

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2

март

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

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

Подписано в печать 30.03.2013

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

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

Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2

март

2013

том 117

Редакционная коллегия:

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

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

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
В.И. Злобин, акад. РАМН
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, акад. РАМН
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2013 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 2013 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч 20346 U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции) оплата за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

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

E-mail: sibmedjur@mail.ru

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 ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета www.ismu.irkutsk.ru

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

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

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний	5
Леонова З.А., Флоренсов В.В. Синтез и функции женских половых гормонов	10
Новикова М.А., Пушкарёв Б.Г., Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.М. Влияние хронической свинцовой интоксикации на организм человека (сообщение 1)	13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Куртсеитов Н.Э., Дамбаев Г.Ц., Кошель А.П., Вусик А.Н., Соловьев М.М., Попов А.М. Влияние редуоденизации на течение хронического панкреатита	17
Карасев В.Е., Долгих В.Т., Леонов О.В. Опыт использования вакуумного аспирационного удаления доброкачественных новообразований молочной железы	20
Верхошанская Э.М., Локтионова Е.Б., Поликутина О.М., Григорьев Е.В. Показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма в позднем послеоперационном периоде коронарного шунтирования	22
Руденко П.Г., Дралюк М.Г., Абакумова Т.А., Николаев В.Г. Нарушения ауторегуляции позвоночных и основной артерий у пациентов с вестибулярными шванномами	25
Полунин А.А., Мирошников В.М., Воронина Л.П., Полунин А.И. Особенности базального кровотока у больных хроническим бактериальным и застойным простатитом на фоне ишемической болезни сердца	28
Степанов А.В., Цепелев В.Л., Мельникова С.Л. Иммуностимулятор из центрального органа гуморального иммунитета — сумки Фабрициуса	32
Горина А.С., Goetze S., Колесниченко Л.С. Возрастная динамика моноаминергических нейротрансмиттеров в спинномозговой жидкости при аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности и их коморбидности	34
Алексеева О.В., Ильенкова Н.А., Россиев Д.А., Соловьева Н.А. Оптимизация дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей	37
Яковлев В.М., Фетисова Е.С. Визуально-биофизическая диагностика предсердной экстрасистолии ассоциированной с постинфарктным кардиосклерозом	41
Михайлов И.Н., Пусева М.Э. Отдаленные результаты лечения пациентов с повреждением Монтеджи методом чрескостного остеосинтеза	43
Малова И.О., Сидорова И.А., Шеломенцева Н.Н. Урогенитальный хламидиоз у женщин репродуктивного возраста: рациональный подход к терапии	46
Ищутина Н.А. Влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав периферической крови беременных с герпесвирусной инфекцией	50
Ларева Н.В., Валова Т.В. Тревога и депрессия у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца	53
Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах	56
Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Зубков Р.А., Загайнов А.С., Назарова Д.В. Хирургическая тактика лечения колоректального рака с метастатическим поражением печени	58
Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатьева А.В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология лёгочной ткани	61
Агеева Е.С., Саранчина Ю.В., Интышев В.М., Штыгашева О.В. Роль IL-2 и IL-4 в регуляции апоптоза лимфоцитов крови у пациентов с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i>	64

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Булиева Н.Б. Deskриптивная эпидемиология некоторых форм гемобластозов в Ханты-Мансийском автономном округе в сравнении с Ульяновской областью за период 2004-2010 гг.	67
Дворниченко В.В., Панферова Е.В., Ушакова И.В., Крыжная Л.В., Климова И.Д. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность (популяционное исследование)	70
Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В. Оценка эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу в Алтайском крае	73
Ростова Н.Б., Порсева Н.Ю. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая регламентация: много вопросов без ответов	75

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Агаев А.А. Особенности пищевого поведения и его роль в формировании артериальной гипертонии среди населения г. Баку	79
Алексеева С.Н., Иванова О.Н. Влияние курения беременных на антропометрические показатели новорожденных	81
Захарова Ф.А., Голокова В.С. Здоровье и спорт в условиях Севера	84
Свиштунов В.В., Огарков О.Б., Гришина Л.П., Каня О.В. Сравнительная характеристика летальных исходов от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах г. Иркутска в период 2008-2011 г. по данным патологоанатомических исследований	87
Боярчук О.Р., Банадыга Н.В., Гариян Т.В. Острая ревматическая лихорадка и вирусы семейства <i>Herpesviridae</i> — существует ли связь?	90

Суслова М.Ю., Кравченко О.С., Косторнова Т.Я., Парфенова В.В. Санитарно-бактериологическая оценка качества вод в местах выходов минеральных источников долины реки Шумак (Тункинские Гольцы, Восточная Сибирь)	92
Капустина Т.А., Маркина А.Н., Кин Т.И., Парилова О.В., Белова Е.В. Мероприятия по улучшению медицинской помощи населению с верифицированной хламидийной инфекцией верхнего отдела респираторного тракта	95

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Лубсандоржиева П.Б., Болданова Н.Б., Соктоева Т.Э. Химический состав эфирного масла гепатопротекторного сбора	99
Горячкина Е. Г., Гордеева В. В., Кахерская Ю. С., Федосеева Г. М. Оптимизация технологии экстракта сухого листьев грушанки круглолистной	101
Зыкова И.Д., Кондратюк Т. А., Ефремов А.А. Исследование состава эфирного масла надземной части <i>Tagetes patula L.</i> , культивируемых в Сибирском регионе	103

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Алексеев И.В., Воропаев А.В., Зайцев А.П., Исаев Ю.С. Некоторые аспекты судебно-медицинской оценки степени интоксикации алкоголем и окисью углерода у трупов, обнаруженных на пожарах	106
Неделько Н.Ф., Буторина М.Н., Телегина Л.В., Зимина Л.А. Редкий случай установления характера формирования повреждений на костях черепа при пребывании трупа в водоеме с проточной водой	107
Чарышкин А.Л., Солдатов А.А., Дементьев И.Н. Оптимизация хирургического лечения больных хроническим рецидивирующим парапроктитом	109
Якубович А.И., Чащин А.Ю., Бобкова Е.Н. Случай красного волосяного отрубевидного лишая	111
Казакова Р.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А., Сергеева Л.В. Положительный вирусологический ответ на лечение интроном-альфа большой с циррозом печени вирусного с генеза (данные тринадцатилетнего наблюдения)	113
Бакланова О.В., Батороев Ю.К., Кислицына Л.Ю., Ковалев Е.В., Зайганова Е.А., Попов И.П., Манькова Т.Л., Тараненко А.В. Случай редкой опухоли — метанефрогенной аденомы	115
Кокорев О.В., Ходоренко В.Н., Анисеев С.Г., Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э. Особенности клеточной интеграции в инкубаторах из пористого никелида титана (ТН-III)	117

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шаламов В.А. Санитарное просвещение Сибири в 1920-1930-е годы	120
Левента А.И., Усов Л.А. Историческая ретроспектива и современность кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета (к 90-летию со дня образования)	122
Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Исследование радиоактивных изотопов углерода и водорода как источников внутреннего фонового облучения человеческого организма в 1940-1950-х гг. прошлого столетия (исторический аспект)	128

ЛЕКЦИИ

Майборода А.А. Гены и белки онкогенеза	132
--	-----

ПЕДАГОГИКА

Шуматов В.Б., Крулович Е.В., Трусова Л.Н., Рассказова В.Н. Публичный доклад как инструмент обеспечения информационной открытости и общественной оценки современного вуза	139
Онучина Е.В. Молодежный научный кружок — важное звено в подготовке специалиста	138
Усов Л.А., Усова Н.Ф. Ещё раз о проблемах и задачах высшего медицинского образования	141

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЕСПАЛОВА И.Д., РЯЗАНЦЕВА Н.В., КАЛЮЖИН В.В., АФАНАСЬЕВА Д.С., МУРАШЕВ Б.Ю., ОСИХОВ И.А. — 2013
УДК 616-008.9-092:616-002-02

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Инна Давидовна Беспалова, Наталья Владимировна Рязанцева, Вадим Витальевич Калюжин, Дарья Сергеевна Афанасьева, Борис Юрьевич Мурашев, Иван Анатольевич Осихов
(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий)

Резюме. В научном обзоре обобщены научные данные о роли медиаторов воспаления и цитокинов в патогенезе всех компонентов метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Проанализированы результаты крупных отечественных и зарубежных исследований по оценке прогностического значения различных маркеров системного воспаления.

Ключевые слова: метаболический синдром, системное воспаление, цитокины, медиаторы воспаления.

SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATHOGENESIS OF METABOLIC SYNDROME AND ASSOCIATED DISEASES

I.D.Bespalova, N.V.Ryazantseva, V.V.Kalyuzhin, D.S.Afanasyeva, B.Yu.Myrashev, I.A.Osikhov
(Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. The scientific data on the role of inflammatory mediators and cytokines in the pathogenesis of all the components of the metabolic syndrome and diseases associated with is summarized in the scientific review. The results of constitutive domestic and foreign evaluation studies of prognostic value of various markers of systemic inflammation have been analyzed.

Key words: metabolic syndrome, systemic inflammation, cytokines, inflammatory mediators.

Воспаление — это одна из типовых защитных реакций на местное повреждение, присущая всем млекопитающим, его классические внешние признаки известны с античных времён. Эволюция взглядов на природу воспаления на протяжении всей истории человечества во многом является отражением развития фундаментальных патофизиологических представлений о реакции организма на повреждение. Активное развитие иммунологии, молекулярной биологии, биохимии создало фундаментальные предпосылки для углубления знаний по ключевым медицинским вопросам [7]. Обобщение большого количества новых данных позволило выйти на качественно новый уровень понимания воспаления как универсального патологического процесса, лежащего в основе большого числа заболеваний, в том числе и заболеваний неинфекционной природы.

В последнее время под пристальным вниманием широкого круга специалистов находится, так называемый метаболический синдром (МС) — комплекс клинических, гормональных и метаболических нарушений. Компоненты МС — абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия — относятся к модифицируемым факторам риска развития и неблагоприятного течения целого ряда распространенных социально значимых заболеваний, среди которых особое место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД 2) [6, 9, 10, 12].

Одним из наиболее обсуждаемых в последние годы процессов, консолидирующих компоненты МС и ассоциированных с ним заболеваний является хроническое воспаление [6]. Трактовка значимости воспаления, при выше перечисленных заболеваниях, в настоящее время существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции, но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники. Интенсивные иммунологические исследования последних лет позволили выявить общие особенности в патогенезе ряда заболеваний, которые имеют различные клинические проявления, но в патогенез которых вовлечены иммунокомпетентные клетки, ре-

гуляторные молекулы (цитокины и хемокины) и соответствующие рецепторы [7].

Прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, а также риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД 2 с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [16, 20, 21, 28, 30, 40, 69]. Этот факт послужил основанием для того, чтобы признать проявления хронического субклинического воспалительного процесса в качестве компонента МС [35,37]. Накоплено большое количество эпидемиологических данных, свидетельствующих о прогностической значимости маркеров воспаления в отношении развития нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности, СД 2 типа, атеросклероза [57]. Исчерпывающие данные последних десятилетий, показывают, что атеросклеротический процесс регулируется воспалительными механизмами [29, 68]. После достигнутой ремиссии воспалительного процесса наблюдалась нормализация уровня глюкозы в сыворотке крови и чувствительности к инсулину.

В настоящее время существует две точки зрения, объясняющие участие медиаторов воспаления в патогенезе МС и ассоциированных с ним заболеваний. Первая основана на том, что системный воспалительный ответ запускается развивающимся интраартериальным воспалением, в котором артериальные пристеночные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины в ответ на множественные стимулы. Согласно второй точке зрения, хроническую вялотекущую воспалительную реакцию индуцируют экстравазкулярные стимулы. К активаторам иммунной системы относят курение, нагрузку насыщенными транс-жирами, омега-6 жирными кислотами и углеводами с высоким гликемическим индексом, инфекцию (хронический периодонтит и др.), низкую двигательную активность и ожирение. Результатом и того и другого патогенетического пути может быть запуск воспалительного каскада, ведущего в конечном итоге к инсулинорезистентности и атеросклерозу [35].

В качестве маркеров воспаления, в первую очередь,

рассматривают острофазные белки (ОБ) — это белки коагуляции (фибриноген, протромбин), транспортные белки (церулоплазмин, гаптоглобин, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) и др.), которые выполняют функции медиаторов иммунной системы. ОБ синтезируются в печени, их синтез регулируется рядом цитокинов, повышенный уровень которых в сыворотке крови также является признаком системного воспалительного ответа [7].

В доступных литературных данных сложно найти однозначные ответы на ряд принципиально важных вопросов: являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами инсулинорезистентности и/или кардиоваскулярной болезни, а также являются ли эти параметры повышенными вторично по отношению к развивающемуся атеросклерозу или они отражают прямую причину ускоренного атерогенеза? В связи этим нам представляется важным понять патогенетическую роль медиаторов системного воспалительного ответа при каждом из компонентов такого сложного симптомокомплекса как МС и при ассоциированных с ним патологических процессах. Это — основная цель данного обзора.

Артериальная гипертензия и воспаление

Во всех классификациях АГ рассматривается как один из компонентов МС [2, 6, 9, 12]. Все чаще в патогенезе АГ описывают иммунные механизмы. Нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета и увеличения концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови обнаружены даже на начальных этапах развития гипертонической болезни (ГБ), на ранних стадиях поражения стенки сосудов при АГ. Важная роль в прогрессировании сосудистых и органических нарушений при АГ принадлежит воспалению и окислительному стрессу (ОС) [5, 14, 17, 27]. Свободнорадикальное окисление приводит к нарастанию концентрации вазоактивных веществ, обладающих вазопрессорными эффектами, что способствует нарушению системы регуляции АД.

Одним из индикаторов субклинического воспаления является С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ). Признание высокого прогностического значения вЧСРБ нашло отражение в современных рекомендациях по АГ [2]. Интерес к показателям цитокинового статуса связан с участием иммунных механизмов в развитии вазоконстрикции, ремоделировании артерий и ускорении процессов атерогенеза при АГ. Исследование провоспалительного статуса у практически здоровых лиц с разным уровнем артериального давления (АД) и у больных гипертонической болезнью 1 стадии показало, что с повышением АД уровень провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 1, 8 увеличивается, причем корреляционные связи начинают отмечаться уже в группе лиц с нормальным АД. Обнаружена взаимосвязь продолжительности АГ с вЧСРБ и фибриногеном [16, 47]. В экспериментальной модели установлен механизм, объясняющий роль ФНО α в патогенезе АГ. ФНО α стимулирует продукцию эндотелина 1 [50] и ангиотензиногена [24] *in vitro*. На крысиной модели спонтанной гипертензии синтез и секреция ФНО α увеличивалась в ответ на липополисахаридную стимуляцию в сравнении с контролем (животные без гипертензии); матричная РНК (mRNA) ангиотензиногена увеличивалась после стимуляции липополисахаридом у первых, но не у последних [61].

ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, продуцируемый различными клетками, в том числе иммунными клетками, эндотелиальными клетками, фибробластами и жировой тканью, который является медиатором воспаления. ИЛ-6 стимулирует центральную нервную систему и симпатическую нервную систему, что может приводить к АГ [23, 64]. ИЛ-6, возможно, увеличивает и одновременно модифицирует окислительно-восстановительное состояние сосудистой стенки при хронической артериальной гипертензии, как происходит в

некоторых моделях гипертензии на животных [41], и в такой сосудистой стенке может вести к избыточному формированию коллагена [43]. Наконец, ИЛ-6 может способствовать гипертензии через воздействие на экспрессию ангиотензиногена, приводя к повышенной концентрации ангиотензиногена II, который является потенциальным вазоконстриктором [35, 48].

Система комплемента, которая играет важную роль в общей резистентности организма и инициации и регуляции воспаления, также является вовлеченной в регуляцию АД. Показано, что плазменные концентрации С3 компонента комплемента ассоциированы с уровнем АД и параллельно со степенью инсулинорезистентности [58, 59].

Дислипидемия и воспаление

Дислипидемия при МС проявляется в первую очередь повышением концентрации в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В литературе последних лет есть информация, объясняющая патогенетическую взаимосвязь между маркерами системного воспаления и нарушением липидного обмена в основном в условиях инфекционного процесса разной природы.

ФНО α оказывает важное влияние на липидный обмен всего организма путем увеличения уровня сывороточных ТГ *in vivo* и путем стимуляции продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [45]. Гипертриглицеридемия хорошо описана у пациентов с частыми инфекциями и хронической секрецией цитокинов, как, например, у пациентов со СПИД. При СПИДе другие цитокины (в частности интерферон- α) также способствуют гипертриглицеридемии [33]. Уровень плазменного ФНО α положительно коррелирует с ТГ у здоровых людей и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и отрицательно с холестерином ЛПОНП у последних [49, 70].

Интенсивность, продолжительность и распределение по времени гиперсекреции ФНО α может способствовать объяснению противоположных эффектов этого цитокина на метаболизм холестерина. В патологических условиях, таких как хроническая инфекция, разные концентрации ФНО α от умеренно до значительно повышенных могут запускать такие пути метаболизма холестерина, как повышенная экспрессия рецепторов ЛПОНП, ведущая к повышенному клиренсу липопротеинов, повышенному превращению вновь синтезированного холестерина в желчные кислоты, или повышенной этерификации и накоплению холестерина [26, 28, 44, 54].

Изучено плейотропное влияние ИЛ-6 на метаболизм. Предполагается, что ИЛ-6 несет ответственность за липидные нарушения, наблюдаемые у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. Такая гипотеза основана на данных о повышенных концентрациях в крови ИЛ-6 и маркеров острофазного ответа, включая СРБ параллельно с дислипидемией (повышенные концентрации в плазме холестерина ЛПНП и ТГ) у пациентов с этим симптомокомплексом [67].

ИЛ-6 ингибирует активность липопротеинлипазы адипоцитов и индуцирует увеличение секреции ТГ печенью у крыс. У человека инфузия ИЛ-6 ведет к повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) [60]; ТГ натощак, ЛПОНП и свободные жирные кислоты после нагрузки глюкозой взаимосвязаны с сывороточной концентрацией ИЛ-6 [36]. Уровень СЖК при МС повышен в результате активации липолиза в адипоцитах тучных людей. Считают, что СЖК воздействуя на воспалительные киназы, способствуют активации фактора транскрипции.

Связь между воспалением, инсулинорезистентностью и ишемической болезнью сердца может осуществляться посредством различных путей, в том числе через обмен жирных кислот, которые поступают с пищей. Продукция ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6 и гранулоцитарный

и макрофагальный колониестимулирующий фактор периферических мононуклеарных клеток уменьшается после употребления в пищу полиненасыщенных жирных кислот у женщин [32, 56]. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты ингибируют *in vitro* продукцию эндотелиальными клетками человека IL-6. Докозагексаеновая кислота также уменьшает экспрессию IL-6 в ответ на различные стимулы [31]. Наоборот, употребление большого количества гидрогенизированных жиров увеличивает продукцию IL-6 и ФНО α [46].

Абдоминальное ожирение и воспаление

Абдоминальное ожирение занимает особое место в патогенезе метаболического синдрома. Согласно определениям Международной диабетической федерации (IDF) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) абдоминальное ожирение является обязательным компонентом МС [2, 6, 9, 12]. Выделение абдоминального ожирения как основного компонента МС имеет большое значение для практической медицины. Это связано с тем, что выраженность абдоминального ожирения можно легко контролировать, достаточно лишь измерить ряд антропометрических показателей, самыми простыми из которых являются окружность талии и индекс окружность талии/окружность бедер.

Результаты интенсивно проводимых в течение последнего десятилетия экспериментальных и клинических научных исследований, главным образом зарубежных, заставили иначе взглянуть на роль жировой ткани в организме. Выявлен новый феномен: ожирение сопровождается воспалением жировой ткани (ВЖТ), которое протекает с инфильтрацией жировой ткани иммуннокомпетентными клетками. Причем выраженность этого воспаления четко коррелирует со степенью ожирения. Поскольку воспалительная реакция реализуется в ткани хорошо васкуляризированной и иннервированной, доля которой может составлять до 50% и более от всей массы тела, то уже в силу этого следует ожидать системных проявлений. То есть локальные воспалительные процессы в жировой ткани сопровождаются хроническим слабовыраженным системным воспалением, ведущим проявлением которого является повышение белков острой фазы, и в первую очередь СРБ. В настоящее время установлено, что жировая ткань продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов и хемокинов, которые получили общее наименование адипокины или адипоцитокينات, действующие как на местном, так и на системном уровне. Среди описанных в последние годы адипокинов, особый интерес вызывают маркеры воспаления, наиболее изученными из которых, являются все те же ФНО α и IL-6. Установлено, что ФНО α синтезируется не только макрофагами, но и адипоцитами и клетками стромы. Преобладает мнение, что ФНО α реализует свое действие преимущественно ауто- и паракринным путем. Концентрация его в тканях в сотни раз больше, чем в крови. Его местные эффекты: снижение чувствительности жировой ткани к инсулину, стимуляция липогенеза и роста адипоцитов. Кроме того ФНО α может реализовывать и системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови, за счет угнетения секреции адипонектина и регуляции продукции IL-6 [19-21, 55].

