы полезныя учреждения непристойным образом, толковать, но и собственную Нашу Императорскую Персону поно-

сительными словами оскорблять ... Капитан Князь Юрий Долгорукой, Прапорщик Князь Алексей Борятинский, Егор Столетов ... явились в некоторых жестоких Государственных преступлениях не токмо против Нашей Высочайшей Персоны, но и к повреждению Государственного общего покоя и благополучия касающихся ... приговорены они все к смертной казни. Однакож Мы ... от той смертной казни ... освободили ... послать под караулом ... в вечную работу ... Столетова на Нерчинские заводы ...» [17].

Страшное уголовное дело, за которое пострадали Долгоруковы и их приближенные, заключалось в нескольких неосторожных словах, произнесенных у себя дома в декабре 1731 г. женою В.В. Долгорукова. По доносу принца Гессен-Гомбургского возникло уголовное государственное дело. Столетов под конвоем был отправлен в Нерчинск, куда и прибыл в 1732 г. Здесь свела его судьба с вице-губернатором Жолобовым, который «простер свое сострадание к секретарю Монса». Губернатор часто принимал Столетова у себя дома, приглашал обедать, играл с ним в карты.

Комиссар Т. Бурцов, ближайший начальник Столетова, был человек крутой, безжалостный, и иногда придирался к ссыльному, в результате чего между ними возникали ссоры. Одна из таких роковых ссор решительным образом повлияла на судьбу Жолобова.

На масляной в 1733 г. Бурцов и Столетов были на обеде у крестьянина И. Патрина. На почве чрезмерного возлияния между ними и другими гостями возникла крупная словесная «дуэль» ...

На следующий день – 3 февраля, тезоименитство государыни императрицы Анны Иоанновны – не отрезвевший, сославшись на нездоровье, Столетов к заутрени не явился. Бурцов ему этого не простил и доложил об этом начальнику – В.Н. Татищеву в декабре 1734 г. как о человеке «подозрительном». В феврале 1735 г. Татищев приступил к розыску. Затем Столетов с подъячными были доставлены в Екатеринбург.

В ходе допросов и жестоких пыток Столетов назвал многих, с кем говорил о цесаревне Елизавете Петровне, о придворном штате её, о старшей дочери Петра Анне Петровне, супруге герцога Голштинского, матери будущего императора Петра III, о герцоге Бироне, об иркутском губернаторе Жолобове и многих других. В ноябре 1735 г. Столетова, Бурцова, М. Вистицкого доставили в Петербург, где ими занялся генерал-адъютант А.И. Ушаков, глава российского сыска. А в марте 1736 г. «был расспрашиван взысканный из Сибири и заключенный в Петропавловскую крепость А. Жолобов».

Если бы Столетов, допрошенный в 1734 г. в Екатеринбурге о его непосещении церкви и каких-то высказываниях за столом на масляной, отвечал только на заданные вопросы, то сумел бы сохранить себе жизнь. Но Столетов вдруг «собою» стал пересказывать Татищеву придворные слухи и сплетни о том, что он слышал от князя М. Белосельского, будто тот с царевною Екатериной Иоанновной (*сестрой императрицы* – Н.Н.) живет в любви, и что он показывал письма Столетова от царевны, которые тот читал. В них царевна приглашала Белосельского к себе, напоминая князю о подарке в 1000 рублей. По словам Столетова, князь просил его достать ему из аптеки такого лекарства, чтобы, когда оно потребует, Белосельскому «быть молодцеватым». Столетов «от простоты своей» пытался через родственника достать это лекарство, но последнему сказали: «без порук не отпускаем».