До 30% циркулирующего IL-6 синтезируется жировыми клетками. Его секреция в висцеральной жировой ткани в несколько раз выше, чем в подкожной. Предполагают, что этот адипокин также как ФНО α , оказывает свое действие аутокринным и паракринным путем. Особенностью IL-6 является то, что он оказывает противоположное влияние на разные ткани. Развитие инсулинорезистентности под действием IL-6 установлено лишь в отношении жировых клеток и гепатоцитов. В мышечной и нервной ткани этот цитокин даже повышает чувствительность к инсулину. Положительная связь между различными антропометрическими параметрами ожирения и плазменными уровнями IL-6 описана

для мужчин и женщин в постменопаузе (известно, что эстрогены являются ингибиторами секреции IL-6) [22, 34, 39, 51, 52].

Нарушение углеводного обмена и воспаление

Инсулинорезистентность, по мнению большинства исследователей, является ключевым звеном патогенеза МС, а нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемия натошак одни из составляющих его компонентов. Для СД 2 типа, как для конечной точки этих состояний, характерно поражение сосудов, которое в последнее время рассматривают не как осложнение, а как одно из проявлений основного заболевания, поскольку изменения в сосудах обнаружены и при явном СД, и при нарушенной толерантности к глюкозе [15]. Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли воспалительных реакций и активации иммунной системы в развитии СД 2 типа и ассоциированных с ним состояний. Ряд зарубежных авторов объясняют взаимосвязь нарушения углеводного обмена с вялотекущим воспалением регулирующей ролью инсулина [25, 42, 48, 51, 53, 62, 66]. Маркеры системного воспаления при СД 2 типа впервые описаны в 1989 году в работах J.P. MacMillan [65]. У пациентов с СД были обнаружены повышенные уровни СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида, сиаловой кислоты и орозомукоидов, причем СРБ, фибриноген, амилоид и ингибитор активатора плазминогена были отнесены к предикторам СД [35, 38].

Предполагается, что СД 2 типа — результат острофазовых воспалительных реакций, во время которых происходит высвобождение цитокинов. Цитокины могут приводить к нарушению функции и индукции апоптоза β -клеток поджелудочной железы. Апоптотические клетки активируют иммунную систему, а гипергликемия индуцирует экспрессию провоспалительных молекул β -клетками [53].

Патогенетическую роль цитокинов при синдроме инсулинорезистентности изучали в основном в экспериментах на модели животных. Основными цитокинами, участвующими в патогенезе СД 2 типа, являются IL-1 β , ФНО α , IL-6. У человека, в отличие от лабораторных животных, не подтверждена роль IL-1 β в апоптозе β -клеток поджелудочной железы. IL-1 β усиливает токсическое действие СЖК. В проспективных исследованиях показано, что повышение сывороточной концентрации IL-1 β и IL-6 ассоциируется с трехкратным повышением риска развития СД по сравнению с группой контроля. ФНО α и IL-6 могут нарушать действие инсулина за счет влияния на сигнальные пути после их соединения с рецепторами на миоцитах и гепатоцитах. ФНО α вызывает увеличение адгезии лейкоцитов к эндотелию, способствует увеличению адгезионных молекул и эндотелина-1, экспрессии матричных металлопротеиназ и подавлению экспрессии NO-синтазы. Все это свидетельствует о роли ФНО α в патогенезе эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа. IL-6 выполняет как противо-, так и провоспалительное действие, а его дисрегуляция может играть как защитную, так и провоцирующую роль в развитии воспаления. IL-6 влияет на метаболизм глюкозы за счет воздействия на клетки скелетной мускулатуры, адипоциты, гепатоциты и β -клетки поджелудочной железы. Противовоспалительное действие IL-6 проявляется тем, что он нивелирует воспаление низкой степени выраженности, индуцированное другими провоспалительными медиаторами [4, 15].

Атеросклероз и воспаление

Разработка современных подходов к изучению патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения атеросклеротического поражения сосудов — одна из актуальнейших задач современной кардиологии. Факторы риска этих патологических процессов во многом совпадают, общим для этих состояний, по мнению ряда исследователей, является латентный воспалительный процесс [6].

Многочисленные клинико-патологические и экспериментальные исследования последних лет свидетель-

ствуют об участии иммунных механизмов в поражении сосудистой стенки при атеросклерозе. Все морфологические изменения стенок артерий: утолщение внутреннего слоя, некроз срединного слоя, сегментарная пролиферация клеток внутреннего и срединного слоев, отложение кальция и липидов, образование тромбов — есть результат воспаления. Причем признаки воспаления эндотелия появляются раньше видимых изменений интимы. Клетки эндотелия человека способны продуцировать широкий спектр про- и противовоспалительных цитокинов. Помимо эндотелиоцитов, продуцировать или реагировать на цитокины способны клетки гладкой мускулатуры сосудов, дендритные клетки, макрофаги и Т-лимфоциты. Воспалительная теория атерогенеза подтверждается обнаружением в крови больных ИБС повышенного количества маркеров системного воспалительного ответа, в первую очередь белков острой фазы (СРБ, фибриноген и др.), цитокинов и белковых молекул — медиаторов межклеточных коммуникаций при воспалении. Изучена взаимосвязь провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-8, ФНО α) и уровня СРБ с комплексом интима-медиа (КИМ) [1, 3, 8, 10 — 15, 63]. Полагают, что при атеросклерозе нарушается баланс про- и противовоспалительных сигналов, который предназначен сдерживать развитие воспаления, и запускается самоподдерживающийся механизм повреждения [71].

Закключение

Изучение патогенеза заболеваний, объединенных рамками метаболического синдрома, относящихся к так называемым «болезням цивилизации» — актуальная задача современной медицинской науки. Общими также для этих заболеваний являются причины: наследственная предрасположенность и образ жизни. Интенсивный рост заболеваемости и смертности от осложнений СД 2

типа и атеросклероза разной локализации последние 2 десятилетия нельзя объяснить наследственными причинами, тогда как образ жизни человечества в этот период времени изменился кардинально во всем мире. В этой связи точка зрения о том, что хронический субклинический воспалительный процесс контролируется раздраженной внешними воздействиями иммунной системой, среди которых гиподинамия, курение, пищевая нагрузка насыщенными транс-жирами и углеводами с высоким гликемическим индексом и др. кажется весьма убедительной. Это подтверждается и тем, что он протекает по одному сценарию с участием одних и тех же иммуннокомпетентных клеток, с выделением одних и тех же цитокинов и белков острой фазы, с примерно одинаковыми метаболическими нарушениями.

Анализ научной литературы позволяет думать, что воспаление не только является связующим звеном патогенеза МС и ассоциированных с ним заболеваний, но и лежит в основе развития метаболических нарушений и их осложнений.

В настоящее время все чаще рассматривается возможность использования цитокинов в качестве мишеней терапии различных заболеваний, в том числе и атеросклероза и СД 2 типа. Однако этому препятствуют недостаточные знания механизмов их патофизиологического действия. Плейотропные эффекты их в организме, противоположные воздействия на разные ткани и сложные их взаимодействия между собой требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственное соглашение №8601).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э.З., Наджаров Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // Кардиология. — 2010. — №6. — С. 88-91.
2. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1232 с.
3. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе // Клиническая медицина. — 2006. — №5. — С. 25-29.
4. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Исикова Х.В. и др. Субклиническое воспаление и окислительный статус у больных с нелеченым сахарным диабетом 2 типа // Артериальная гипертензия. — 2008. Т.14. — №3. — С. 151-161.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Доготарь О.А. и др. Характеристика субклинического воспаления у больных гипертонической артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2006. Т.12. — №3. — С. 216-221.
6. Маколкин В.И. Метаболический синдром. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 144 с.
7. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей. — Новосибирск, 1997. — 249 с.
8. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза // Молекулярная медицина. — 2007. — С.56-64.
9. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). — М.: Доктор. Ру, 2010. — 18 с.
10. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В. и др. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2009. — №9. — С. 59-65.
11. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В. и др. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2010. — №2. — С. 69-72.
12. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
13. Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю., Зыков К.А. и др. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2009. — №1. — С. 4-8.
14. Туев А.В., Карпунина Н.С. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость // Артериальная гипертензия. — 2011. — Т.17. — №6. — С. 550-554.
15. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А. и др. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2 типа // Клиническая медицина. — 2008. — №1. — С. 27-30.
16. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Хавка Н.Н. и др. Изучение факторов воспаления у больных метаболическим синдромом // Лечебное дело. — 2010. — №4. — С. 50-56.
17. Шаврин А.П., Головской Б.В. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5. № 4. — С.10-12.
18. Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — Т.8. №3. — С. 13-15.
19. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т.55. №4. — С. 44-49.
20. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 2. Патогенетическая роль при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т.55. №5. — С. 43-48.
21. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. №6. — С. 40-45.
22. Banos G., Medina-Campos O.N., Maldonado P.D., et al. Antioxidant enzymes in hypertensive and hypertriglyceridemic rats: Effect of gender // Clinical and Experimental Hypertension. — 2005. — №1. — P. 45-57.
23. Besedovsky H.O., Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions. // Endocr Rev. — 1996. — № 17. — P. 64-102.
24. Brasier A.R., Li J., Wimbish K.A. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator. // Hypertension. — 1996. — № 27. — P. 1009-1017.
25. Campos S.P., Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-plasma protein genes. // Mol. Cell. Biol. — 1992. — № 12. — P. 1789-1797.
26. Carvajal K., Banos G. Myocardial function and effect of serum in isolated heart from hypertriglyceridemic and hypertensive

- rats // *Clinical and Experimental Hypertension*. — 2002. — №24(4). — P. 235-248.
27. *Chae C.U., Lee R.T., Rifai N.*, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. // *Hypertension*. — 2001. — №38. — P. 399-403.
28. *Dallmeier D., Larson M., Vasan R.*, et al. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: a community-based cross-sectional Study at the Framingham Heart Study // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. — 2012. — № 4(1). — P. 28.
29. *Danesh J., Whincup P., Walker M.*, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: a prospective study and updated meta-analyses. // *BMJ*. — 2000. — Vol. 321. — P. 199-204.
30. *Das U.N.* Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). — 2002. — №227 (11). — P. 989-997.
31. *De Caterina R., Liao J.K., Libby P.* Fatty acid modulation of endothelial activation. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — № 71. — P. 213-223.
32. *Endres S., Ghorbani R., Kelley V.E.*, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 265-271.
33. *Fernandez-Miranda C., Pulido F., Carrillo J.L.*, et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. // *Clin Chim Acta*. — 1998. — № 274. — P. 63-70.
34. *Fernández-Real J.M., Vayreda M., Richart C.*, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — № 86. — P. 1154-1159.
35. *Fernandes-Real J.M.* Ricard Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // *Endocrine Rev.* — 2003. №24 (3). — P. 278-301.
36. *Fernández-Real J.M., Broch M., Vendrell J.*, et al. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — № 85. — P. 1334-1339.
37. *Festa A., D'Agostino Jr. R., Howard G.*, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). // *Circulation*. — 2000. — № 102. — P. 42-47.
38. *Festa A., D'Agostino R., Tracy R.P.*, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. // *Diabetes*. — 2002. — № 51. — P. 1131-1137.
39. *Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S.* Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — № 83. — P. 847-850.
40. *Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M.*, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *Journal of Clinical Investigation*. — 2004. — №114(12). — P.1752-1761.
41. *Gonzalez W., Fontaine V., Pueyo M.E.*, et al. Molecular plasticity of vascular wall during N(G)-nitro- L-arginine methyl ester-induced hypertension: modulation of proinflammatory signals. // *Hypertension*. — 2000. — №36. — P. 103-109.
42. *Greenfield J.R., Campbell L.V.* Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect'? // *Current Diabetes Reviews*. — 2006. — №2(2). — P.195-211.
- Abstract / FREE Full Text 43. *Greenwel P., Iraburu M.J., Reyes-Romero M.*, et al. Induction of an acute phase response in rats stimulates the expression of a 1(I) procollagen messenger ribonucleic acid in their livers. Possible role of interleukin-6. // *Lab. Invest.* — 1995. — № 72. — P. 83-91.
44. *Grunfeld C., Feingold K.R.* Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. // *Nutrition*. — 1996. — 12(Suppl. 1). — P. 24-26.
45. *Grunfeld C., Feingold K.R.* Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. // *Diabetes*. — 1992. — № 41 (Suppl. 2). — P. 97-101.
46. *Han S.N., Leka L.S., Lichtenstein A.H.*, et al. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. // *J. Lipid Res.* — 2002. — № 43. — P. 445-452.
47. *Intengan H.D., Schiffrin E.L.* Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis // *Hypertension*. — 2001. — №38 (3). — P. 581-587.
- Abstract / FREE Full Text 48. *Jones S.A., Hotiuchi S., Topley P.*, et al. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease // *FASEB J.* — 2001. — №15. — P. 43-58.
49. *Jovinge S., Hamsten A., Tornvall P.*, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor α in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. // *Metabolism*. — 1998. — № 47. — P. 113-118.
50. *Kahaleh M.B., Fan P.S.* Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells. // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1997. — № 15. — P. 163-167.
51. *Kamimira D., Ishihara K., Hirano T.* IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2003. — №149. — P. 1-38.
52. *Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S.*, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2003. — №23(3). — P. 434-439.
53. *Kolb H., Mandrup-Poulsen T.* An immune origin of type 2 diabetes? // *Diabetologia*. — 2005. — № 48. — P. 1038-1050.
54. *Lopes-Virella M., Virella G.* Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. // *Diabetes*. — 1996. — 45(Suppl 3). — P. S40-S44.
55. *Lyon C.J., Law R.E., Hsueh W.A.* Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis // *Endocrinology*. — 2003. — №144(6). — P. 2195-2200.
56. *Meydani S.N., Endres S., Woods M.M.*, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. // *J Nutr.* — 1991. — №121. — P. 547-555.
57. *Mottillo S., Filion K.B., Genest J.*, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — №56(14). — P. 1113-1132.
58. *Muscari A., Massarelli G., Bastagli L.*, et al. Relationship between serum C3 levels and traditional risk factors for myocardial infarction. // *Acta Cardiol.* — 1998. — № 53. — P. 345-354.
59. *Muscari A., Massarelli G., Bastagli L.*, et al. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. // *Eur. Heart J.* — 2000. — № 21. — P. 1081-1090.
60. *Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L.*, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. // *Endocrinology*. — 1995. — № 136. — P. 2143-2149.
61. *Nyui N., Tamura K., Yamaguchi S.*, et al. Tissue angiotensinogen gene expression induced by lipopolysaccharide in hypertensive rats. // *Hypertension*. — 1997. — № 30. — P. 859-867.
62. *O'Riordan M.G., Ross J.A., Fearon K.C.*, et al. Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. // *Am. J. Physiol.* — 1995. — №269. — P. 323-330.
63. *Packard R.R., Libby P.* Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clinical Chemistry*. — 2008. — №54(1). — P. 24-38.
64. *Papanicolaou D.A., Petrides J.S., Tsigos C.*, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — № 271. — P. E601-E605.
65. *Pedersen B.K., Steensberg A., Schjerling P.* Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. // *J. Physiol.* — 2001. — №536. — P. 329-337.
66. *Pickup J.C.* Inflammation and activated immunity in pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. — 2004. — № 27. — P. 813-823.
67. *Pickup J.C., Crook M.A.* Is type II diabetes a disease of the innate immune system? // *Diabetologia*. — 1998. — № 41. — P. 1241-1248.
68. *Ross R.* Atherosclerosis: an inflammatory disease? // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115-126. CrossRefMedline
69. *Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.* Inflammation and insulin resistance // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — №116(7). — P. 1793-1801.
- CrossRefMedline 70. *Skoog T., Dichtl W., Boquist S.*, et al. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. // *Eur. Heart J.* — 2002. — №23. — P. 376-383.
71. *Tedgui A., Mallat Z.* Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall // *Circ. Res.* — 2001. — №88(9). — P. 877-887.

Информация об авторах: Беспалова Инна Давидовна — докторант, доцент кафедры, к.м.н., e-mail: innadave@2000.ru; Рязанцева Наталья Владимировна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Калужин Вадим Витальевич — профессор кафедры, д.м.н., профессор; Афанасьева Дарья Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета; Мурашев Борис Юрьевич — аспирант кафедры; Осихов Иван Анатольевич — аспирант кафедры.

СИНТЕЗ И ФУНКЦИИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Леонова Зоя Алексеевна, Флоренсов Владимир Вадимович

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра химии и биохимии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Флоренсов)

Резюме. В обзоре научной литературы представлены современные данные о синтезе женских половых гормонов. Для некоторых гормонов приведены сведения о метаболических и функциональных эффектах.

Ключевые слова: эстрадиол, эстрон, эстриол, эквилин, эквиленин.

SYNTHESIS AND FUNCTIONS OF FEMALE SEX HORMONES

Z.A. Leonova, V.V. Florensov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the review of scientific literature the modern data about the synthesis of female sex hormones is presented. The information about metabolic and functional effects has been presented for some hormones.

Key words: estradiol, estron, estriol, equilin, equilin.

Взаимодействие женских половых гормонов между собой и с другими гормонами организма обнаруживается не только на протяжении их функционирования, но и на уровне синтеза. Изучение синтеза гормонов позволит внести вклад в изучение взаимосвязанных элементов гипоталамуса, гипофиза, яичников и других эндокринных желез [17, 28].

Основные яичниковые половые гормоны — это эстрадиол, эстриол, эстрон и 16-оксиэстрон, а их предшественники — андростендион и тестостерон. Ключевым ферментом биосинтеза является цитохром P450-ароматаза, входящий в состав ароматазного ферментного комплекса. Это единственный фермент, катализирующий процесс, приводящий к ароматизации первого кольца стероидного ядра, и, следовательно, дающий начало эстрогенам [26, 27, 17, 24].

Под влиянием лютеинизирующего гормона в тека-клетках из холестерина образуются андрогены (основной — андростендион). Сначала лютеинизирующий гормон активирует специфическую эстеразу, высвобождающую холестерин из эфиров и свободный холестерин транспортируется в митохондрии [17, 24]. Синтез любых стероидных гормонов всегда начинается с отщепления шестиуглеродного фрагмента от восьмичленной боковой цепи при кольце D с участием гидроксилазы, относящейся к группе цитохромов P450. Эта гидроксилаза (ее часто называют «гидроксилазой, отщепляющей боковую цепь») локализована во внутренней мембране митохондрий. Отщепление боковой цепи холестерина включает две реакции гидроксилирования: одна — по атому C22, другая — по C20 [24, 17]. Затем НАДФ-зависимый флавопротеин отнимает атомы водорода у возникших гидроксильных групп, что приводит к разрыву боковой цепи между C20 и C22 атомами. Фрагмент, остающийся от бывшего холестерина, насчитывает 21 атом углерода и обозначается как прегненолон. Его избыток угнетает гидроксилазу, «отщепляющую боковую цепь», которая является ключевым ферментом [17, 24]. Остальные стадии биосинтеза андрогенов происходят в эндоплазматическом ретикулуме с участием ферментов: 17 α -гидроксилазы, C17-20-лиазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [17, 8, 10, 24].

Андрогены из тека-клеток попадают в клетки гранулезы (клетки зернистого слоя фолликулярного эпителия), где под действием фолликулостимулирующего гормона на ароматазном ферментативном комплексе превращаются в эстрогены. Превращению подвергается андростендион, тестостерон и реже — их 16-гидроксипроизводные. Андростендион превращается в эстрон, тестостерон — в эстрадиол, а их 16-гидроксипроизводные — в 16-оксиэстрон и эстриол соответственно.

Данный комплекс, содержащий цитохром P450-оксидазу, проводит три реакции гидроксилирования, которые протекают с участием O₂ и НАДФН. Ароматаза гидроксилирует субстрат в положении 19 (трижды) и в положении 2 (однократно), что приводит к отщеплению 19-го углеродного атома, сопровождающемуся ароматизацией первого стероидного ядра. Ароматазная активность также обнаружена в желтом теле, фетоплацентарном комплексе (во время беременности), коре надпочечников, жировых клетках, печени и других тканях [17].

Известны и другие гормоны яичника — 16-гидроксипроизводные, эквилин, эквиленин [25], которые, вероятно, получают через гидроксилирование и дегидрирование из основных гормонов.

Таковыми путями биосинтез эстрогенов осуществляется в различных органах и тканях, главным образом в яичниках, а также, в жировой ткани, эндометрии матки, головном мозге (миндалевидное тело, преоптический отдел, гипоталамус), плаценте, корковом веществе надпочечников, в фибробластах кожи, мышцах и клетках костной ткани [25, 4].

Несмотря на то, что в яичниках каталитическому действию ароматазы подвергается главным образом тестостерон, основным ее субстратом в организме в целом является андростендион. Это обуславливает преимущественное экстрагонадное образование эстрогена, который затем может быть восстановлен в более мощный эстроген — эстрадиол — при участии 17-гидроксистероиддегидрогеназы.

Ароматаза является мономерным мембраносвязанным ферментом. Молекулярная масса составляет 55 кД. Как и другие изоформы цитохрома P450, ароматаза является гемопротеидом. Гем в структуре фермента удерживается тиоловыми группами остатков цистеина. В настоящее время известно, что аминокислотная последовательность изученных изоформ ароматазы идентична примерно на 20% и на 30% гомологична по отношению к другим ферментам цитохрома P450. Исследование структурной организации ароматазы представляет особый интерес, так как играет первостепенную роль в поиске высокоспецифичных ингибиторов данного фермента, что необходимо для химиотерапии эстрогензависимых злокачественных новообразований. Активируют ароматазу восстановители-антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, глутатион, гидрохинон и цистеин. В ходе активации ароматазы восстановители, очевидно, поддерживают железо в геме ароматазы в восстановленном состоянии, а также, окисляясь, отнимают электроны и протоны у восстановленного НАДФ и ускоряют их передачу к каталити-

ческому центру ароматазы на всех этапах катализа [25].

Эстрадиол — главный эстроген, функционирующий с момента полового созревания до менопаузы; он несет ответственность более чем за четыреста функций в организме женщины. После климакса данный гормон в яичниках исчезает и его функции частично выполняет эстрон. Эстрадиол, помимо яичников, в небольшом количестве может также вырабатываться в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников.

Эстрадиол в отличие от прогестерона потенцирует действие возбуждающих нейромедиаторов. В синапсах эстрадиол обеспечивает рецептивность клеток к прогестерону, индуцируя экспрессию рецепторов прогестерона. Эстрадиол повышает активность холинацетилтрансферазы и нейрональной NO-синтазы, результатом чего является увеличение уровня ацетилхолина и NO в нервной ткани. Ингибирование эстрадиолом моноаминоксидазы приводит к накоплению моноаминов, в том числе серотонина. Эти эффекты реализуются через геномные механизмы и прямо отражаются на стимуляции памяти, обучения, настроения. Есть сведения, что благодаря эстрогенам в коре головного мозга происходят процессы, вследствие которых у женщин появляются вредные привычки, из-за чего женщины гораздо быстрее мужчин становятся зависимыми от спиртного, наркотиков и табакокурения.

Эстрон — главный эстроген постменопаузального периода, синтезируется в основном в белом жире. Перед менопаузой эстрон образуется в яичниках, надпочечниках, печени, жировой ткани и очень активно используется для синтеза эстрадиола (с помощью фермента 17-гидроксистероиддегидрогеназы). Многие исследователи считают избыточное содержание эстрогена возможной причиной возникновения рака эндометрия и молочной железы, особенно у женщин, страдающих ожирением.

Эстриол — самый слабый из эстрогенов, в наибольшем количестве производится плацентой во время беременности, у небеременных женщин его мало. Функции эстриола, а также, эквилаина и эквиленина изучаются.

Прогестерон — является не только одним из стероидных гормонов, но и фактически родоначальником их подавляющего большинства. Образуюсь из холестерина липопротеинов низкой плотности через промежуточный продукт прегнандиол, вследствие последовательных энзиматических превращений обеспечивает биосинтез андрогенов (андростендиола, тестостерона), а в коре надпочечников, также, альдостерона и кортизола.

В крови прогестерон связывается с транспортным глобулином транскортином или альбумином. Диффундируя в клетки-мишени, прогестерон связывается со специфическим ядерным рецептором. Прогестерон образуется главным образом желтым телом в лютеиновую фазу, секретруется также фетоплацентарным комплексом во время беременности. В фолликулярной фазе менструального цикла концентрация прогестерона в плазме равна 0,06-1,25 мкг/л, на пике овуляции — 0,08-1,2 мкг/л, в лютеиновой фазе — 2,5-25 мкг/л, в менопаузе — 0,06-1,6 мкг/л [5, 17].

Существует как минимум две изоформы рецепторов к прогестерону — А и В. Оба типа кодируются одним и тем же геном, но являются транскриптами разных промоторных областей. Связывание прогестерона с рецептором В приводит к активации многих генов, с рецептором А — к репрессии [21]. Рецепторы к прогестерону содержатся не только в эндометрии, миометрии, преовуляторных и лютеинизированных гранулезных клетках, желтом теле, яичках, молочных железах, но и в эндотелии, тимусе, остеобластах, бронхах, легких, поджелудочной железе. Дефект рецептора приводит к отсутствию характерных для секреторной фазы менструального цикла изменений эндометрия. Полная бесплодность рецепторов сопровождается женским бесплодием, частичная — возможным бесплодием и спонтанными выкидышами. Прогестерон оказывает

релаксирующее, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру матки, желчевыделительную систему, гладкие мышечные клетки сосудистой стенки. В тканях молочной железы концентрация прогестерона выше, чем в плазме. Оказывая синергичное действие с эстрогенами действие на ткани молочной железы, он стимулирует синтез ДНК и число митозов, рост и развитие железистой ткани, увеличение числа долек и альвеол, одновременно блокируя лактацию во время беременности.

Прогестерон относят к группе гормонов — нейростероидов — в связи с его значимым влиянием на мозговые структуры (гипоталамус, гипофиз, другие отделы), а также биосинтезом в разных областях мозга. Он оказывает влияние на когнитивную функцию, память, эмоции, сексуальное поведение, температуру тела. Защищает от потери костной массы, снижает отрицательное влияние кортикостероидов на костную ткань. Способен взаимодействовать не только с собственными рецепторами, но и рецепторами других стероидных гормонов: глюкокортикостероидов, андрогенов, минералокортикоидов. Однако приоритетной функцией для прогестерона является поддержка беременности [17, 30, 6, 7, 15].

Метаболизм прогестерона происходит в печени, продукты метаболизма конъюгируются с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой [17, 8, 10, 24]. Среди метаболитов прогестерона, концентрация которых значительно повышается в лютеиновую фазу менструального цикла, в последнее время особое внимание привлекли «нейростероиды» — аллопрегненол и прегненолон. Эти метаболиты являются агонистами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и связываются с ее рецепторами в структурах мозга. Аллопрегненол, связываясь с рецепторами ГАМК, может проявлять как седативные качества (сонливость, снижение чувства тревоги), так и прямо противоположный эффект (бессонница, раздражительность, агрессия, потеря контроля). Другой метаболит прогестерона, 11-дезоксикортикостерон, являясь предшественником альдостерона, обладает слабым минералокортикоидным эффектом. Он может оказывать влияние на ткани, которые содержат рецепторы к минералокортикоидам. Возможны вариации индивидуальных колебаний образования и, следовательно, концентрации 11-дезоксикортикостерона в крови и тканях.

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. Нормальное содержание в крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) 0,5-4,0 мкГ/л сыворотки; повышенное содержание гормона обнаруживается при гормональной недостаточности яичников. Нормальное содержание в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) — 0,4-3,0 мкГ/л сыворотки. Выделение гормона усилено в середине менструального цикла, значительное увеличение уровня сопровождается гормональную недостаточность яичников (например, менопауза), цирроз печени, снижение уровня гормона наблюдается при беременности [5]. Эти гонадотропины подобно хорионическому гонадотропину и тиреотропину являются гликопротеинами. Их молекулы состоят из двух ковалентно связанных субъединиц: α и β . α -субъединицы одинаковы, а β -субъединицы специфичны для каждого гормона, что и определяет их биологическую активность. Секретция ФСГ и ЛГ гонадотропными клетками передней доли гипофиза контролируется ризилинг-гормон лютеинизирующим гормоном. Этот гормон будучи привнесен через портальную венозную систему в гипофиз, стимулирует в нем выработку ЛГ и в меньшей степени ФСГ. Также, выработка ФСГ и ЛГ регулируется стероидными гормонами, вырабатываемые половыми железами по принципу положительной или отрицательной обратной связи и ингибином — веществом гонадного происхождения, которое специфически ингибирует секрецию ФСГ. У женщин детородного возраста секреция гонадотропинов принадлежит весьма важная роль в регуляции менструального цикла. В период менопаузы выработка половых гормонов половыми же-

лезами уменьшается и в силу отрицательной обратной связи секреция гонадотропинов гипофизом (в частности, ФСГ) значительно повышается, оказываясь более высокой по сравнению с таковой в детородном периоде [2, 5, 3, 22]. У женщин в менопаузе пониженное содержание гонадотропинов наблюдается при проведении заместительной гормональной терапии, а также при формировании в организме эстрогенпродуцирующих опухолей. Низкие уровни гонадотропинов могут наблюдаться и при гипофизарной недостаточности [5, 29, 22]. При задержке полового развития диагностика гормональных нарушений у девочек проводится по схеме, соответствующей выявлению недостаточности функции яичников. Констатация повышенного уровня ФСГ в крови служит основанием для проведения полного эндокринологического и генетического обследования. В случаях раннего полового созревания концентрация гонадотропинов в крови бывает повышенной по сравнению с нормальным для данного возраста уровнем [5].

Пролактин синтезируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза в виде прогормона с молекулярной массой 40 кДа. Число этих клеток резко возрастает при беременности под влиянием эстрогенов. Пролактин близок по химическому строению гормону роста, их аминокислотные последовательности на 35% идентичны. Оба гормона имеют общие антигенные детерминанты, сходное строение рецепторов и пути трансдукции сигналов в клетке [17]. Пролактин — один из наиболее древних гормонов гипофиза, так как он кроме млекопитающих содержится у животных, не имеющих систем лактации [8, 1, 11]. Рецепторы пролактина присутствуют в клетках многих тканей: в печени, почках, надпочечниках, яичках, яичниках, матке и других тканях. Основная функция пролактина — стимуляция лактации. На процессы роста влияет в значительно меньшей степени, чем гормон роста. Синтез и секрецию пролактина стимулируют тиреолиберин, серотонин, окситоцин, ацетилхолин, а ингибирующий эффект оказывает дофамин [17].

Окситоцин синтезируется в гипоталамусе, перемещается в заднюю долю гипофиза, а затем поступает в кровяное русло. Гормон представляет собой нанопептид с дисульфидным мостиком, оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру, а также способствует сокращению миоэпителиальных клеток в районе альвеол молочной железы. В экспериментах на крысах было показано, что окситоцин играет важную роль в инициации материнского поведения сразу после родов [9, 17, 8].

Выявлена тесная связь гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, которая осуществляется благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Функции половой и тиреоидной систем регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза. Тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ, тиролиберин) гипоталамуса яв-

ляется стимулятором не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина (ПРЛ) гипофиза, поэтому дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит к изменению не только гонадотропинов, но и ПРЛ.

Заболевания щитовидной железы — самая распространенная эндокринная патология (у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин) у женщин репродуктивного возраста [12, 19]. Патология щитовидной железы может быть причиной преждевременного или позднего полового созревания, нарушений менструального цикла, бесплодия, галактореи, невынашивания беременности, патологии плода и новорожденного. В свою очередь состояние репродуктивной системы оказывает значительное влияние на функцию щитовидной железы. Подтверждением этого является изменение тиреоидной функции во время беременности и лактации у пациенток с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов. В настоящее время доказано, что эстрогены оказывают на щитовидную железу выраженное стимулирующее действие прежде всего за счет интенсификации синтеза тироксин-связывающего глобулина в печени. Кроме этого, эстрогены повышают чувствительность тиреотрофов гипофиза к тиролиберину. Следовательно, при повышенной продукции эстрогенов может возникнуть усиление активности тиреотрофов, что приводит к увеличению активности. Напротив, в условиях длительной гипотиреоза снижается чувствительность тиреотрофов к тиролиберину, что можно рассматривать как один из возможных механизмов развития вторичного гипотиреоза у женщин с гипотиреозными состояниями (естественная и хирургическая менопауза, гипогонадотропная аменорея и др.) [12, 19, 18].

Экспериментальные работы, проведенные в последние десятилетия, представили доказательства присутствия рецепторов к тиреотропному гормону и трийодтиронину в яичнике и таким образом прямого влияния тиреоидной дисфункции на стероидогенез и созревание ооцитов. Тиреоидные гормоны действуют однонаправлено с фолликулостимулирующим гормоном, оказывая прямое стимулирующее действие на функции гранулезных клеток, включая их морфологическую дифференциацию; стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом; влияют на способность ооцитов к оплодотворению, качество и жизнеспособность эмбрионов [12, 16, 20].

В клинической практике почти не встречаются изолированные нарушения эндокринных желез. Обычно имеет место преимущественное нарушение функций одной железы в сочетании с более или менее выраженными нарушениями других сопряженных функций. Это является следствием взаимодействия гормонов между собой, которое может уже проявляться на уровне синтеза. В связи с чем, изучение гормонов должно проводиться комплексно с учетом их перmissивного действия [5, 16, 17, 18, 19, 23, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акхукбекова Н.К. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т.55. — № 6. — С.46-48.
2. Бондарева Ю.И., Шапкина Л.А., Мухомина А.Г. и др. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т.54. №5. — С.7-11.
3. Волкова Н.И., Антоненко М.И. Предменструальный синдром — взгляд эндокринолога // Гинекология. — 2011. — Т.13. №2. — С.10-15.
4. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушений стероидогенеза // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т.53. №1. — С.30-33.
5. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 911 с.
6. Караченцев А.Н., Мельниченко Г.А. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т.52. — № 2. — С.7-15.
7. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О. и др. Гестагены и головной мозг // Вестник РАМН. — 2010. — № 6. — С.40-47.
8. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия: Учебник — М.: Дрофа, 2006. — С.160-163.
9. Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П. Взаимодействие систем серотонина и дофамина с системами регуляторных пептидов окситоцина, вазпрессина и пролактина в норме и в период беременности // Вестник РАМН. — 2007. — № 9. — С.37-41.
10. Николаев А.Я. Биологическая химия. Учебник — М.: МИА, 2004. — 565 с.
11. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камилова Д.П. и др. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и

лечению // Гинекология. — 2011. — Т.13. — № 6. — С.4-7.

12. *Перминова С.Г.* Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины // Гинекология. — 2010. — Т.8. — № 1. — С.21-26.

13. *Потемкин В.В., Троицкая С.Ю.* Жировая ткань: ее значение в норме и при патологии // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С.55-56.

14. *Резников А.Г., Носенко Н.Д., Борис Е.Н.* и др. Изучение эффективности гонадотропных индукторов овуляции у крыс с гиперандрогенией в условиях применения флутамида // Проблемы эндокринологии. — 2011. — Т.52. № 2. — С.7-15.

15. *Репина М.А.* Дидрогестерон — прогестерон успешной беременности // Гинекология. — 2011. — Т.13. — № 2. — С.4-9.

16. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г.* и др. *Акушерство: Учебник.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 651 с.

17. *Северин Е.С.* Биохимия: Учебник. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. — 779 с.

18. *Соколова М.Ю., Варламова Т.М.* Климактерический синдром и гипофункция щитовидной железы // Гинекология. — 2008. — Т.7. №3. — С.145-146.

19. *Фадеев В.В., Перминова С.Г., Назаренко Т.А.* и др. Беременность и заболевания щитовидной железы // Российский медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С.38-40.

20. *Фанченко Н.Д., Екимова Е.В.* Эндокринология физиологической беременности // Российский медицинский журнал. — 2007. — №5. — С.43-46.

21. *Федотчева Т.А., Одинова Е.В., Шимановский Н.Л.* Молекулярные механизмы цитостатического и химиосен-

сибилизирующего действия гестагенов // Вестник РАМН. — 2010. — №9. — С.42-49.

22. *Шварц В.* Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т.55. №1. — С.38-44.

23. *Шулунов С.С., Шенин В.А., Колесникова Л.И.* и др. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №7. — С.5-8.

24. *Щербак И.Г.* Биологическая химия: Учебник — СПб.: СПбГМУ, 2005. — 479 с.

25. *Ясинская И.М., Сумбаев В.В.* Универсальная и комплексная энзимология ароматазы // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т. 52. №1. — С.39-46.

26. *Belgorodsky A., et al.* Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence // *Horm Res.* — 2009. — V. 72(6). — P.321-330.

27. *Charlier T.D., et al.* Diversity of mechanisms involved in aromatase regulation and estrogen action in the brain // *Biochim Biophys Acta.* — 2010. — V. 1800(10). — P. 1094-1105.

28. *Criffin G.D., et al.* Ovarian hormone action in the hypothalamic ventromedial nucleus: remodeling to regulate reproduction // *J. Neuroendocrinol.* — 2011. — V. 23(6). — P. 465-471.

29. *Loutradis D., et al.* Genetic Profile of SNP(s) and Ovulation Induction // *Curr Pharm Biotechnol.* — 2012. — V. 13(3). — P.417-425.

30. *Pluchino N., et al.* Progestogens and brain: an update // *Maturitas.* — 2009. — V. 62(4). — P. 349-355.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Леонова Зоя Алексеевна — к.б.н., ассистент, тел. (3952) 243612, e-mail: eonovaz@mail.ru;

Флоренсов Владимир Вадимович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

© **НОВИКОВА М.А., ПУШКАРЕВ Б.Г., СУДАКОВ Н.П., НИКИФОРОВ С.Б., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ЯВЕРБАУМ П.М.** — 2013
УДК 613.63:546.815

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА (СООБЩЕНИЕ 1)

*Маргарита Анатольевна Новикова¹, Борис Георгиевич Пушкарев¹, Николай Петрович Судakov¹,
Сергей Борисович Никифоров¹, Олег Аронович Гольдберг¹, Павел Моисеевич Явербаум²*

(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В обзоре представлены данные об основных источниках загрязнения окружающей среды свинцом и путях его поступления в организм. Рассматриваются механизмы общетоксического действия свинца на биологические объекты.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, источники загрязнения, пути поступления, механизмы общетоксического действия.

THE EFFECT OF PERSISTENT LEAD INTOXICATION ON HUMAN ORGANISM

M.A. Novikova¹, B.G. Pushkarev¹, N.P. Sudakov¹, S.B. Nikiforov¹, O.A. Goldberg¹, P.M. Yaverbaum²

(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, SB, RAMS, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The paper presents the data on the basic sources of environmental contamination with lead and entry pathways to the human organism. The mechanisms of lead toxicity influence on the human organism are considered.

Key words: lead intoxication, contamination sources, entry pathways, mechanisms of toxicity.

Свинец является одним из металлов, включенных в список приоритетных загрязнителей рядом международных организаций, в том числе ВОЗ. По степени общетоксического действия свинец занимает четвертое место после таллия, ртути, кадмия [13]. В последние годы свинец относят к наиболее распространенным токсикантам из группы тяжелых металлов в России [10, 37], который широко применяется во многих областях промышленности [29]. Основными техногенными источниками свинца являются добыча свинцовых руд, аккумуляторное производство, выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания, освинцовка внутренних поверхностей химической аппаратуры, кабельное производство, применение свинцовой глазури, насечка

напильников на свинцовой подкладке, шлифовка и хранение свинцового стекла, производство инсектицидов, производство и заливка кальциевых баббитов, производство свинцовых белил, электротехническая промышленность, приборостроение и цветная металлургия, добыча и переработка металла, транспортировка, истирание и рассеивание его во время работы машин и механизмов и др. [5, 13, 47].

Основными путями поступления свинца в организм человека из объектов внешней среды является ингаляционный и энтеральный путь [3, 35]. Свинцовое отравление может возникнуть в производственных и бытовых условиях. Показана избирательность ткани к отложению свинца: значительное количество металла

обнаружено в жировой ткани, мышцах, костях, печени и селезенке [13]. При ингаляционном пути поступления в ходе профессиональной деятельности в организме откладывается около 35% металла [5]. Известно, что большая часть металла, от 44 до 100 %, поступает через **желудочно-кишечный тракт** вместе с продуктами питания [13]. Всасывание свинца из желудочно-кишечного тракта увеличивается при низком содержании в пищевых продуктах железа, магния, фосфора, цинка, белка, кальция [2, 9, 20]. **Через кожные покровы** поступает незначительное количество свинца (0-0,3%). Доля этого пути поступления увеличиваются при загрязнении кожных покровов [12]. **Выведение свинца из организма человека** осуществляется преимущественно с мочой (75-80%) и фекалиями (15%). На другие пути выведения (пот, слюна, волосы) приходится 5-10% [3, 35]. Органические соединения свинца (в основном содержащиеся в этилированном бензине) подвергается деалкилированию с образованием нейротоксичных метаболитов — триэтилсвинец и триметилсвинец [21]. В печени, данная реакция катализируется цитохром-р450-зависимой монооксигеназной системой [30].

Механизмы общетоксического действия свинца на организм.

Известно, что свинец способен накапливаться в организме, вызывая широкий спектр негативных эффектов: поражение кроветворной, нервной, пищеварительной, выделительной и других систем [1, 5, 6, 11, 13, 39]. Показано, что свинец непосредственно нарушает активность ферментов, ингибирует поглощение микроэлементов, связывается с сульфгидрильными группами белков, изменяет гомеостаз кальция, снижает уровень антиоксидантных резервов организма [24].