Столетов окончательно погубил себя, когда признался Татищеву: «Я еще того тяжчае (*хуже, страшнее*. – Н.Н.) о государыне-императрице думал» и «в том упомянул графа Бирона». Оказывается, речь шла об интимной жизни самой императрицы Анны Иоанновны. Белосельский как-то поделился со Столетовым, как с близким приятелем, такой забавной подробностью: «Государыня-де царевна сказывала мне секретно, что-де Бирон с сестрицею (с императрицей – Н.Н.) живет в любви, он-де живет с нею по-немецки, чиновно» [6,9].

После ознакомления с материалами допроса государыня пришла в ярость: после жестоких пыток Столетова отрубили голову, а Татищев получил строгий выговор за то, что стал выспрашивать у него сведения, которые его ушам слышать не надлежало.

А Жолобов в 1735 г. по делу Столетова на первом допросе в Тайной канцелярии не только подтвердил приписанные ему

Столетовым «непристойные слова», но и с редким простодушием и наивностью стал вспоминать о своих давних встречах с Бироном, о чем его никто не спрашивал: «Говорил я еще о графе Бироне, как он Божию милостию и Ея и.в. взыскан. Такова-то милость Божия! Во время (т.е. раньше – Н.Н.) этого Бирона, в бытность в Риге комиссаром, он (Жолобов – Н.Н.) бивал, а ныне рад бы тому был, чтоб его сиятельство узнал меня ... И есть у меня курьезная вещица: 12-ть чашечек ореховых, одна в одну вкладываются, прямая вещица такому графу – ведь ему золото и серебро не нужно!» [6,9].

Последнее обстоятельство следовало понимать как намек на то, что Бирону, попавшему в постель к императрице, заботиться о своем благосостоянии уже не было нужды. И далее Жолобов совсем «распоясался», потерял разум и начал точить топор, которым ему вскоре отсекали голову: «Еще за просто припомнил я и говорил Столетову, как в Риге ... будучи на ассамблее, стал оный Бирон из-под меня стул брать, а я пьяный, толкнул его в шею, и он сунулся в стену» [6]. Столь откровенное добровольное признание злополучного Жолобова следует считать равносильным самоубийству.

Оказывается, Жолобов «Бирона бивал». А теперь он – фаворит Анны Иоанновны! Мало того, что об этом Жолобов разглагольствовал в Сибири, он может трезвонить в Петербурге на каждом углу, если его не приструнить!

Воцарение Анны Иоанновны открыло перед немцами и Бироном головокружительные горизонты. Императрица выхлопотала для любимца у австрийского императора титул имперского графа, он стал кавалером высшего ордена – Андрея Первозданного и обер-камергером.

Но заветной мечтой Бирона было стать герцогом Курляндским. И в 1737 г. голубая мечта его сбылась. «В этом странном и сложном субъекте существовало три человека: Бирон – вкрадчивый, Бирон – Властитель, Бирон – злобный. Первый был очарователен, второй – невыносим, третий –

ужасен» [19]. Вот этот вкрадчивый, подозрительный, властный, честолюбивый и ужасный временщик, по-видимому, и постарался в деле «Столетова-Жолобова» больше всех, т.к. имел огромное подавляющее влияние на императрицу.

Согласно именному указу от 11 июля 1736 г. Столетова казнили. По неизвестным причинам о Жолобове в указе не было упомянуто ни слова.

Воспоминания Жолобова о молодости Бирона, о которых мы отмечали выше, едва ли показались приятны мстительному временщику. Вероятно, как отмечает В.И. Зоркин [10]. Бирон потребовал от Анны Иоанновны «закрыть это дело» в связи с тем, что он выглядит в нем нелицеприятно. И чтобы не было разговоров о том, как его «бивал» русский комиссар в Риге, дело Жолобова выделили в «другое дело». Вот тут-то все его прегрешения и взятки пригодились. И он получил сполна, чего не могло не произойти, если бы на жизненном пути Жолобова не появился Столетов, и если бы у Жолобова не был длинный язык.