В механизме действия свинца важная роль отводится **энзимопатическому эффекту**. Свинец соединяется с сульфгидрильными, карбоксильными и аминными группами активных центров ферментов [3, 5, 24]. За счет взаимодействия с сульфгидрильными группами и ингибирования ключевых ферментов, участвующих в синтезе гема, свинец оказывает значительное влияние на синтез гема. Одним из таких ферментов является дегидратаза δ-аминолевулиновой кислоты (ALAD) — цитозольный фермент, катализирующий образование порфириногена. Ингибирование ALAD приводит к накоплению δ-аминолевулиновой кислоты (ALA) и снижению образования гема [17]. Аминолевулиновая кислота синтезируется в митохондриях из глицина и сукцинил-КоА синтезотазой аминолевулиновой кислоты (ALAS) — лимитирующим ферментом при синтезе гема. Снижение активности ALAD и активация ALAS приводит к увеличению уровня аминолевулиновой кислоты в различных тканях и в плазме крови и увеличению секреции ALA в мочу. Феррохелатаза, включающая, железо в молекулу протопорфирина с образованием гема, также ингибируется под влиянием свинца. Ингибирование этого фермента приводит к увеличению выведения копропорфирина в мочу и накоплению протопорфирина в эритроцитах. Кроме того, ингибирование феррохелатазы сопровождается замещением ионов железа на ионы цинка в порфириновом кольце с формированием цинк-протопорфирина [35].

Одним из эффектов действия свинца является его **влияние на метаболизм глутатиона** [25]. Показано значительное снижение концентрации глутатиона в крови в экспериментах на животных, у детей и взрослых, подвергающихся воздействию свинца [17, 28]. Известно, что глутатион является антиоксидантом, ответственным за метаболизм отдельных лекарственных средств и токсинов [33]. Свинец, связываясь с сульфгидрильными группами глутатиона, инактивирует его способность как антиоксиданта участвовать в процессах детоксикации ксенобiotиков в печени [23, 35]. По такому же механизму свинец инактивирует фермент глутатионредуктазу [41].

Одним из важных механизмов токсического дей-

ствия свинца на организм является его способность приводить к окислительному стрессу [18]. Активация ПОЛ является наиболее важным фактором повреждения мембран при острых экзогенных отравлениях [12]. Являясь ионом с переменной валентностью, свинец способен инициировать процессы свободно-радикального окисления, приводя к усилению липопероксидации, что обусловлено снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы [16, 25, 34].

Свинец активует процесс перекисного окисления липидов. Нарушается жидкокристаллическая структура, снижается прочность и разрушаются клеточные мембраны. Набухают и разрушаются митохондрии. Возникают структурно-функциональные нарушения ферментных систем тканевого дыхания. Угнетается биосинтез АТФ. Дезорганизируются транспортные механизмы переноса ионов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и др.). Тормозятся процессы биосинтеза белков, нуклеиновых кислот, других соединений. Повреждаются лизосомы с выходом гидролитических ферментов. Разрушаются мембраны эритроцитов. Ослабляются процессы дыхания. Накапливаются в результате нарушения окислительно-восстановительных процессов молочная кислота, кетокислоты и развивается ацидоз. Повышается проницаемость мембран. Ингибируются мембраносвязанные ферменты [15; 4].

Свинец в естественных и промышленных условиях легко способен образовывать три- и тетраалкильные соединения: триметилсвинец, тетраэтилсвинец, трифенилсвинец. Все эти вещества обладают **липотропным эффектом** и достаточно токсичны. Хлорид триэтилсвинца воздействует на липидный бислой мембраны клеток, в том числе, и на мембраны эритроцитов, обладающие высоким сродством к свинцу, связывая 99% свинца в кровотоке [13, 35]. В эритроцитах наблюдается снижение текучести клеточных мембран и увеличение скорости гемолиза эритроцитов в результате активизации ПОЛ под влиянием АФК в мембране красных клеток крови [31, 38]. Свинец способен непосредственно связываться с фосфотидилхолином в мембранах эритроцитов [42].

Показано, что свинец снижает активность фермента пириимидин-5-нуклеотидазы, приводящего к накоплению пириимидиновых нуклеотидов в эритроцитах, разрушению эритроцитов и нарушению созревания эритроцитов [36]. Накопление пириимидиновых нуклеотидов по принципу обратной связи вызывает ингибирование процессов катаболизма рибонуклеиновых кислот [46]. Нарушение морфофункциональных структур эритроцитов и зрелых эритроцитов, ингибирование активности ферментов энергетического обмена клеток приводят к снижению жизнеспособности и сокращению срока жизни эритроцитов. В ответ на гибель эритроцитов организм реагирует компенсаторной активацией эритропоэза, что сопровождается ретикулоцитозом и увеличением числа дегенеративных клеток с базофильной зернистостью [5]. Накопление пириимидиновых нуклеотидов в эритроцитах также оказывает влияние на дегидрогеназу глюкозо-6-фосфата и подавляет активность пентозофосфатного цикла, что может сопровождаться гемолизом [45].

Кроме активизации процессов перекисного окисления липидов в мембранах клеток, свинец вызывает **окисление молекулы гемоглобина**. Увеличение уровня аминолевулиновой кислоты вследствие ингибирования фермента ALAD вызывает генерацию перекиси водорода и супероксидного радикала. Эта кислота также взаимодействует с оксигемоглобином, приводя к увеличению продукции гидроксильных радикалов [19]. При дальнейшем окислении аминолевулиновой кислоты, она превращается в 4,5-диоксисвалериановую кислоту, которая является потенциальным генотоксичным компонентом и участвует в развитии металл зависимого канцерогенеза [36]. Свинец понижает активность процессов окислительного фосфорилирования в митохон-

дриях почек [27]. Выявлено ингибирование Na^+ , K^+ -АТФ-азы мембран эритроцитов [7].

Механизм действия свинца по типу конкурентного ингибирования связан с его способностью замещать бивалентные (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) и моновалентные (Na^+) катионы, оказывая влияние на различные биологические процессы в организме [32]. Известно, что ионы свинца оказывают негативное влияние на процессы внеклеточной и внутриклеточной сигнализации, адгезии клеток, фолдинга и процессинга белка, апоптоз, транспорт ионов, активацию ферментов, высвобождение нейротрансмиттеров и др. [26, 43]. Свинец за счет его способности замещать ионы цинка, являющиеся кофакторами ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы, приводит к инактивации этих ферментов [25]. Показано, что свинец воздействует на концентрацию ионов натрия, которые ответственны за многие жизненно важные функции [22]. **Свинец оказывает выраженное негативное действие на нервную систему** [8, 40, 44]. Действие даже малых концентраций свинца вызывают нарушения функций периферической нервной системы, что проявляется синдромом начальной полинейропатии вследствие дегенерации аксонов, демиелинизации, сосудистых расстройств [6]. Свинец разрушает незрелые клетки астроглии и препятствует формированию миелиновой оболочки. Свинец в пиколярной концентрации способен вытеснять ионы кальция, воздействуя на ключевые нейротрансмиттеры, например протеинкиназу С [22]. Установлено, что повышенное поступление свинца в организм приводит к на-

рушению обмена других микроэлементов [13]. Действие свинца на **желудочно-кишечный тракт** проявляется в нарушении секреторной, всасывающей и моторно-эвакуационной функций [5] и в негативном воздействии на функции **почек**. В почках обнаружены полипептиды с молекулярной массой ~ 11500 и 60000, содержащие свинец. Возможно, свинец играет роль в образовании почечных камней. При сатурнизме чаще поражаются почечные канальцы. В ядрах почечного эпителия образуются своеобразные включения, в них не происходит синтез РНК и белка, в этих включениях отмечено большое количество свинец-белковых комплексов, возможно — это защитный механизм. Морфологические изменения в почках расцениваются как реакция на гемическую гипоксию. Имеются данные о возможности вызывать свинцом опухоли почек. От свинцовой интоксикации в моче повышается концентрация ряда аминокислот (таурин, глутамат, амарин, метионин и др.), что может быть связано с угнетением ферментных систем, участвующих в реабсорбции. Поражение почек можно охарактеризовать как следствие сосудистой нефропатии [13]. Также отмечено токсичное действие свинца на **репродуктивную систему** и потомство [11, 25]. Подробно этот вопрос освещен в работе [14].

Таким образом, свинец относится к ядам политропного действия, инициирует окислительный стресс, ингибирует антиоксиданты и оказывает энзимопатический эффект. Это предопределяет многообразие патогенетических механизмов развития и течения хронической свинцовой интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бёккельман И., Пфистер Э. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 22-25.
2. Герасименко Т.И., Домнин С.Г., Рослый О.Ф., Федорук А.А. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк (экспериментальное исследование) // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — №8. — С. 36-39.
3. Измеров Н.Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг. — М.: Наука, 2000. — 256 с.
4. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии // Вопр. мед. химии. — 1985. — Т. 31, №5. — С. 2-7.
5. Корбакова А.И., Сорокина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) // Мед. труда. — 2001. — №5. — С. 29-34.
6. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца // Гигиена труда. — 1991. — № 6. — С. 25-27.
7. Лубянова И.П. Состояние электролитного обмена у работающих со свинцом в условиях современного производства // Гигиена труда и проф. заболевания. — 1978. — №12. — С. 24-28.
8. Павловская Н.А., Данилова Н.И. Клинико-лабораторные аспекты раннего выявления свинцовой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — №5. — С.18-22.
9. Рослый О.Ф., Домнин С.Г., Герасименко Т.И., Федорук А.А. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка // Медицина труда и промышленная экология. — 1993. — № 3-4. — С. 34-35.
10. Снакин В.В. Загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России // Медицина труда и промышленная экология. — 1999. — № 5. — С. 23.
11. Способ диагностики мужского бесплодия: пат. 2247371 Рос. Федерация: МПК 7 G01N33/48, G01N33/84 / Поляков В.М., Лепехова С.А.: заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. — № 2003108451/15, заявл. 26.03.2003; опубл. 27.02.2005, Бюл. № 6.
12. Столяров И.Д., Огуцов Р.П., Вотинцева М.В. и др. Коррекция миелином иммунодефицита у сотрудников промышленного предприятия, работающих со свинецсодержащими материалами // Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — №12. — С. 18-24.
13. Явербаум П.М. Общие вопросы токсического действия свинца. — Иркутск, 2006. — 344 с.
14. Явербаум П.М., Решетник Л.А., Тарасова А.В. Влияние свинца на репродуктивную функцию и потомство. — Иркутск, 2009. — 31 с.
15. Яттаров Р.Н., Камилев Р.Ф., Шакиров Д.Ф., Сидорчева О.В. Свободнорадикальное окисление у работников нефтехимической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — №8. — С. 14-19.
16. Adonaylo V.N., Oteiza P.I. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain // Toxicology. — 1999. — Vol. 135. — № 2-3. — P. 77-85.
17. Ahamed M., Verma S., Kumar A., Siddiqui M.K. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children // Sci Total Environ. — 2005. — Vol. 346. — P. 48-55.
18. Annabi Berrahal A., Nehdi A., Hajjaji N., et al. Antioxidant enzymes activities and bilirubin level in adult rat treated with lead // C R Biol. — 2007. — Vol. 330. — P. 581-588.
19. Bechara E.J. Oxidative stress in acute intermittent porphyria and lead poisoning may be triggered by 5-aminolevulinic acid // Braz J Med Biol Res. — 1996. — Vol. 29. — P. 841-851.
20. Bogden J.D., Gertner S.B., Christakos S., et al. Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats // J Nutr. — 1992. — Vol. 122. — P. 1351-1360.
21. Bolanowska W. Distribution and excretion of triethyllead in rats // Br J Ind Med. — 1968. — Vol. 25. — P. 203-208.
22. Bressler J., Kim K.A., Chakraborti T., Goldstein G. Molecular mechanisms of lead neurotoxicity // Neurochem Res. — 1999. — Vol. 24. — P. 595-600.
23. Christie N.T., Costa M. In vitro assessment of the toxicity of metal compounds. IV. Disposition of metals in cells: interaction with membranes, glutathione, metallothionein, and DNA // Biol Trace Elem Res. — 1984. — Vol. 6. — P. 139-158.
24. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress. Part 1. Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage // CurrTop Med Chem. — 2001. — Vol. 1. — P. 529-539.
25. Flora G., Gupta D., Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates // Interdiscip Toxicol. — 2012. — Vol. 5. — P. 47-58.
26. Garza A., Vega R., Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity // Med Sci Monit. — 2006. — Vol. 12. — P. 57-65.
27. Goyer R.A. The renal tubule in lead poisoning II. In vitro studies of mitochondrial structure and function // Lab. Invest. — 1968. — Vol. 19. — P. 78-83.
28. Hunaiti A., Soud M., Khalil A. Lead concentration and the level of glutathione, glutathione Stransferase, reductase and

peroxidase in the blood of some occupational workers from Irbid City, Jordan // *Sci Total Environ.* — 1995. — Vol. 170. — P. 95-100.

29. *Karrari P., Mehrpour O., Abdollahi M.* A systematic review on status of lead pollution and toxicity in Iran; Guidance for preventive measures // *Daru.* — 2012. — Vol. 20. — N 1. — P. 2.

30. *Kimmel E.C., Fish R.H., Casida J.E.* Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase systems and in mammals // *J Agric Food Chem.* — 1977. — Vol. 25. — P. 1-9.

31. *Lawton L.J., Donaldson W.E.* Lead-induced tissue fatty acid alterations and lipid peroxidation // *Biol Trace Elem Res.* — 1991. — Vol. 28. — P. 83-97.

32. *Lidsky T.I., Schneider J.S.* Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates // *Brain.* — 2003. — Vol. 126. — P. 5-19.

33. *Meister A., Anderson M.D.* Glutathione // *Annu Rev Biochem.* — 1983. — Vol. 52. — P. 711-760.

34. *Patil A.J., Bhagwat V.R., Patil J.A., et al.* Effect of lead (Pb) exposure on the activity of superoxide dismutase and catalase in battery manufacturing workers (BMW) of Western Maharashtra (India) with reference to heme biosynthesis // *Int J Environ Res Public Health.* — 2006. — Vol. 3. — P.329-337.

35. *Patrick L.* Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity // *Altern Med Rev.* — 2006. — Vol. 11. — N 2. — P. 114-127.

36. *Patrick L.* Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment // *Altern Med Rev.* — 2006. — Vol. 11. — N 1. — P. 2-22.

37. *Prasher D.* Heavy metals and noise exposure: health effects // *Noise Health.* — 2009. — Vol. 11. — P. 141-144.

38. *Ribarov S.R., Benov L.C.* Relationship between the hemolytic action of heavy metals and lipid peroxidation // *Biochim Biophys Acta.* — 1981. — Vol. 640. — P. 721-726.

39. *Ronnback L., Hansson E.* Chronic encephalopathies induced by mercury or lead: Aspects of underlying cellular and molecular mechanisms // *Br. J. Ind. Med.* — 1992. — V.49. — P.233-240.

40. *Rosin A.* The long-term consequences of exposure to lead // *Isr Med Assoc J.* — 2009. — Vol. 11. — P. 689-694.

41. *Sandhir R., Julka D., Gill K.D.* Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes // *Pharmacol Toxicol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 66-71.

42. *Shafiq-ur-Rehman S., Abdulla M.* Impact of lead on phospholipid metabolism in human erythrocyte membranes // *Bull J Toxicol Occup Environ Health.* — 1993. — Vol. 2. — P. 35.

43. *Shinkai Y., Kaji T.* Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // *Biol Pharm Bull.* — 2012. — Vol. 35. — N. 11. — P. 1885-91.

44. *Stokes L., Letz R., Gerr F., et al.* Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience // *Occup Environ Med.* — 1998. — Vol. 55. — №8. — P.507-16.

45. *Tomoda A., Nobel N.A., Lachant N.A., Tanaka K.R.* Hemolytic anemia in hereditary pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency: nucleotide inhibition of G6PD and the pentose phosphate shunt // *Blood.* — 1982. — Vol. 60. — P. 1212-1218.

46. *Valentine W.N., Tanaka K.R., Paglia D.E.* Hemolytic anemia and erythrocyte enzymopathies // *An Int Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 245-57.

47. *Warniment C., Tsang K., Galazka S.S.* Lead poisoning in children // *Am Fam Physician.* — 2010. — Vol. 15. — N 81(6). — P. 751-757.

Информация об авторах: Новикова Маргарита Анатольевна — младший научный сотрудник, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 407809, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Пушкарев Борис Георгиевич — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник; Судаков Николай Петрович — к.б.н., доцент, научный сотрудник; Никифоров Сергей Борисович — д.м.н., старший научный сотрудник; Гольдберг Олег Аронович — к.м.н., ведущий научный сотрудник; Явербаум Павел Моисеевич — д.м.н., профессор кафедры химии и биохимии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КУРТСЕИТОВ Н.Э., ДАМБАЕВ Г.Ц., КОШЕЛЬ А.П., ВУСИК А.Н., СОЛОВЬЕВ М.М., ПОПОВ А.М. — 2013
УДК 616.33-089.168.1-06-079.8-089-035.1:001.894.2

ВЛИЯНИЕ РЕДУОДЕНИЗАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Нариман Энверович Куртсеитов, Георгий Цыренович Дамбаев, Андрей Петрович Кошель, Александр Николаевич Вусик, Михаил Михайлович Соловьев, Алексей Михайлович Попов (Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Г.Ц. Дамбаев, НИИ гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова, Северск, директор — д.м.н., проф. А.П. Кошель)

Резюме. Представлен анализ результатов хирургического лечения 39 пациентов с болезнью оперированного желудка: 26 (66,7%) мужчин и 13 (33,3%) женщин в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст $48,2 \pm 13,1$ лет). Признаки хронического панкреатита выявлены у 15 (38,5%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 12 (80%) больных, болевая — у 3 (20%). Выполнение реконструктивных операций, предусматривающих восстановление естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита у 11 (73,3%) больных.

Ключевые слова: болезни оперированного желудка, постгастрорезекционный панкреатит, реконструкция гастродуоденоанастомоза.

INFLUENCE OF REDUODENIZATION ON THE COURSE OF CHRONIC PANCREATITIS

N.E. Kurtseitov, G.Ts. Dambaev, A.P. Koshel, A.N. Vusic, M.M. Soloviyy, A.M. Popov (Siberian State Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. The analysis of results of surgical treatment of 39 patients with postgastrectomy syndrome: 26 (66.7%) men and 13 (33.3%) women aged from 35 to 69 years (middle age 48.2 ± 13.1 years) has been presented. The signs of chronic pancreatitis have been revealed in 15 (38.5%) patients. Relapsing form was observed in 12 (80%) patients, painful — in 3 (20%) cases. Performance of the reconstructive operations, providing restoration of natural passage of food through duodenal gut, promoted restoration of indicators of the content of carbohydrates in blood, eliminating the basis of a variety of postgastrectomy damages, including chronic pancreatitis in 11 (73.3%) patients.

Key words: postgastrectomy syndrome, chronic pancreatitis, esophageal-intestinal anastomosis reconstruction.

За более чем столетний период усилиями многочисленных хирургических школ удалось значительно расширить возможности лечения заболеваний желудка. В то же время, несмотря на сотни оригинальных технических предложений, на сегодняшний день хирурги так и не смогли избавиться от типичных болезней оперированного желудка органического и функционального характера, приводящих к значительному снижению качества жизни пациентов и стойкой утрате трудоспособности.

Хронический панкреатит, как отдельный патологический синдром после резекции желудка, был подробно изучен В.С. Маятом, В.И. Рябовым (1969). При этом авторы выделяли следующие патогенетические факторы хронического пострезекционного панкреатита: 1) развитие острого панкреатита в послеоперационном периоде; 2) застой в двенадцатиперстной кишке и заброс ее содержимого в протоки поджелудочной железы; 3) возникающая после резекции желудка дискинезия желчных путей, воспалительные и дегенеративные процессы в печени и желчных путях; 4) инфицирование содержимого двенадцатиперстной кишки в результате отсутствия желчного кислотного барьера, дисбактериоза; 5) нарушение обмена белков вследствие сниженного питания, дисбактериоза, приводящее к снижению образования ингибитора трипсина и дистрофическим изменениям поджелудочной железы по типу этионинного панкреатита; 6) недостаточность секретивной стимуляции поджелудочной железы, приводящая к «загустеванию» секрета, нарушению его оттока, образованию ретенционных кист; 7) нарушение кровоснабжения железы.

По мнению В.А. Голдина (1990) [3], функция поджелудочной железы и печени у больных, перенесших резекцию желудка, претерпевает существенные изменения. В первую очередь, это связано с тем, что в той или иной степени они оказываются нарушенными еще до

операции вследствие основной болезни (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоли желудка и т.д.). Далее, в процессе операции происходит травмирование поджелудочной железы, когда она попадает в сферу активной хирургической деятельности. Во время мобилизации желудка страдает общая система кровоснабжения поджелудочной железы и иннервация, из-за чего в ближайшем и отдаленном периодах в её тканях возникают воспалительные процессы с соответствующими функциональными нарушениями.

В последние годы вопросы этиологии постгастрорезекционного панкреатита подверглись особенно детальному изучению. Говоря о механизме развития панкреатита после резекции желудка, почти все исследователи указывают на выключение ДПК из пассажа пищи, которая становится главным патогенетическим фактором развития панкреатита. Если о существовании некоторых причин развития панкреатита после резекции желудка можно еще спорить, то выключение ДПК из пассажа пищи при этом сомнению не подлежит.

По данным ряда авторов, хронический панкреатит встречается от 25 до 50% случаев у больных с болезнью оперированного желудка [1,2,4,5,9]. Вместе с тем, диагностика и лечение его является одной из сложнейших и, к сожалению, пока нерешенных проблем гастроэнтерологии. Сложность проблемы заключается в том, что клиническая картина панкреатита у данной категории больных протекает на фоне манифестации других, более выраженных патологических постгастрорезекционных синдромов.

С целью ликвидации постгастрорезекционных расстройств и восстановления непрерывности верхнего отдела пищеварительного тракта, путем включения двенадцатиперстной кишки в пассаж пищи, нормализации моторно-эвакуаторной функции гастродуоденального контура, Г.К. Жерловым разработан и внедрен в

клинику способ хирургического лечения болезни оперированного желудка, заключающийся в резекции зоны гастроэнтероанастомоза и восстановлении трансдуоденального пассажа пищи с формированием арелюкского гастродуоденоанастомоза [6].

Цель исследования — оценить влияние операции редуоденизации по методике Г.К. Жерлова на функцию поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом на фоне болезни оперированного желудка.

Материалы и методы

Анализ подтвержден результатами лечения 39 пациентов. Показаниями для реконструктивной операции были, как правило, сочетанные постгастрорезекционные синдромы. У 21 (53,9%) пациента преобладали признаки демпинг-синдрома, как единственного заболевания или в сочетании с другими патологическими синдромами, у 8 (20,5%) — пептическая язва гастроэнтероанастомоза и у 5 (12,8%) — синдром приводящей петли.

Изолированная пептическая язва гастроэнтероанастомоза выявлена у 8 (20,5%) пациентов, у 8 (20,5%) — она сочеталась с демпинг-синдромом, а у 4 (10,3%) — с синдромом приводящей петли. При этом у всех пациентов имели место осложнения пептической язвы. В 14 (35,9%) случаях язва осложнилась пенетрацией, в том числе: в брыжейку поперечно-ободочной кишки — у 5 больных, в брыжейку тощей кишки — у 4, в поджелудочную железу — у 3, в поперечно-ободочную кишку — у 1. В 4 (10,3%) случаях наблюдалось кровотечение, в 2 (5,65%) — выявлена перфорация язвы.

Синдром приводящей петли осложнил течение основного патологического процесса (демпинг-синдрома или пептической язвы) у 12 (30,8%) пациентов. В 9 (23,1%) случаях имело место его сочетание с демпинг-синдромом (5) или пептической язвой анастомоза (4).

У 32 (82,1%) больных выявлены различные сопутствующие заболевания, которые требовали специальной подготовки перед оперативным вмешательством или симультанной операции. Признаки хронического панкреатита выявлены у 15 (38,5%) пациентов. Рецидивирующая форма наблюдалась у 12 (80%) больных, болевая — у 3 (20%). Основными жалобами у пациентов были постоянные ноющие боли в эпигастральной области, больше в левом подреберье, иррадиирующие в спину и левое плечо, усиливающиеся после приема пищи.

Особое внимание уделялось экзо — и эндокринной функции поджелудочной железы. Определение уровня амилазы в крови и диастазы в моче является наиболее распространенным диагностическим тестом.

С целью выявления степени нарушения внутрисекреторной функции поджелудочной железы и изучения характера расстройств регуляции ее деятельности проводили исследование с двойной нагрузкой 50% раствором глюкозы (проба Штаубе-Трауготта). Двукратная нагрузка глюкозой представляет собой более специфическую и информативную пробу на функциональную недостаточность бета-клеток по сравнению с однократной [3]. Появление у обследуемых патологических типов кривых говорит о различной степени его недостаточности. Оценку гликемических кривых проводили с помощью коэффициента Бодуэна.

Качественное копрологическое исследование проводилось до и после реконструкции. Изучение копрограммы проводилось по стандартным методикам [8].

Определение уровня качества жизни оперированных пациентов оценивали с помощью специализированного опросника Gastrointestinal Quality of Life Index (E. Eypasch, 1995).

Фактические данные обрабатывали методами математической статистики в среде электронных таблиц Excel. Для каждого вариационного ряда определяли среднюю арифметическую величину (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Значимость раз-

личных средних арифметических величин определяли по абсолютному показателю точности (P) по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента статистической значимости (t) и числа степеней свободы (n). На основании коэффициента t по таблице Стьюдента определяли вероятность различия (p). Различие считали значимыми при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования внутрисекреторной функции поджелудочной железы до операции представлены на рис. 1. Как видно из приведенной диаграммы, для большинства пациентов с болезнью оперированного желудка до редуоденизации, была характерна патологическая кривая (двухвершинная с равной высотой подъёма и двухвершинная с преобладанием второго «пика»), что объективно свидетельствует о нарушении углеводного обмена.

Гипергликемический коэффициент Бодуэна в этой группе равнялся $167,6 \pm 57,2\%$, что превышает верхнюю границу нормы (норма 35-80%). Наибольшие показатели коэффициента Бодуэна отмечены в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома тяжелой степени ($214,1 \pm 13,3\%$) и наименьшие у пациентов, оперированных по поводу изолированной пептической язвы и синдрома приводящей петли ($114,12 \pm 22,9\%$).

Одним из наиболее тяжелых и наглядных клинических проявлений проблем пищеварения после операции на желудке, связанных с нарушением усвоения пищи, является диарея. В анализируемой группе больных до операции диарея разной степени выраженности имела место у 18 (46,2%) пациентов. При этом у 9 больных стул в течение суток отмечался 3-4 раза, у 5 стул был жидкий до 5-6 раз в сутки, и, наконец, у 4 больных частота стула достигала 8 и более раз. Следует заметить, что основным моментом, определяющим консистенцию и частоту стула, был характер пищи. Чаще всего диарея у больных возникала после приема сладкой, молоч-

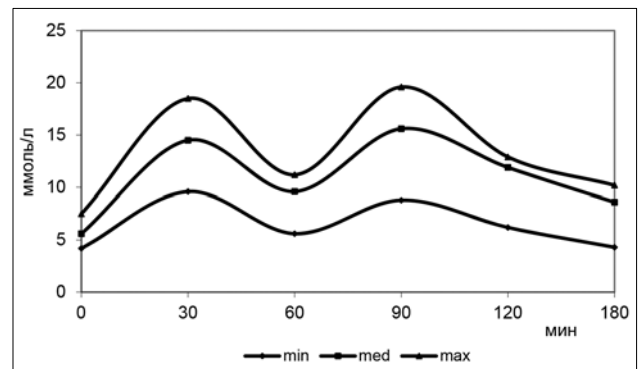


Рис. 1. Гликемические кривые больных с постгастрорезекционными расстройствами до операции.

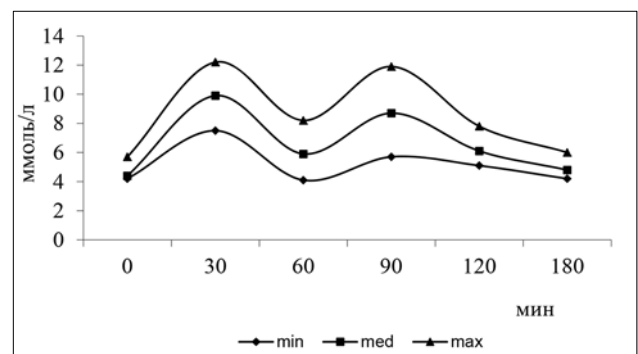


Рис. 2. Гликемические кривые у пациентов после операции редуоденизации.

ной, грубой, раздражающей пищи. Однако у 4 больных (10,3%) характер принимаемой пищи не оказывал влияния на частоту опорожнения кишечника. У 17 (43,6%) пациентов стул чаще был оформленный (кашицеобразный), 1-2 раза в сутки. Склонность к запорам отмечали 4 (10,3%) больных.

Конечно, частота стула демонстрирует проблемы в системе пищеварения, вместе с тем, наиболее достоверным и объективным критерием возникшей мальабсорбции является копрограмма. Результаты, полученные при исследовании копрограмм, у пациентов до операции приведены в таблице 1. Как видно из приведенной таблицы, подавляющее большинство обследованных имели различные нарушения процессов переваривания.

Наличие нейтрального жира у 32 (82,1%) пациентов, выделяемого с испражнениями, свидетельствует о нарушениях в первой фазе расщепления жиров. Поступивший с пищей нейтральный жир, если он принят в умеренном количестве (не более 100 г), усваивается почти полностью — на 95-96%. При этом нейтральный жир в копрограммах почти или полностью отсутствует. Остатки жировой пищи обнаруживаются в виде мыл (щелочные и щелочноземельные соли жирных кислот). Так как расщепляющий жиры фермент липаза выделяется преимущественно соком поджелудочной железы, то заболевания этого органа ведут к нарушению усвоения жира и в копрограмме появляется значительное количество его капель.

Присутствие в значительных количествах в экскрементах клетчатки и крахмала у 29 (74,4%) больных указывает на нарушение утилизации углеводов.

Проведенное исследование качества жизни пациентов с болезнью оперированного желудка перед операцией показало следующее. Средний гастроинтестинальный индекс для 39 пациентов составил 97,5±3,4 балла. При этом самый низкий гастроинтестинальный индекс был у пациентов после гастрэктомии и в группе больных, оперированных по поводу демпинг-синдрома, составил соответственно 92,5±5,3 и 89,2±5,1 балла. «Лучше» всего свое качество жизни оценили пациенты, оперированные по поводу пептической язвы — 100,5±4,8 балла.

В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у 9 (23,1%) пациентов. Одним из основных осложнений раннего послеоперационного периода после редуоденизации были моторно-эвакуаторные расстройства, которые возникли у 6 (15,4%) пациентов.

В раннем послеоперационном периоде (10-14-е сутки) отмечается некоторое снижение уровня качества жизни, особенно по шкалам психического состояния и физическому состоянию. Общий балл составил 96,8±6,1.

Некоторое снижение показателей качества жизни,

по-видимому, было связано с операционной травмой, сопровождающейся болью, ограничением мобильности и пр.

В послеоперационном периоде проба Штаубе-Трауготта проведена 39 пациентам в разные сроки после операции. Результаты ее представлены на рис. 2. На приведенной выше диаграмме видно, что большинство пациентов, обследованных в отдаленные сроки после операции, имеют правильную гликемическую кривую.

Вместе с тем следует заметить, что гипергликемический коэффициент Бодуэна в течение года после операции оставался повышенным. Так, через 3 мес после операции он составил 98,1±18,5%, через 1 год — 89,1±21,2% (при норме 35-80%).

У 5 (12,8%) пациентов в сроки до одного года сохранялась патологическая кривая с преобладанием второго пика. Через 3-5 лет после операции патологических типов гликемической кривой не отмечено, а коэффициент Бодуэна в эти сроки равнялся 77,6±6,4%, что соответствует нормальным показателям.

Через 3 мес. после операции у 26 (66,7%) из 39 пациентов стул был оформленный (реже кашицеобразный), 1-2 раза в сутки. У 6 (15,2%) сохранялись явления диареи, которая хорошо купировалась ограничениями в диете и приёмом ферментов. Склонность к запорам прослеживалась у 7 (17,9%) пациентов. У одного больного (2,6%) сохранялись явления диареи до 3-4 раз в сутки, плохо поддававшиеся терапии. Следует заметить, что у данного пациента перед операцией частота стула достигала 8 и более раз в сутки. Результаты копрологического исследования представлены в таблице 1.

Таким образом, в ближайшие сроки после проведенной операции происходит постепенная нормализация кишечного пищеварения: значительно уменьшается количество непереваренных углеводов и жира, улучшается процесс переваривания белковых продуктов и растительной клетчатки, сокращается количество больных с диареей за счет нормализации пищеварения, восстанавливается консистенция стула.

В сроки от 1,5 до 3 мес. были обследованы все 39 пациентов. Характерным для данного периода было повышение уровня качества жизни. Общий гастроинтестинальный индекс составил 107,9±4,6 балла. Самым наглядным повышением качества жизни было у пациентов, оперированных по поводу демпинг-синдрома, гастроинтестинальный индекс которых был равен 103,5±5,2 (до операции 89,2±5,1 балла).

Все пациенты полностью себя обслуживали. Количество приемов пищи составляло 5-6 раз в сутки, диеты придерживались 15 (38,5%) больных. Прибавку массы тела от 1 до 3 кг отметили 8 (20,5%) пациентов.

Через 1 год после редуоденизации у 31 (86,1%) из 36 пациентов характер стула соответствовал физиологической норме: 1-2 раза в сутки, оформленный (реже каш-

Таблица 1

Дифференцируемые элементы кала	Копрограмма пациентов до операции и после операции															
	Качественные показатели основных составляющих препарата															
	До операции n=33				Через 3 мес после операции n=39				Через 1 год после операции n=38				Через 5 лет после операции n=35			
	-	++	-	-	++	+	++	++	-	++	+	++	-	++	+	++
Растительная клетчатка непереваживаемая	1	7	16	9	14	10	2	7	16	10	8	4	9*	14*	10*	2*
Растительная клетчатка переваживаемая	4	6	24	21	9	5	0	1	24	5	6	3	21*	9*	5*	0*
Мышечные волокна без исчерченности	5	11	23	21	10	3	1	4	23	9	4	2	21*	10*	3*	1*
Мышечные волокна с исчерченностью	1	13	12	22	11	2	0	2	12	15	9	2	22*	11*	2*	0*
Жир нейтральный	6	8	25	26	9	0	0	2	25	8	5	0	26*	9*	0*	0*
Крахмал	2	12	29	29	6	0	0	0	29	9	0	0	29*	6*	0*	0*

(*Разница между показателями до операции и через 5 лет после операции статистически значима (p<0,05)).

ицеобразный); учащенный, (2-3 раза в сутки) — у одного пациента (2,8%) с выраженной диареей до операции. Сам больной отмечал значительное улучшение своего состояния. Склонность к запорам имела место у 5 (13,9%) пациентов. Анализ копрограммы у пациентов через один год после редуоденизации представлен в таблице 1. Из таблицы видно, что спустя один год после восстановления трансдуоденального пассажа, нарушения переваривания основных ингредиентов пищи значительно умень-

шились. Особенно наглядно свидетельствует об этом «нормальное» переваривание жиров и углеводов — отсутствие в копрограммах крахмала и незначительное присутствие нейтрального жира.

Масса тела (до 3 кг) увеличилась у 13 (36,1%) пациентов, а у 7 (19,4%) больных масса тела возросла более чем на 7 кг. Ни один из пациентов не отметил после операции снижения массы тела. Количество приемов пищи составляло 4-5 раз в сутки. Ограничивали прием сладкой пищи 3 (8,3%) пациента, которые были оперированы по поводу тяжелого демпинг-синдрома. Следует отметить, что прием умеренного количества углеводов не вызывал у них выраженных патологических симптомов.

Общий уровень качества жизни у пациентов увеличился в среднем на 7,5% и составил 112,6±5,1 балла.

В сроки более 5 лет после операции редуоденизации у 31 (88,6%) из 35 обследованных пациентов стул был оформлен, 1-2 раза в сутки. У 4 (11,4%) пациентов был кашицеобразный стул, 1-2, реже до 3-4 раз в сутки. На фоне приема ферментов стул у этих пациентов нормализовался и не превышал 1-2 раз в сутки.

Характерным для копрограммы данного срока является относительное уменьшение в испражнениях растительной клетчатки и мышечных волокон (табл. 1), что свидетельствует о нормализации панкреатического пищеварения.

Гастроинтестинальный индекс в эти сроки составил 119,9±3,2 балла.

Таким образом, выполнение операции редуоденизации с формированием арефлюксного гастродуоденоанастомоза, предусматривающей восстановление естественного пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку, способствует восстановлению показателей содержания углеводов крови, ликвидируя основу целого ряда постгастрорезекционных нарушений, в том числе хронического панкреатита у 11 (73,3%) больных. Спустя пять лет после операции редуоденизации, уровень качества жизни остается стабильно высоким и практически не отличается от показателей, достигнутых к исходу первого года после операции. В сроки более 5 лет у 4 (26,7%) пациентов сохранялись признаки хронического панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов В.П., Дваладзе Л.Г., Шубин А.В. и др. Новый взгляд на патогенез демпинг-синдрома. // Вестник хирургии. — 2008. — Т. 167 (6). — С. 22-25.
2. Аскерханов Г.Р., Загиров У.З., Гаджиев А.С. Болезни оперированного желудка. — М.: Медпрактика, 1999. — 152 с.
3. Вусик А.Н. Восстановительное лечение больных после резекции желудка по поводу язвенной болезни: Автореф. дис. ... канд мед. наук. — Томск, 1986. — 14 с.
4. Голдин В.А. Первичная и реконструктивная резекция желудка: Монография. — М.: Изд-во УДН, 1990. — 172 с.
5. Жерлов Г.К., Куртсеитов Н.Э., Агаджанов В.С. Способ лечения болезни оперированного желудка. Патент РФ № 2173094, 2003. бюл. №32: 18-21.
6. Зурнаджьянц В.А., Антонян В.В., Антонян С.В. Некоторые изменения углеводного обмена у больных с демпинг-синдромом и у лиц, предрасположенных к нему. // Вестник ВолГМУ. — 2006. — Т. 2 (14). — С. 77-79.
7. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н., Шульгин В.Л. Сочетанные постгастрорезекционные синдромы. // Вестник хирургии. — 2002. — №1. — С. 23-28.
8. Плетнева Н.Г., Лещенко В.И. Диагностические возможности копрограммы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 6. — С. 26-30.
9. Уваров И.Б., Генрих С.Р., Лютов Д.А. и др. Первичная еюногастропластика с концевое-петлевым гастроэнтероанастомозом и включением двенадцатиперстной кишки при дистальной резекции желудка (хирургическая технология и функциональные результаты). // Вестник хирургии. — 2008. — Т. 167 (1). — С. 37-42.

Информация об авторах: Куртсеитов Нариман Энверович — к.м.н., доцент, врач-хирург, e-mail: general@gastro.tomsk.ru; Дамбаев Георгий Цыренович — д.м.н., заведующий кафедрой, профессор, член-корр РАМН; Кошель Андрей Петрович — д.м.н., профессор, директор; Вусик Александр Николаевич — д.м.н., профессор кафедры; Соловьев Михаил Михайлович — д.м.н., профессор кафедры; Попов Алексей Михайлович — к.м.н., ассистент кафедры.

© КАРАСЕВ В.Е., ДОЛГИХ В.Т., ЛЕОНОВ О.В. — 2013
УДК: 619:616-006.2/6.612.017.1:612.018

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКУУМНОГО АСПИРАЦИОННОГО УДАЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владимир Евгеньевич Карасев^{1,2}, Владимир Терентьевич Долгих¹, Олег Владимирович Леонов¹

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих;

²Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», гл. врач — С.А. Шуголь)

Резюме. В работе представлен материал о 94 пациентках с доброкачественными новообразованиями молочных желез, в лечении которых был использован метод вакуумного аспирационного удаления новообразований. Наряду с полным удалением патологического очага, удаётся добиться высокого косметического эффекта с минимальным количеством осложнений.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования молочных желез, лечение.

USAGE EXPERIENCE OF TUMORS VACUUM ASPIRATION EXTRACTION OF MAMMARY GLANDS

V.E. Karashev^{1,2}, V.T. Dolgikh¹, O.V. Leonov¹

(¹Omsk State Medical Academy², Multisectoral Centre of Modern Medicine «Euromed»)

Summary. There has been presented the material about 94 patients-women with benign new growths of mammary glands, in whom the technique of vacuum aspiration removal of new growths had been used. Along with full removal of the pathological center, it is possible to achieve high cosmetic effect with the minimum quantity of complications.

Key words: benign tumours of mammary glands, treatment.

Общая характеристика пациенток основной и контрольной групп (M±σ)

Исследуемый показатель	Основная группа (n=94)	Контрольная группа (n=109)	Статистическая значимость
Возраст, лет	23,7 ± 5,74	24,6 ± 5,74	p=0,62
Длительность заболевания, мес.	4,1 ± 3,16	5,3 ± 5,67	p=0,39
Длительность операции, мин	21,9 ± 14,43	31,5 ± 14,69	p=0,04
Объем кровопотери, мл	38,8 ± 32,25	28,1 ± 21,41	p=0,22
Содержание СА-15,3, ед/мл	13,9 ± 10,7	9,8 ± 9,98	p=0,21
Содержание РЭА, нг/мл	1,31 ± 0,54	1,53 ± 0,66	p=0,26

Поскольку рак молочной железы возникает на фоне гиперпластических процессов в 2-3 раза чаще, а при локализованных формах мастопатии в 25-30 раз чаще, то основным направлением современной маммологии является поиск путей ранней диагностики, прогнозирования и своевременного лечения новообразований молочных желез [3, 6, 7]. Сегодня основную патологию молочных желез составляют доброкачественные заболевания у женщин репродуктивного возраста и подростков. Наиболее часто встречающимися доброкачественными узловыми образованиями молочных желез являются узловые формы мастопатии, фиброаденомы, кисты [4, 5]. Своевременная диагностика и морфологическая верификация очаговых образований имеет большое значение в проведении эффективного лечения [1, 2]. Комплексная диагностика с использованием клинических, сонографических, рентгенологических и цитологических методов исследования позволяет детализировать структуру узлового образования молочной железы и выработать адекватную тактику его лечения.

Все узловые образования молочных желез подлежат оперативному лечению. Наиболее известный и широко используемый метод удаления доброкачественного узлового образования — стандартная секторальная резекция молочной железы. В стационарах, занимающихся лечением узловых образований молочной железы, эта операция выполняется типично — осуществляется секторальное иссечение молочной железы. Однако после хирургического лечения наблюдается высокая частота послеоперационных осложнений: гематома в 6,2-6,4% случаев, нагноение раны в 2,3-3,4% случаев и лигатурный свищ в 1,6-2,3% случаев.