Так трагически закончилась участь неудачливого иркутского вице-губернатора А. Жолобова. При анализе исторических и литературных источников об обстоятельствах приговора и смерти губернатора, на наш взгляд, обращает на себя внимание не только жестокость эпохи и правление императрицы Анны Иоанновны, но и то, как она исходила (а она была под постоянным влиянием Бирона – Н.Н.) не из норм тогдашнего судопроизводства (закон императрицы был не писан), не из реальных обстоятельств дела губернатора, а из собственных соображений, настроений, подозрений, выгод и капризов, оставшихся непонятными нашим потомкам. Впрочем, ссылки на законодательные акты в те времена не были обязательными – традиция и принцип самовластия позволяли императрице выносить любой приговор по своему усмотрению, о чем свидетельствует её безграмотная и нулевая бездеятельность.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексей Михайлович. Соборное Уложение 1649 года. – М., 1907. – 196 с.
2. Анна Иоанновна. Императорский Указ императрицы Анны Иоанновны о преступлениях и смертной казни Иркутского вице-губернатора Алексея Жолобова. – СПб., 1736 – 32 с. – НБ ИГУ 6250 рф.
3. Андриевич В.К. Исторический очерк Сибири, основанный на данных, представленных Петербургским собранием законов и сенатским архивом. – СПб., 1886. – Т. 2. – 353 с.
4. Анисимов Е.В. Пленницы судьбы. – СПб.: Питер, 2007. – 368 с.
5. Анисимов Е.В. Женщины на Российском престоле. – СПб.: Питер, 2008. – 464 с.
6. Анисимов Е.В. Русский застеноч. Тайны Тайной канцелярии. – М.: Центр-полиграф, 2010. – 411 с.
7. Голикова Н.Б. Политические процессы при Петре I. – МГУ. – 1957. – 337 с.
8. Гольдфарб С.И. Вось Иркутск. – Иркутск, 1992. – 304 с.
9. Егор Столетов. 1716-1736 гг. Рассказ из истории тайной канцелярии. – Русская старина. – 1873. – Т. 8. – С.1-27.
10. Зоркин В.И. Иркутские градоначальники. Кн. Первая: Воеводы и вице-губернаторы. – Иркутск, 2006. – 384 с.
11. Иркутские повествования. 1661-1917 годы. – Иркутск: Оттиск, 2003. – Т.1. – 464 с.
12. Иркутские повествования. 1661-1917 годы. – Иркутск: Оттиск, 2003. – Т. 2. – 432 с.
13. Летопись города Иркутска XVII – XIX вв. – Иркутск, 1996. – 320 с.
14. О принятии строжайших мер против крамольников, рассеивающих в народе зловредные толки по случаю бывшего Стрелецкого возмущения: май 1683 г. // ПСЗ Рос. Империи. – СПб., 1830. – Т. 2. – С.534-535.
15. О чинении, вместо смертной казни, наказания кнутом, за произношение возмутительных слов и о ссылке виновных в разные города: март 1683 г. // ПСЗ Рос. Империи. – СПб., 1830. – Т. 2. – С.515.
16. О нечинении смуты и непроизношении возмутительных слов: декабрь 1682 г. // ПСЗ Рос. Империи. – СПб., 1830. – Т. 2. – С.486-488.
17. О наказании Долгоруковых, Борятинского и Столетова за государственную измену: декабрь 1731 г. // ПСЗ Рос. Империи. – СПб., 1830. – Т. 8 – С.604-605.
18. О учинении смертной казни Иркутскому вице-губернатору Жолобову за разные его законопротивные поступки: июль 1736 г. // ПСЗ Рос. Империи – СПб., 1830. – Т. 9 – С.876-879.
19. Рассказы из русской истории. – М., 1995. – С.341.
20. Щеголов И.В. Хронологический перечень важнейших данных из истории Сибири: 1032-1882 гг. – Сургут, 1993. – 463 с.

**Информация об авторе:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Неделько Николай Федорович – доцент кафедры, к.м.н.