Рецидивы узлового доброкачественного образования после секторальной резекции молочной железы отмечаются в 3,1-23,0% наблюдений. Кроме того, после резекции молочной железы не всегда удовлетворительны косметические и функциональные результаты. Частичная потеря объема оперированной молочной железы встречается в 18,6-37,3% случаев, рубцовая деформация, асимметрия железы — в 11,6-25,4% случаев, рубцовая деформация ареолы — в 2,3-22,5% случаев, смещение соска — в 3,13-23% случаев.

Уровень диагностики заболеваний молочной железы позволяет оказывать эффективную, безопасную и квалифицированную хирургическую помощь больным с заболеваниями молочной железы. Выполняются малоинвазивные оперативные вмешательства при доброкачественных образованиях молочной железы, которые не вызывают нарушение объема, формы и функции молочной железы и дают положительный косметический эффект. Основными преимуществами малоинвазивных технологий становятся их доступность, относительная дешевизна, отсутствие клинически значимых осложнений и побочных эффектов. Помимо этого, данные оперативные вмешательства приносят немалый экономический эффект за счет рационального использования коечного фонда. Малоинвазивные технологии являются альтернативой традиционному оперативному вмешательству и наиболее всего соответствуют идеалу хирургической философии — достижению максимального эффекта путем минимальной травмы.

Интерес к доброкачественной патологии молочных желез у женщин обусловлен ещё и тем, что лече-

нием этих пациентов занимаются врачи смежных специальностей. В этом плане приходится сталкиваться с консервативными подходами акушеров гинекологов, с одной стороны, и онкологической настороженностью, с другой стороны. Оценить заболеваемость доброкачественными новообразованиями сложно, но можно сказать, что количество операций, выполняемых по этому поводу, составляет на территории региона около 400 в год. Основу контингента оперированных больных составляют пациентки репродуктивного возраста, где очень важен также эстетический эффект после перенесённой операции. Цель исследования — оценить эффективность использования вакуумного аспирационного удаления доброкачественных новообразований молочных желез.

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 94 женщины в многопрофильном центре современной медицины «Евромед» с октября 2010 г. по декабрь 2011 г. (основная группа). За этот период им выполнено 94 операции с использованием метода вакуумного аспирационного удаления доброкачественных новообразований молочных желез аппаратом SenoRx En-Cor (США). В контрольную группу вошло 109 женщин, которым была выполнена секторальная резекция молочной железы. Операция проводилась под внутривенной анестезией диприваном. Все пациенты включались после подписания протокола добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и уровню онкомаркеров (РЭА, СА-15-3) в сыворотке крови (табл. 1).

Все пациентки в возрасте до 38 лет перед оперативным лечением были обследованы в полном объёме, включавшем клинический осмотр, общеклинические анализы, ультразвуковое исследование молочных желез, пункцию опухолевого образования, определение в сыворотке крови двух специфических онкомаркеров (СА-15,3 и РЭА), консультацию гинеколога и эндокринолога. Больным старше 38 лет дополнительно проводилась маммография на приборе Филип МАММО-4МТ с оцифровкой р-изображений. Цитологическое исследование аспиратов, полученных при пункционной биопсии образований молочной железы, осуществляли путем стандартного окрашивания азуран-эозином по Романовскому-Гимзе. Гистологическое исследование операционного материала, окрашенного гематоксилином и эозином, проводили на базе академического центра патологической анатомии Омской государственной медицинской академии, используя микроскоп OLYMPUS CX41.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS 11.5. Сравнение двух независимых выборок осуществляли с помощью t-теста для независимых выборок. За уровень статистической значимости был принят уровень 0,05. Если рассчитанное в статистическом тесте значение p оказывалось меньше принятого уровня статистической значимости (p<0,05), то нулевая гипотеза об отсутствии различий признака групп отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о различии признака групп. При этом различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

В основной группе больных нами выполнено 24 (25,5%) операции по поводу множественных (2 и более) образований молочных желез с использованием аппарата En-cor, а в контрольной группе в 32 (29,4%) случа-

ях удалено более одного новообразования. В основной группе по данным цитологического исследования в 76 (80,9%) случаях была обнаружена гиперплазия эпителия молочных желёз, в 4 (4,3%) — бесструктурные массы, в 10 (10,6%) — дисплазия II степени, в 4 (4,3%) — дисплазия III степени. В контрольной группе гиперплазия эпителия определялась в 87 (79,8%), дисплазия II-III степени — в 9 (8,3%), бесструктурные массы — в 13 (11,9%) случаях (табл. 2).

Таблица 2
Морфологическая верификация аспириатов из новообразований молочной железы

Структурная характеристика аспириатов	Основная группа (n=94)	Группа сравнения (n=109)
Гиперплазия эпителия	76 (80,9%)	87 (79,8 %)
Дисплазия II степени	10 (10,6%)	9 (8,3 %)
Дисплазия III степени	4 (4,3%)	
Бесструктурные массы	4 (4,2%)	13 (11,9%)

По данным гистологического послеоперационного исследования в основной группе у 76 (80,9%) пациенток обнаружена фиброаденома молочной, у 4 (4,3%) — солитарная киста, у 14 (14,9%) — пролиферативный протоковый, дольковый фиброаденоматоз. В контрольной группе патологические изменения распределились следующим образом: в 90 (82,6%) случаев фиброаденома, в 2 (1,8%) — солитарная киста, в 17 (15,6%) — пролиферативный дольковый, протоковый фиброаденоматоз (табл. 3).

Во всех случаях в обеих группах больных выполнено полное удаление патологических образований. За период наблюдения ни у одной пациентки не выявлено остаточных признаков удалённого новообразования или продолженного роста, что подтверждено результатами ультразвукового исследования. Осложнения встречались в виде гематом в области операции в 6 (6,4%) слу-

Таблица 3
Гистологическая характеристика биоптатов, полученных из доброкачественных новообразований молочных желёз

Гистологическая характеристика биоптатов	Основная группа (n=94)	Группа сравнения (n=109)
Фиброаденома молочной железы	76 (80,9%)	90 (82,6%)
Солитарная киста	4 (4,3%)	2 (1,8%)
Пролиферативный протоковый, дольковый фиброаденоматоз	14 (14,9%)	17 (15,6%)

чаях в основной и в 2 (1,8%) — в контрольной группе. Во всех случаях лечение гематом не требовало оперативного вмешательства. Эстетический эффект после выполненных операций оценивался по длине кожного послеоперационного рубца. У пациенток, оперированных методом вакуумной аспирации, длина рубца составила 4 мм, у оперированных классическим способом 20 мм. Продолжительность операции в основной группе составила 15 мин, что на 8 (34,8%) мин короче операции классическим способом. Пребывание пациентки в стационаре составляло 2 ч после операции в основной группе и 24 ч в контрольной группе. Кроме того, использование методики вакуумной аспирации не требовало внутривенного наркоза.

Таким образом, результаты лечения пациенток методом вакуумной аспирации новообразований молочных желёз аппаратом En-sog в плане радикальности выполненного вмешательства не отличаются от классической методики — секторальной резекции молочной железы. Однако используемая методика вакуумной аспирации новообразований имеет ряд преимуществ — лучший эстетический эффект, меньшее время пребывания в стационаре, возможность выполнения операции под местным обезболиванием, особенно у пациенток с сопутствующей соматической патологией. Дальнейшая отработка метода и техники аспирационного удаления позволит снизить количество послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н., Савостикова Н.Н. Иммуноцитохимическое исследование при доброкачественных образованиях молочной железы // Российский онкологический журнал. — 2006. — №1. — С. 22-26.
2. Воротников И.К. Листовидные опухоли и саркомы молочных желёз: клиника, диагностика, лечение // Маммология. — 2006. — №1. — С. 29.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Давыдов М.И. Рецепторы семейства c-erbB как мишени молекулярно-направленной противопухолевой терапии: достижения, проблемы, перспективы // Молекулярная медицина. — 2010. — №4. — С. 5-10.
4. Певгова Г.Ю., Брюхина Е.В., Важенин А.В. Возрастная структура гиперпластических процессов молочных желёз // Гинекология. — 2004. — № 5. — С. 224-226.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дацян Г. и др. Опухолевые маркеры при раке молочной железы // Врач. — 2011. — № 11. — С. 2-7.
6. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P., Bono P., et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or trastuzumab for breast cancer // N. Engl. J. Med. — 2006. — №354. — P. 809-820.
7. Wolff A., Hammond M., Schwartz J., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — P. 118-145.

Информация об авторах: Карасев Владимир Евгеньевич — врач-онколог, e-mail: kobra919@yandex.ru; Долгих Владимир Терентьевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой, тел. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgh@mail.ru; Леонов Олег Владимирович — д.м.н., ассистент кафедры, 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12, тел. (3812) 601694, e-mail: leonov_oleg@mail.ru.

© ВЕРХОШАНСКАЯ Э.М., ЛОКТИОНОВА Е.Б., ПОЛИКУТИНА О.М., ГРИГОРЬЕВ Е.В. — 2013
УДК 616.12-008.3:616.12-005.4-089-073.97-71

ПОКАЗАТЕЛИ ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Элла Михайловна Веркошанская, Евгения Борисовна Локтионова,
Ольга Михайловна Поликутина, Евгений Валерьевич Григорьев

(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, г. Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, зав. — к.м.н. О.М. Поликутина)

Резюме. Проведено обследование 41 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Выполнено суточное

мониторирование ЭКГ с оценкой параметров временного анализа вариабельности ритма сердца (BPC) перед операцией коронарного шунтирования, через 1, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. Выявлено исходное снижение BPC и циркадного индекса частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с ИБС в сравнении со здоровыми лицами. Оценка динамики показателей BPC показала снижение значений SDNN, SDANN, pNN 50%, r-MSSD с изменением вегетативного баланса (в периоды сна и бодрствования) в первый месяц послеоперационного периода с восстановлением этих величин к 1 году после операции.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, поздний послеоперационный период, вариабельность сердечного ритма, суточное мониторирование ЭКГ, циркадная динамика.

PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN LATE POSTOPERATIVE PERIOD OF CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

E. M. Verkoshanskaya, E. B. Loktionova, O. M. Polikutina, E. V. Grigorev

(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia)

Summary. 41 coronary artery disease patients have been examined. Holter ECG monitoring was performed assessing heart rate variability (HRV) parameters before coronary artery bypass surgery and 1, 6 and 12 months after the surgery. There was a baseline decrease in HRV and circadian index in coronary artery disease patients as compared to the healthy subjects. Assessing HRV dynamics showed lower SDNN, SDANN, pNN 50% and r-MSSD parameters and the change in the vegetative balance (while asleep and awake) in the first month after the surgery with all those parameters restored 1 year after the surgery.

Key words: coronary artery bypass surgery, late postoperative period, heart rate variability, Holter ECG monitoring, circadian dynamics.

Исследования прошлых лет показали, что вариабельность ритма сердца (BPC) может являться не только сильным независимым предиктором смертности у больных с острой коронарной недостаточностью, включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию [15], но и давать информацию о характере течения ишемической болезни сердца (ИБС). Определено, что по мере увеличения функционального класса стенокардии и тяжести атеросклероза коронарных артерий наблюдается снижение BPC. Степень уменьшения BPC у больных с одинаковым функциональным классом стенокардии зависит от выраженности атеросклероза коронарных артерий [3].

Преобладающая часть работ по оценке BPC была выполнена с использованием коротких (5-10 мин) записей электрокардиограммы (ЭКГ) вследствие простоты данной методики. В то же время известно, что величины показателей BPC, полученные при анализе коротких отрезков ЭКГ, значимо зависят от различных внешних воздействий (психоэмоциональные нагрузки, физическое напряжение, изменение положения тела и др.). В последние годы, с появлением возможности 24-часовой регистрации ЭКГ, позволяющей рассчитывать показатели BPC при анализе длинных записей, стало реальным получить более стабильные результаты, воспроизводимые при повторных обследованиях [1]. В работах последних лет показано, что параметры BPC, полученные на основе длительной регистрации ЭКГ, могут оставаться неизменными на протяжении месяцев и лет [15].

При оценке 24-часовых записей может быть получена и проанализирована информация о прогностической значимости циркадной динамики (соотношение «день/ночь») и суточного профиля показателей BPC.

В настоящее время доказано, что коронарное шунтирование (КШ) улучшает прогноз заболевания больных ИБС. В то же время, данные многих авторов свидетельствуют о значительном снижении BPC у пациентов в раннем послеоперационном периоде после КШ [6, 7, 10]. Однако остается мало изученным вопрос о характере изменения показателей BPC при длительных записях ЭКГ, о циркадной динамике основных показателей BPC у данной категории пациентов.

Целью проведенного исследования явилось определение особенностей суточной динамики показателей BPC у больных ИБС в предоперационном и послеоперационном периодах коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Обследован 41 пациент (все мужчины) в возрасте от 48 до 72 года (средний возраст 56,02±5,77) с ИБС. Всем пациентам выполнено КШ.

Клинические признаки стенокардии были у всех обследованных пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе — у 28 (68%) пациентов. По данным коронароангиографии (КАГ) у всех больных обнаружено значимое поражение двух и более коронарных артерий. Проявления хронической сердечной недостаточности I функционального класса (NYHA) присутствовали у 13 (31,7%) человек, II ФК — у 20 (48,8%), III ФК — у 8 (19,5%). Сопутствующая гипертоническая болезнь диагностирована у 41 (100%) обследованного, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вне обострения — у

Таблица 1

Медианы значений временных показателей BPC за сутки в группе обследованных пациентов

Показатель	До операции	Через 1 месяц после КШ	Через 6 месяцев после КШ	Через 1 год после КШ
Mean, ms	917,9 (853,0; 996,3)	807,7 (752,2; 834,1)	811,9 (756,7; 893,5)	843,5 (760,0; 940,6)
	p ₁ <0,000543	p ₂ <0,221331	p ₃ <0,284504	p ₄ <0,172956
SDNN, ms	107,9 (95,8; 122,1)	82,6 (68,3; 95,7)	100,6 (88,3; 112,2)	112,7 (95,3; 133,5)
	p ₁ <0,008252	p ₂ <0,002977	p ₃ <0,575063	p ₄ <0,248865
SDANN, ms	97,0 (82,8; 106,1)	76,7 (59,3; 86,2)	90,0 (78,8; 99,3)	101,0 (85,0; 118,4)
	p ₁ <0,022809	p ₂ <0,004650	p ₃ <0,332880	p ₄ <0,115853
pNN, %	2,0 (0,0; 7,0)	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 3,0)	2,0 (0; 4,0)
	p ₁ <0,035601	p ₂ <0,463072	p ₃ <0,888638	p ₄ <0,046400
r-MSSD, ms	8,2 (6,1; 10,6)	5,0 (3,8; 6,6)	5,6 (4,7; 7,8)	7,4 (5,4; 9,0)
	p ₁ <0,006706	p ₂ <0,064031	p ₃ <0,575063	p ₄ <0,046400

Примечание: статистическая значимость различий при исследовании

P₁ — до операции — 1 месяц после КШ,
P₂ — 1 месяц после КШ — 6 месяцев после КШ,
P₃ — 6 месяцев после КШ — 1 год после КШ,
P₄ — до операции — 1 год после КШ.

Медианы показателей временного анализа ВРС в группе обследованных пациентов днем и ночью

Показатель		До операции	Через 1 месяц после КШ	Через 6 месяцев после КШ	Через 1 год после КШ
Mean, ms	День	851,7 (802,6; 940,7)	776,7 (728,2; 806,9)	786,6 (719,1; 857,5)	778,2 (724,9; 882,8)
		$p_1 < 0,001304$	$p_2 < 0,172956$	$p_3 < 0,721277$	$p_4 < 0,172956$
	Ночь	1010,1 (952,7; 1133,2)	871,6 (812,1; 921,7)	909,5 (832,0; 948,4)	910,2 (848,0; 1059,3)
		$p_1 < 0,000321$	$p_2 < 0,151957$	$p_3 < 0,114129$	$p_4 < 0,172956$
SDNN, ms	День	87,5 (77,9; 106,1)	71,9 (66,2; 79,1)	88,2 (79,0; 99,6)	94,8 (81,4; 121,5)
		$p_1 < 0,007066$	$p_2 < 0,001872$	$p_3 < 0,721277$	$p_4 < 0,916512$
	Ночь	73,0 (63,6; 88,2)	52,0 (47,1; 59,5)	71,3 (59,2; 81,8)	79,8 (56,9; 107,2)
		$p_1 < 0,000702$	$p_2 < 0,023130$	$p_3 < 0,386271$	$p_4 < 0,753153$
SDANN, ms	День	75,4 (60,8; 91,0)	63,5 (55,0; 70,3)	76,4 (65,2; 85,3)	79,5 (74,0; 96,2)
		$p_1 < 0,004137$	$p_2 < 0,007133$	$p_3 < 0,721277$	$p_4 < 0,600180$
	Ночь	48,0 (43,1; 61,4)	39,2 (323,9; 41,6)	51,6 (39,2; 59,9)	54,3 (40,0; 68,4)
		$p_1 < 0,003314$	$p_2 < 0,033048$	$p_3 < 0,441269$	$p_4 < 0,463072$
pNN, %	День	1,5 (0,5; 4,5)	0 * (0,0; 1,0)	0,3 (0,0; 1,5)	0,5 (0,5; 3,0)
		$p_1 < 0,162674$	$p_2 < 0,401679$	$p_3 < 0,441269$	$p_4 < 0,046400$
	Ночь	5,0 (0,0; 11,0)	0 * (0,0; 2,0)	2,0 (0,0; 3,0)	5,0 (0,0; 8,0)
		$p_1 < 0,044235$	$p_2 < 0,398025$	$p_3 < 0,441269$	$p_4 < 0,115853$
r-MSSD, ms	День	7,1 (5,8; 9,3)	4,7 * (3,9; 6,6)	5,6 (4,2; 7,7)	6,5 (4,9; 8,6)
		$p_1 < 0,068036$	$p_2 < 0,069214$	$p_3 < 0,646462$	$p_4 < 0,046400$
	Ночь	10,3 (6,2; 12,6)	5,4 * (3,9; 7,2)	7,1 (4,8; 8,8)	9,9 (6,2; 11,2)
		$p_1 < 0,008252$	$p_2 < 0,162200$	$p_3 < 0,444587$	$p_4 < 0,027709$

Примечание: Статистическая значимость различий при исследовании

P_1 — до операции — 1 месяц после КШ,

P_2 — 1 месяц после КШ — 6 месяцев после КШ,

P_3 — 6 месяцев после КШ — 1 год после КШ,

P_4 — до операции — 1 год после КШ.

* — отсутствие статистически значимых различий ($p < 0,05$) для пар показателей «день-ночь».

8 (19,5%), хронический пиелонефрит в стадии ремиссии — у 13 (31,7%).

На момент исследования ВРС лекарственная терапия была сопоставима. В течение времени наблюдения все пациенты принимали β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины. В предоперационном периоде 34 пациентам был назначен амлодипин, 8 пациентам — спиронолактон, 12 пациентам — нитраты пролонгированного действия, 5 пациентам — амиодарон. В послеоперационном периоде необходимости назначения нитратов длительного действия не возникало, антагонисты кальция получали 7-10 человек. В первый месяц после КШ 38 человек принимали мочегонные препараты, к 12 месяцу лишь у 4 пациентов сохранилась необходимость в их назначении.

Из исследования исключались пациенты с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, а также с сахарным диабетом, тиреотоксикозом, с патологией желудочно-кишечного тракта в стадии обострения и другими сопутствующими заболеваниями, при которых имеет место дисфункция вегетативной нервной системы. В соответствии с требованиями к анализу ВРС в исследовании не включались также пациенты с любыми формами фибрилляции предсердий, желудочковой или непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардией, нарушениями атриовентрикулярного проведения

или дисфункцией синусового узла.

Кроме этого, из группы для статистической обработки материала мы исключили 2 пациентов, течение позднего послеоперационного периода у которых осложнилось развитием ОНМК (в 1 случае), острого коронарного синдрома с необходимостью стентирования коронарной артерии (в 1 случае).

Исследования с участием пациентов отвечали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Всеми пациентами подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

ВРС оценивали по результатам 24-часового мониторирования ЭКГ, проведенного в предоперационном периоде, через 1 месяц, через 6 месяцев и через 1 год после КШ. Использовалась система Kenz-Cardy Analyzer 03 (Suzuken). Время ночного сна определялось по дневнику пациента с учетом тренда частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки. Кроме стандартного перечня показателей ВРС, вычисляли циркадные индексы (соотношение «день/ночь») для ЧСС, SDNN, SDANN, pNN 50%, r-MSSD.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica 6,0. Количественные показатели ВРС представлены в виде «медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль)». Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным использовали Lilliefors test. Так как распределение исследуемых числовых показателей отличалось от нормального, статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Friedman, Wilcoxon test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке показателей ВРС, зарегистрированных при проведении суточного мониторирования ЭКГ (СМ-ЭКГ) в предоперационном периоде, было выявлено снижение величин SDNN, SDANN, pNN 50%, r-MSSD, в сравнении с аналогичными показателями у здоровых лиц (по данным Л.М. Макарова, М. Malik, Ph. Stein) [5, 12, 14]. Мы полагаем, что исходно сниженная ВРС в группе обследованных пациентов может быть обусловлена течением ИБС, гипертонической болезни, многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла, перенесенными инфарктами миокарда в анамнезе.

Проведенное СМ-ЭКГ через 1 месяц после КШ показало статистически значимое уменьшение всех оцениваемых показателей ВРС (табл. 1), что свидетельствует о снижении вагусной активности и изменении баланса между симпатической и парасимпатической нервной системой. Такое изменение экстракардиальной регуляции ритма сердца может быть расценено как реакция целостного организма на оперативное вмешательство.

К 6 месяцу послеоперационного периода статисти-

Медианы значений циркадного индекса ЧСС в группе обследованных пациентов

Показатель	До операции	Через 1 месяц после КШ	Через 6 месяцев после КШ	Через 1 год после КШ
ЦИ ЧСС	1,17 (1,14; 1,23)	1,13 (1,07; 1,17)	1,11 (1,09; 1,18)	1,19 (1,09; 1,25)
	$p_1 < 0,085925$	$p_2 < 0,239317$	$p_3 < 0,332880$	$p_4 < 0,753153$

Примечание: статистическая значимость различий при исследовании

P_1 — до операции — 1 месяц после КШ,
 P_2 — 1 месяц после КШ — 6 месяцев после КШ,
 P_3 — 6 месяцев после КШ — 1 год после КШ,
 P_4 — до операции — 1 год после КШ.

чески значимо увеличились показатель общей ВРС (SDNN) и показатель, преимущественно характеризующий гуморально-метаболические влияния на миокард (SDANN). Однако отчетливой динамики параметров, отражающих парасимпатическую активность (pNN 50%, r-MSSD) не наблюдалось.

СМ-ЭКГ, проведенное через 1 год после КШ, показало восстановление общей ВРС (нет статистически значимых различий SDNN, SDANN с величинами, полученными перед выполнением КШ). В то же время, несмотря на некоторое увеличение показателей, характеризующих вагусные влияния на миокард (pNN 50%, r-MSSD), их восстановления до предоперационных значений еще не происходило.

В последние годы многие исследователи отмечают большое клиническое значение оценки ВРС в периоды сна и бодрствования пациента. Считается, что циркадная изменчивость параметров ритма сердца может отражать функциональные резервы сердечно-сосудистой системы в процессах адаптации [5].

При оценке показателей временного анализа ВРС отдельно в периоды сна и бодрствования, нами были получены следующие данные (табл. 2).

Выявлено, что динамика дневных и ночных показателей ВРС была аналогична изменениям среднесуточных величин SDNN, SDANN, pNN 50%, r-MSSD. Статистически значимо снизились все исследуемые параметры в первый месяц послеоперационного периода. Через 1 год после КШ статистически значимых различий дневных и ночных величин SDNN, SDANN с исходными значениями не выявлялось. Полного восстановления значений pNN 50%, r-MSSD к моменту этого исследования также еще не происходило.

Обращает на себя внимание, что в предоперационном периоде в группе пациентов с ИБС отмечалось преобладание парасимпатических влияний на миокард в ночные часы, характерное и для здоровых лиц (по данным М.М. Демидовой, Л.М. Макарова, Ph. Stein) [2, 5, 14]. СМ-ЭКГ через месяц после КШ показал изменение этого вегетативного баланса: статистически значимо вагусная активность в ночные часы была ниже ее дневных показателей. Восстановление вегетативного баланса произошло уже к 6 месяцу послеоперационного периода.

Оценивая циркадную динамику ЧСС при СМ-ЭКГ, следует отметить исходное снижение ЦИ ЧСС у обследованной группы пациентов с ИБС в предоперацион-

ном периоде в сравнении с величиной, определенной у здоровых людей (по Л.М. Макарову) [5]. Статистически значимых изменений ЦИ ЧСС в послеоперационном периоде не наблюдалось — он сохранялся стабильно низким (таблица 3), что может свидетельствовать о ригидном циркадном профиле ЧСС с признаками «вегетативной денервации» сердца [4]. По наблюдениям многих авторов депрессия циркадного ритма ЧСС (ЦИ ЧСС <1,2) клинически ассоциирована с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти, в том числе у больных ИБС [8, 9, 11, 13].

Динамика величин циркадных индексов SDNN, SDANN, pNN 50%, r-MSSD в позднем послеоперационном периоде в нашем исследовании оказалась малоинформативной. Статистически значимых различий ЦИ показателей ВРС в первый, шестой и двенадцатый месяцы послеоперационного периода не регистрировалось.

В течение года наблюдения после КШ состояние пациентов было стабильным. У обследованных отсутствовали приступы стенокардии, уменьшились проявления сердечной недостаточности, наблюдалось увеличение физической активности. Кроме этого, отмечено снижение эктопической желудочковой активности к 12 месяцу послеоперационного периода. Если в первый месяц после КШ желудочковая экстрасистолия III градации по Лауну регистрировалась у 29% пациентов, IV градации — у 34%, то через год после КШ 14% и 7% соответственно.

Таким образом, наше исследование показало, что наиболее выраженное снижение ВРС наблюдалось в ранние сроки после выполненного КШ (в течение первого месяца после оперативного вмешательства) с последующим восстановлением показателей ВРС к 1 году после операции.

Выявленные низкие величины параметров временного анализа ВРС и циркадного индекса ЧСС в предоперационном периоде у обследованной группы пациентов обусловлены течением ИБС и ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Белозерцева И.В., Кучмин А.Н. и др. Возрастные особенности изменения показателей вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц. // Вестник аритмологии. — 2002. — №26. — С. 57.
2. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. // Кардиология. — 2005. — №3. — С. 24-30.
3. Довгалецкий П.Я., Рыбак О.К., Фурман Н.В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии. // Кардиология. — 2002. — №9. — С. 17-20.
4. Макаров Л.М. Клиническое значение изменений циркадного ритма сердца при холтеровском мониторинговании. // Кардиология. — 1999. — №11. — С. 34-37.
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 216 с.
6. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Topcuoglu M.S., et al. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. // J Clin Basic Cardiol. — 1999. — Vol. 2. — P.69.
7. Brown C.A., Wolfe L.A., Hains S., et al. Heart rate

variability following coronary artery bypass graft surgery as a function of recovery time, posture, and exercise. // Can J Physiol Pharmacol. — 2004. — Vol. 82(7). — P.457-464.

8. Casolo G., Balli E., Taddei T., Amuhasi J., Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. // Amer J Cardiology. — 1989. — Vol. 15. — P.1162-1167.

9. Ewing D., Nelson J., Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic using 24-hour electrocardiogram. // Brit. Heart J. — 1984. — Vol. 52. — P. 396-402.

10. Hogue C.W. Jr., Stein P.K., Apostolidou I., et al. Alterations in temporal patterns of heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery. // Anesthesiology. — 1994. — Vol. 81(6). — P. 1356-1364.

11. Makarov L.M., Belokon N.A., Laan M.I., et al. Holter monitoring in the long QT syndrome of children and adolescents. // COR VASA. — 1990. — Vol. 32(6). — P. 474-483.

12. Malik M. Geometrical methods for heart rate variability assessment. In: Malik M., Camm J. (eds.): Heart rate variability. Armonk, NY, Futura Publ. Co. — 1995. — P.45-61.

13. Molnar J., Rosenthal J., Weiss S., Somberg C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: Circadian variation and twenty four-hour assesement. // Amer J Cardiol. — 1997. — Vol. 79(1). — P.1190-1193.

14. Stein Ph., Kleiger R., Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in man and women. // Amer J Cardiol. — 1997. — Vol. 80(3). — P. 302-305.
15. Task force of the European of cardiology and the

North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of measurements, physiological interpretation, and clinical use. // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P.1043-1065.

Информация об авторах: Веркошанская Элла Михайловна — старший научный сотрудник, к.м.н., e-mail: verkem@yandex.ru, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, тел. (3842) 643308; Локтионова Евгения Борисовна — научный сотрудник; Поликутина Ольга Михайловна — заведующая лабораторией, к.м.н.; Григорьев Евгений Валерьевич — заместитель директора по научной и лечебной работе, д.м.н., профессор.

© РУДЕНКО П.Г., ДРАЛЮК М.Г., АБАКУМОВА Т.А., НИКОЛАЕВ В.Г. — 2013
УДК 616.831-006:[616.134.9/.93:616.831-005.1/.4]

НАРУШЕНИЯ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ И ОСНОВНОЙ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕСТИБУЛЯРНЫМИ ШВАННОМАМИ

Павел Геннадьевич Руденко¹, Михаил Григорьевич Дралюк²,
Татьяна Александровна Абакумова¹, Валериан Георгиевич Николаев²

(¹Краевая клиническая больница, г. Красноярск, гл. врач — Е.Е. Корчагин, отделение нейрохирургии, зав. — Ю.Я. Пестряков; ²Красноярский государственный медицинский университет им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н. проф. И.П. Артюхов, кафедра нейрохирургии и неврологии ИПО им проф. Н.С. Дралюк, зав. — д.м.н. проф. М.Г. Дралюк, кафедра нормальной анатомии и гистологии человека, зав. — д.м.н. проф. Н.Н. Медведева)

Резюме. Обследовано 56 пациентов с вестибулярными шванномами. Исследовали линейные скорости кровотока в интракраниальных сегментах позвоночных и основной артериях. Реактивность мозгового кровотока оценивали посредством проведения гиперкапнического и гипокapнического функциональных тестов. Средний коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку у пациентов с вестибулярными шванномами составил 16,7% в позвоночной артерии и 21,6% в основной артерии. У 35 (62,5%) пациентов выявлена гипореактивность позвоночной артерии, а у 5 (8,92%) — ареактивность. Полученные данные свидетельствуют о риске развития патологических сосудистых реакций и нарушений мозгового кровотока в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: вестибулярные шванномы, транскраниальная доплерография, цереброваскулярная реактивность, позвоночные и основная артерии.

THE AUTOREGULATION DISORDERS OF THE VERTEBRAL AND BASILAR ARTERIES IN PATIENTS WITH VESTIBULAR SCHWANNOMAS

P.G. Rudenko¹, M.G. Dralyuk², T.A. Abakumova¹, V.G. Nikolaev²
(¹Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ²Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

Summary. We investigated 56 patients with vestibular schwannomas. We researched the cerebral blood flow velocity in the vertebral and basilar arteries. We evaluated the reactivity of cerebral blood flow with use the hypercapnic and hypocapnic functional tests. The average hypercapnic reactivity in patients with vestibular schwannomas in the vertebral artery amounted to 16,73%, in the basilar artery — 21,59%. 35 (62,5%) patients with vestibular schwannomas had the hyporeactivity and 5 (8,92%) patients had areactivity of vertebral artery. The data obtained showed the risk of development of pathological cerebrovascular reactions and ischemic disorders.

Key words: vestibular schwannomas, transcranial Doppler ultrasound, cerebrovascular reactivity, vertebral and basilar arteries.

Вестибулярные шванномы (ВШ) являются самыми частыми новообразованиями мосто-мозжечкового угла. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении пациентов с данной нозологией, эти опухоли остаются одними из наиболее сложных и трудно прогнозируемых в хирургическом плане. Это обусловлено близостью ствола головного мозга, черепных нервов и сосудов вертебробазиллярного бассейна. И если при опухолях небольших размеров показатели послеоперационной летальности близки к нулю [9, 14], то при опухолях больших и гигантских размеров послеоперационная летальность составляет 4-6,5% [1, 11], а ведь большинство пациентов попадают в стационар с опухолями именно больших и гигантских размеров [8].

Нарушения кровообращения в стволовых структурах головного мозга (кровоизлияния и ишемия) являются основными причинами послеоперационной летальности в хирургии вестибулярных шванном [12, 13, 15].

Факторами риска развития нарушений кровообращения в стволовых структурах головного мозга в раннем послеоперационном периоде являются декомпенсированное состояние при поступлении в стационар,

грубая компрессия и дислокация стволовых структур, спаянность опухоли с пияльной оболочкой ствола мозга. Хирургическими факторами риска развития ишемических нарушений в стволе головного мозга являются стойкие расстройства гемодинамики во время операции, тракция плотно спаянных со стволовыми структурами фрагментов опухоли, манипуляции с сосудами, идущими к стволу, коагуляцию перфорантных артерий [4, 10].

На наш взгляд расстройства мозгового кровообращения обусловлены не только непосредственной хирургической травмой, но и патологической реакцией сосудов на удаление опухоли, что может быть связано с функциональными особенностями позвоночных и основной артерий. В этой связи большой интерес представляет изучение особенностей ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с ВШ.

Ауторегуляция — это одно из фундаментальных свойств мозгового кровообращения. Она имеет принципиальное значение для адекватного кровоснабжения головного мозга и характеризуется способностью мозговых сосудов сохранять относительно неизменной объемную скорость мозгового кровотока при измене-

Таблица 1
 Линейные скорости кровотока и коэффициенты реактивности в позвоночных артериях (ПА) в группе пациентов с вестибулярными шванномами и в группе сравнения (M±m)

Показатель	Основная группа — ПА на стороне опухоли (n=56)	Основная группа — ПА на здоровой стороне (n=56)	Группа сравнения (n=50)	Статистическая значимость различий
	1	2	3	
ЛСК (см/с)	42,38±1,33	41,63±1,33	37,82±1,13	p1-3<0,05 p2-3<0,05
KP+ (%)	16,73±1,98	24,13±2,11	37,77±1,1	p1,2-3<0,001 p1-2<0,05
KP- (%)	21,51±2,13	26,93±2,01	32,63±1,0	p1-3<0,001 p2-3<0,05
ИБМР (%)	41,04±2,82	52,01±3,37	70,41±1,88	p1,2-3<0,001 p1-2<0,05

нии перфузионного давления в широких пределах [7].

Ауторегуляция мозгового кровотока нарушается при ишемических и геморрагических инсультах, черепно-мозговой травме, опухолях мозга, составляя основное звено патогенеза нарушений мозгового кровообращения [6].

Установлено, что количественной характеристикой ауторегуляции мозгового кровообращения являются показатели реактивности мозговых сосудов, их способность реагировать на изменения условий функционирования с целью оптимизации церебрального кровотока, что отражает адаптационные возможности системы мозгового кровообращения [2, 3, 5].

Цель исследования — оценка реактивности позвоночных и основной артерий у пациентов с ВШ.

Материалы и методы

Обследовано 56 пациентов с ВШ (основная группа). Средний возраст больных составил 50,51±7,12 лет. Все пациенты на момент обследования находились в состоянии клинической субкомпенсации. Средний уровень качества жизни по шкале Карновского у пациентов при поступлении составил 47,65±2,24 балла. У 75% пациентов опухоль имела большие или гигантские размеры. Средний диаметр опухоли составил 3,79±0,81 см.

Всем больным в дооперационном периоде проводилось дуплексное сканирование позвоночных артерий на экстра- и интракраниальном уровнях, а также базилярной артерии. Исследование выполнялось на аппарате Acuson 128XP/10c в режиме сочетания цветного доплеровского изображения с В-режимом и импульсной доплерографией. Оценивали усредненные максимальные скорости кровотока (ЛСК) по интракраниальным сегментам позвоночных (ПА) и основной (ОА) артериям в состоянии покоя. Пациенты, у которых имелись проявления патологии позвоночных артерий на экстракраниальном уровне, были исключены из исследования.

Реактивность мозгового кровотока исследовали посредством проведения гипер- и гипоканнических тестов (пробы с произвольной задержкой дыхания и гипервентиляцией). Пробы на реактивность проводились на 20 с задержки дыхания или учащенного дыхания, вне зависимости от частоты сердечных сокращений после прекращения пробы.

Коэффициент реактивности на гиперканническую нагрузку (KP⁺) вычисляли по формуле К.Ф. Lindegaard (1986): $KP^+ = (V^+/V^0 - 1) \times 100\%$; где V⁰ — средняя максимальная ЛСК в состоянии покоя в см/с, а V⁺ — средняя максимальная ЛСК на фоне гиперканнической нагрузки в см/с. Коэффициент реактивности на гипоканническую нагрузку (KP⁻) высчитывали по формуле К.Ф. Lindegaard (1986): $KP^- = (1 - V^-/V^0) \times 100\%$; где V⁰ — средняя максимальная ЛСК в состоянии покоя в см/с, а V⁻ — средняя максимальная ЛСК на фоне гипоканнической нагрузки в см/с. Индекс вазомоторной реактивности

(ИБМР) вычисляли по формуле Е.В. Ringelstein и соавт. (1988): $ИБМР = ((V^+ - V^-)/V^0) \times 100\%$; где V⁰ — средняя максимальная ЛСК в состоянии покоя в см/с, V⁺ — средняя максимальная ЛСК на фоне гиперканнической нагрузки в см/с, V⁻ — средняя максимальная ЛСК на фоне гипоканнической нагрузки в см/с [6].

Проведенное исследование выполнено с соблюдением этических принципов и получило одобрение локального этического комитета КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Полученные результаты сравнивали с параметрами, выявленными при обследовании 50 людей, без патологии головного мозга (группа сравнения), средний возраст 46,24±1,51 лет.

Статистический анализ показателей включал в себя методы описательной статистики и парных групповых сравнений. В соответствии с тестом Колмогорова-Смирнова количественные показатели соответствовали нормальному распределению. Описание количественных признаков осуществляли с помощью среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки средней (m), среднего квадратичного отклонения (σ). Оценка статистической значимости различий параметрических показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. В качестве нижней границы статистической значимости различий принят уровень 0,05.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 2

Линейные скорости кровотока и коэффициенты реактивности в основной артерии (ОА) в группе пациентов с вестибулярными шванномами и в группе сравнения (M±m)

	Основная группа (n=56)	Группа сравнения (n=50)	Статистическая значимость различий
	1	2	
ЛСК (см/с)	53,51±1,94	48,84±1,53	p1-2<0,1
KP+ (%)	21,59±1,8	34,05±0,97	p1-2<0,001
KP- (%)	22,26±2,47	30,28±0,93	p1-2<0,01
ИБМР (%)	45,36±3,22	64,34±1,68	p1-2<0,001

Линейные скорости кровотока в интракраниальных сегментах позвоночных артерий у пациентов с ВШ были статистически значимо выше, чем у людей группы сравнения, как на стороне опухоли, так и на противоположной стороне: 42,38±1,33 и 41,63±1,33 см/с соответственно. Кроме того, у пациентов с ВШ, по сравнению с практически здоровыми людьми, выявлено увеличение скоростей кровотока и в основной артерии: 53,51±1,94 и 48,84±1,53 см/с соответственно, однако данный показатель не являлся статистически значимым и носил характер тенденции.

Коэффициент реактивности на гиперканническую нагрузку в интракраниальных сегментах позвоночных артерий на стороне опухоли, у больных с ВШ варьировал от 0 до 45%, составляя в среднем 16,73%. В группе сравнения аналогичные показатели располагались в диапазоне 12,3-58,33%, составляя в среднем 37,77%.

У 35 (62,5%) пациентов с ВШ коэффициент реактивности ипсилатеральной позвоночной артерии на гиперканническую нагрузку был 20% и ниже. У 5 (8,92%) пациентов с ВШ на стороне опухоли зарегистрирована артериальная реактивность позвоночной артерии, а у 3 (5,35%) — парадоксальная реакция, в виде снижения скорости кровотока при задержке дыхания.

При выполнении гипокапнических тестов у пациентов с ВШ коэффициент реактивности позвоночной артерии на стороне опухоли составил $21,51 \pm 2,13\%$ в среднем (разброс значений от 5 до 46,1%), что статистически значимо ниже, чем у людей без церебральной патологии. У 3 (5,35%) пациентов была зарегистрирована парадоксальная реакция при выполнении теста.

В группе сравнения ни у одного человека при выполнении функциональных тестов не было выявлено ареактивности или парадоксальной реактивности позвоночных артерий.

Похожие данные получены и при исследовании реактивности основной артерии у пациентов с ВШ. Коэффициенты реактивности на гиперкапническую и гипокапническую нагрузку, также как и индекс вазомоторной реактивности были статистически значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения. У 2 (3,57%)

пациентов выявлена ареактивность основной артерии на гиперкапническую нагрузку и у 2 парадоксальная реактивность. При выполнении гипокапнического теста ареактивности зарегистрировано не было, парадоксальная реакция зафиксирована у 1 пациента.

Коэффициент реактивности основной артерии менее 20% при выполнении гиперкапнического теста был выявлен почти у половины (46,42%) пациентов с ВШ и лишь у 3 (6%) людей группы сравнения.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что для пациентов с вестибулярными шванномами характерна гипореактивность, а в ряде случаев парадоксальная и ареактивность позвоночных и основной артерий, что свидетельствует о риске развития патологических сосудистых реакций и нарушений мозгового кровотока в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурченя Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургии акустических неврином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 19 с.
2. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 1998. — №3. — С. 31-35.
3. Джигладзе Д.Н., Бархагов Д.Ю., Лагода О.В. и др. Патология магистральных артерий головы: клинические, ультразвуковые и морфологические аспекты // Очерки ангионеврологии. / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 86-107.
4. Мойсак Г.И. Поражение ствола головного мозга у больных с внеозгзовыми субтенториальными новообразованиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2009. — 29 с.
5. Никитин Ю.М., Четкин А.О., Лагода О.В. и др. Рентгеновская ангиография и ультразвуковые технологии визуализации сосудов головного мозга // Очерки ангионеврологии. / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 162-187.
6. Свистов Д.В., Семенютин В.Б. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — №4(8). — С. 20-27.
7. Семенютин В.Б. Регуляция мозгового кровообращения // Гайдар Б.В., Семенютин В.Б., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. — СПб.: ЭЛБИ, 2008. — Гл.3. — С. 53-80.
8. Тастанбеков М.М., Олюшин В.Е., Берснев В.П. и др. Результаты хирургического лечения больших и гигантских неврином вестибулокохлеарного нерва // Материалы конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2009. — С. 300-301.
9. Darrouzet V, Martel J, Enée V, et al. Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. // Laryngoscope. — 2004. — Vol. 114. №4. — P. 681-688.
10. Iacob G, Craciun M. Large and giant vestibular Schwannomas // Romanian Neurosurgery. — 2010. — Vol. XVII. № 3. — P. 305-312.
11. Philip R, Prepageran N, Raman R, et al. Surgical management of large acoustic neuromas: a review // Med. J. Malaysia. — 2009. — Vol. 64. №4. — P. 294-297.
12. Roche PH, Ribeiro T, Fournier H.D, Thomassin J.M. Vestibular schwannomas: complications of microsurgery // Prog Neurol Surg. — 2008. — Vol.21. — P. 214-221.
13. Sade B, Mohr G, Dufour J.J. Vascular complications of vestibular schwannoma surgery: a comparison of the suboccipital retrosigmoid and translabyrinthine approaches // J. Neurosurg. — 2006. — Vol. 105. №2. — P. 200-204.
14. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them // Neurosurgery — 1997. — Vol. 40. №1. — P. 11-21.
15. Sanna M, Taibah A, Russo A, et al. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery // Otol. Neurotol. — 2004. — Vol. 25. №3. — P. 379-86.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 3а, КГБУЗ Краевая клиническая больница, нейрохирургическое отделение, Руденко Павел Геннадьевич — врач-нейрохирург, к.м.н., тел. (391) 2201605, e-mail: rpg@kraslan.ru; Дралюк Михаил Григорьевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Абакумова Татьяна Александровна — врач функциональной диагностики; Николаев Валериан Георгиевич — д.м.н., профессор, руководитель Института.

© ПОЛУНИН А.А., МИРОШНИКОВ В.М., ВОРОНИНА Л.П., ПОЛУНИН А.И. — 2013
УДК 616.65-002-036.12:616.1-005.4

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ И ЗАСТОЙНЫМ ПРОСТАТИТОМ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Андрей Андреевич Полунин¹, Валентин Михайлович Мирошников¹,
Людмила Петровна Воронина¹, Андрей Иванович Полунин²

¹Астраханская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра урологии и нефрологии, зав. — д.м.н., доц. Ф.Р. Асфандияров;

²Астраханский областной кожновенерологический диспансер, гл. врач — к.м.н. В.В. Думченко)

Резюме. Для оценки функционального состояния микрососудов кожи в проекции предстательной железы нами был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Были обследованы пациенты с хроническим застойным и бактериальным простатитом и группа соматически здоровых мужчин. При детальном анализе показателя микроциркуляции, уровня флкса и коэффициента вариации выявлено, что базальный микрокровооток у пациентов с хроническим застойным и бактериальным простатитом на фоне ишемической болезни характеризуется достоверным падением средних значений параметров тканевой перфузии. При хроническом застойном простатите на фоне ишемической болезни сердца выявлены торпидные нарушения регуляции микровотока после проведенного

лечения в сравнении с группой больных бактериальным простатитом на фоне ишемической болезни сердца, где отмечен прирост индекса эффективности микроциркуляции.

Ключевые слова: предстательная железа, расстройства микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, хронический простатит, ишемическая болезнь.

THE FEATURES OF BASAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC BACTERIAL AND CONGESTED PROSTATITIS ON THE BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE

A.A. Polunin¹, V.M. Miroshnikov¹, L.P. Voronina¹, A.I. Polunin²
(¹Astrakhan State Medical Academy; ²Astrakhan Regional skin venereal dispensary)

Summary. To estimate the functional condition of microvessels of the skin in the projection of prostatic gland there was used the method of laser doppler flowmetry. There were examined the patients with chronic congested and bacterial prostatitis and group of somatically healthy men. In the result of detailed analysis of microcirculation, level of flux and coefficient of variation, there was found out that the basal microblood flow in patients with chronic congested and bacterial prostatitis on the background of ischemic heart disease may be characterized by real fall of mean value of parameters in tissue perfusion. In case of chronic congested prostatitis on the background of ischemic heart disease there were found out the torpid disturbances in regulation of microblood flow after the treatment conducted in comparison with group of bacterial prostatitis on the background of ischemic heart disease where the growth of microcirculation index was revealed.

Key words: prostatic gland, microcirculatory disturbances, laser doppler flowmetry, chronic prostatitis, ischemic heart disease.

В настоящее время каждый третий мужчина страдает заболеваниями сердечно — сосудистой системы и каждый второй хроническим простатитом [2]. Имеются работы, свидетельствующие о нарушениях кардиогемодинамики и суточного профиля артериального давления у больных хроническим простатитом [3]. По данным ряда авторов, наличие сердечно-сосудистого заболевания является важным фактором риска развития нарушений микрососудистой реактивности. Установлено, что при наличии сердечно-сосудистого заболевания вероятность развития нарушений микрососудистой реактивности возрастает почти в 3 раза [1]. При хроническом простатите вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), воздействия фармпрепаратов, складываются «благоприятные» условия для повреждения микрососудов [5]. В связи с этим становится очевидным, что анализ состояния микрососудистого русла у пациентов с хроническим простатитом и с сердечно-сосудистой патологией имеет важное клиническое значение. Оценить состояние кожных микрососудов и их реактивность возможно по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [4].

Цель исследования: изучить состояние базального кровотока у больных с хроническим бактериальным и застойным простатитом с сопутствующей патологией (ишемической болезнью сердца) и без нее в сравнительном аспекте.

Материалы и методы

В условиях ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница» нами было обследовано 240 мужчин Астраханского региона. Исходя из цели исследования, все больные были разделены на 5 групп. Первую группу наблюдения составили 45 пациентов, поступивших на амбулаторное лечение по поводу хронического бактериального простатита (БХП). Во вторую группу вошли 45 больных хроническим застойным простатитом (ЗХП). Третья группа состояла из 42 пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) без хронического простатита. Четвертую группу составили 26 больных, страдающих хроническим бактериальным простатитом в сочетании с ИБС. Пятую группу составили 52 пациента с хроническим застойным простатитом в сочетании с ИБС.

Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование и не предъявлявших каких-либо специфических жалоб. Ди-

агноз хронического простатита устанавливали на основании наличия у пациентов характерной клинической картины, результатов физикального обследования и лабораторных данных. Возраст обследованных пациентов составил — 34 [22; 43] года. Медиана длительности хронического простатита составила 12 [2; 34] лет. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии». Медиана длительности ишемической болезни сердца (2-3 функционального класса, ХСН I стадии) составила 16 [2; 30] лет.

Исследование кожной микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью аппарата ЛАКК-02 в одноканальной модификации, изготовляемого научно-производственным предприятием «Лазма» (номер лицензии, выданной Министерством здравоохранения РФ, 30 03/280 от 30.06.1996 года). В качестве стандартной зоны исследования использовалась точка проекции простаты на коже живота над лонем.

Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (указ Президента РФ от 24.12.1993 №2288). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [6]. Проверку нормальности распределения проводили несколькими способами: 1) графическим — оценивали графическое изображение распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q-Q); 2) проводилась оценка эксцесса и асимметрии; 3) объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение, ошибку среднеарифметической. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали двухвыборочный t критерий Стьюдента с равными дисперсиями (гомоскедастический) — при соблюдении условия о гомогенности генеральных дисперсий и двухвыборочный t критерий Стьюдента с неравными дисперсиями (гетероскедастический) — при несоблюдении условия о гомогенности генеральных дисперсий.

Результаты и обсуждение

Мы провели сравнительный анализ состояния базального кровотока в группах больных бактериальным и застойным хроническим простатитом с ИБС и без таковой, сопоставив средние величины перфузии тканей кровью: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (СКО) и коэффициент вариации (Kv), и оценив индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Как видно из таблицы 1, у больных ишемической болезнью сердца ПМ был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, чем в группе соматически здоровых лиц, а в группе больных хроническим бактериальным простатитом в сочетании с ИБС показатель микроциркуляции был статистически значимо ($p < 0,05$) выше, что говорит о развитии воспалительной регионарной гиперемии.

В то же время у больных БХП с ИБС активная воспалительная гиперемия регионарного микроциркуляторного русла была выражена меньше, чем в группе больных БХП, что выражалось в статистически значимо ($p < 0,01$) меньшем значении ПМ. По сравнению с группой соматически здоровых лиц ПМ в группе больных БХП с ИБС был статистически незначимо ($p > 0,05$) больше, составляя $7,01 \pm 1,14$ прф. ед. против $6,71 \pm 0,61$ прф. ед., что также указывает на небольшую выраженность гиперемического усиления микрокровотока.

В группе больных застойным хроническим простатитом в сочетании с ИБС (ЗХП с ИБС) воспалительная гиперемическая реакция не наблюдалась: ПМ был статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$), так и по сравнению с больными застойным хроническим простатитом ($p < 0,001$) и больными БХП с ИБС ($p < 0,05$). Значение флакса (СКО) в группе больных БХП с ИБС было статистически значимо ниже как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой больных БХП, и не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$) с группой больных ИБС. Это указывало на значимое снижение активности механизмов регуляции микрокровотока у больных БХП в сочетании с ИБС. У больных ЗХП с ИБС значение флакса было не только ниже

($p < 0,001$), чем в группе соматически здоровых лиц и группе больных ЗХП ($p < 0,001$), но и статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в группе больных БХП с ИБС. Различия с группой больных ИБС были статистически незначимы ($p > 0,05$). Выявленные изменения указывали на усугубление регионарных микроциркуляторных расстройств при сочетании ЗХП с ИБС. Значение Kv в группе больных БХП с

ИБС и в группе больных ЗХП с ИБС было статистически значимо меньше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц и группой больных ИБС, так и по сравнению с данными в соответствующих группах без ИБС. Однако в группе больных ЗХП с ИБС коэффициент вариации был статистически значимо меньше, чем в группе больных БХП с ИБС. Значение ИЭМ в группе больных БХП с ИБС составило $1,32 \pm 0,32$, что было статистически значимо ($p < 0,001$) меньше по сравнению с группой соматически здоровых лиц, где указанный показатель составил $2,08 \pm 0,29$, группой больных БХП ($1,65 \pm 0,31$; $p < 0,01$) и не имело статистически значимых различий с группой больных ИБС ($1,12 \pm 0,21$; $p > 0,05$). В группе больных ЗХП с ИБС значение ИЭМ было статистически значимо ниже, по сравнению с данными во всех группах исследования.

Таким образом, проанализировав показатели базального регионарного кровотока, у пациентов с ЗХП и БХП в сочетании с ИБС мы выявили модифицирующее влияние на регионарный микроциркуляторный кровоток сочетания данных заболеваний. Так, в группе больных БХП с ИБС обращала на себя меньшая выраженность воспалительной гиперемии, столь свойственной воспалению, на фоне уменьшения активных модуляций микрокровотока — СКО и Kv, что соответственно приводило к снижению ИЭМ, по сравнению с группой больных БХП без ИБС. В группе больных ЗХП с ИБС воспалительная гиперемия не наблюдалась вообще, хотя в группе больных ЗХП она в какой-то степени прослеживалась. Также в группе больных ЗХП с ИБС наблюдалось более значительное снижение СКО, Kv и ИЭМ, что четко указывало на усугубление микрососудистых нарушений при развитии ЗХП у пациентов с общесоматической патологией, а именно с ИБС.

После проведенного лечения (табл. 2) в группе больных БХП с ИБС показатель статистически значимо снизился до $4,31 \pm 1,12$ прф. ед., что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($6,71 \pm 0,61$ прф. ед.), группой больных БХП после лечения ($7,09 \pm 1,04$ прф. ед.; $p < 0,05$) и не имело статистически значимых различий с группой больных ИБС ($3,45 \pm 1,01$ прф. ед.; $p > 0,05$). То есть

Таблица 1

Средние значения величины перфузии тканей кровью и индекс эффективности микроциркуляции в исследуемых группах до лечения ($M \pm s$)

Показатели	Соматически здоровые лица n=30	БХП n=45	ЗХП n=45	ИБС n=42	БХП с ИБС n=26	ЗХП с ИБС n=52
ПМ, прф. ед.	$6,71 \pm 0,61$	$9,02 \pm 2,59$ $p^1 < 0,001$	$7,70 \pm 1,44$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,01$	$3,45 \pm 1,01$ $p^1 < 0,001$	$7,01 \pm 1,14$ $p^1 > 0,05$ $p^2 < 0,01$ $p^4 < 0,05$	$3,25 \pm 0,85$ $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$ $p^4 > 0,05$ $p^5 < 0,05$
СКО, прф. ед.	$0,93 \pm 0,18$	$0,88 \pm 0,30$ $p^1 > 0,05$	$0,62 \pm 0,19$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,01$	$0,32 \pm 0,11$ $p^1 < 0,001$	$0,42 \pm 0,26$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^4 > 0,05$	$0,31 \pm 0,05$ $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$ $p^4 > 0,05$ $p^5 < 0,05$
Kv, %	$13,95 \pm 2,55$	$9,79 \pm 2,05$ $p^1 < 0,001$	$8,2 \pm 1,87$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,01$	$6,01 \pm 0,93$ $p^1 < 0,001$	$7,45 \pm 2,21$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,01$ $p^4 > 0,05$	$5,73 \pm 1,64$ $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,001$ $p^4 > 0,05$ $p^5 < 0,05$
ИЭМ	$2,08 \pm 0,29$	$1,65 \pm 0,31$ $p^1 < 0,01$	$1,34 \pm 0,17$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,05$	$1,12 \pm 0,21$ $p^1 < 0,001$	$1,32 \pm 0,32$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,01$ $p^4 > 0,05$	$1,01 \pm 0,11$ $p^1 < 0,001$ $p^3 < 0,05$ $p^4 < 0,05$ $p^5 < 0,05$

Примечание:

p^1 - уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц

p^2 - уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим бактериальным простатитом

p^3 - уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитом

p^4 - уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС.

p^5 - уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим бактериальным простатитом на фоне ИБС.

Таблица 2

Средние значения величины перфузии тканей кровью и индекс эффективности микроциркуляции в исследуемых группах после лечения (M±s)

Показатели	Соматически здоровые лица n=30	БХП n=45	ЗХП n=45	ИБС n=82	БХП с ИБС n=26	ЗХП с ИБС n=52
ПМ, прф. ед.	6,71±0,61	7,09±1,04 p ¹ >0,05 p ² <0,001	7,73±1,28 p ¹ >0,05 p ² >0,05 p ⁶ >0,05	3,45±1,01	4,31±1,12 p ¹ <0,05 p ² <0,05 p ⁴ >0,05 p ⁶ <0,05	3,11±1,20 p ¹ <0,001 p ³ <0,001 p ⁴ >0,05 p ⁵ <0,05 p ⁶ >0,05
СКО, прф. ед.	0,93±0,18	0,92±0,19 p ¹ >0,05 p ⁶ >0,05	0,69±0,20 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁶ >0,05	0,32±0,11	0,37±0,28 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁴ >0,05 p ⁶ >0,05	0,30±0,15 p ¹ <0,001 p ³ <0,001 p ⁴ >0,05 p ⁵ <0,05 p ⁶ >0,05
Kv, %	13,95±2,55	12,96±2,01 p ¹ >0,05 p ² <0,001	8,93±1,74 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁶ <0,05	6,01±0,93	7,67±2,45 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁴ >0,05 p ⁶ >0,05	5,52±1,74 p ¹ <0,001 p ² <0,05 p ⁴ >0,05 p ⁵ <0,05 p ⁶ >0,05
ИЭМ	2,08±0,29	2,01±0,25 p ¹ >0,05 p ² <0,001	1,61±0,29 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁶ <0,05	1,12±0,21	1,33±0,41 p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ⁴ >0,05 p ⁶ >0,05	1,01±0,10 p ¹ <0,001 p ² <0,05 p ⁴ >0,05 p ⁵ <0,05 p ⁶ >0,05

Примечание:

p¹- уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лицp²- уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим бактериальным простатитомp³- уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитомp⁴- уровень статистической значимости различий с группой больных ИБСp⁵- уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим бактериальным простатитом на фоне ИБСp⁶- уровень статистической значимости различий с данными до лечения.

после ликвидации воспалительной гиперемии у больных данной группы сохранялось снижение базального кровотока, что указывало на негативное влияние ишемической болезни сердца на состояние регионарного микрокровоотока у больных БХП, требовало тщательного дифференцированного подбора терапии и длительного мониторинга состояния микроциркуляции методом ЛДФ.

У больных в группе больных ЗХП на фоне ИБС статистически значимых изменений ПМ после проведенного лечения не наблюдалось (p>0,05). Данный показатель оставался статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц (p<0,001) и в группе больных ЗХП после лечения (p<0,001). Статистически значимых различий с группой больных ИБС выявлено не было (p>0,05). То есть в группе больных ЗХП с ИБС развившиеся расстройства регионарного микрокровоотока носили стойкий характер, сохранялись после проведенного лечения, что создавало условия для персистенции местного воспалительного процесса, в том числе абактериального характера на фоне нарушенной микроциркуляции.

Значение СКО в группе больных БХП с ИБС после проведенного лечения не имело статистически значимых различий с данными до лечения (p>0,05) и данными в группе больных ИБС (p>0,05), оставаясь статистически значимо ниже по сравнению с группой больных БХП (p<0,001) и с данными в группе соматически здоровых лиц (p<0,001). Складывается впечатление, что именно ИБС главным образом влияет на состояние регуляторных механизмов микрососудистого русла, не изменяющихся в данной группе и после лечения БХП. Аналогичная тенденция прослеживалась и в группе больных ЗХП с ИБС, где после проведенного лечения СКО статистически значимо не изменялся (p>0,05), оставаясь статистически значимо ниже значений в группе соматически здоровых лиц и в группе больных ЗХП. Однако в группе больных ЗХП с ИБС после лечения значение флкса было статистически значимо

ниже, по сравнению с группой больных БХП с ИБС после лечения.

После лечения значение Kv как в группе больных БХП с ИБС, так и в группе больных ЗХП с ИБС после лечения, не имело статистически значимых различий с данными до лечения, данными в группе больных ИБС и было статистически значимо ниже данных в группе соматически здоровых лиц и данных в группах БХП и ЗХП. Однако в группе больных ЗХП с ИБС значение Kv было статистически значимо ниже, чем в группе больных БХП с ИБС.

Таким образом, отсутствие положительной динамики показателей СКО и Kv отражало усугубление расстройств регуляции регионарного микрокровоотока при сочетании бактериального и застойного простатита с ИБС, что четко прослеживалось и в отсутствии статистически значимого прироста индекса эффективности микроциркуляции (p>0,05) после проведенного лечения бактериального хронического простатита на фоне ИБС. Особенной торпидностью отличались нарушения регуляции микрокровоотока при застойном хроническом простатите с ИБС: индекс эффективности микроциркуляции был статистически значимо ниже, чем в группе больных бактериальным хроническим простатитом после лечения, что вызывает необходимость тщательного мониторинга указанных изменений, их анализа и разработки новых терапевтических подходов с учетом не только патологии предстательной железы, но и общесоматической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — №1. — С. 14-22.
2. Гориловский Л.М., Доброхотов М.М. Хрониче-

ский простатит // Амбулаторная урология. — 2003. — № 4. — С. 42-44.

3. Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Чистякова М.В., Чередник А.В. Нарушения кардиогемодинамики и точного профиля артериального давления у больных хроническим простатитом // Сибирский медицинский

журнал (Иркутск). — 2012. — №2. — С. 48-51.

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

5. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С.,

Юдовский С.О. Наше понимание проблемы хронического простатита // Фарматека. — 2002. — № 10. — С. 69-76.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Информация об авторах: Полуниин Андрей Андреевич — ординатор кафедры, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 524143, e-mail: agma@astranet.ru; Мирошников Валентин Михайлович — д.м.н., профессор кафедры, e-mail: agma@astranet.ru; Воронина Людмила Петровна — д.м.н., доцент кафедры, e-mail: agma@astranet.ru; Полуниин Андрей Иванович — к.м.н., врач-дерматовенеролог.

© СТЕПАНОВ А.В., ЦЕПЕЛЕВ В.Л., МЕЛЬНИКОВА С.Л. — 2013
УДК 616:612.017.1

ИММУНОСТИМУЛЯТОР ИЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО ОРГАНА ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА — СУМКИ ФАБРИЦИУСА

Александр Валентинович Степанов, Виктор Львович Цепелев, Светлана Леонидовна Мельникова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра медицины катастроф, зав. — д.м.н. А.В. Степанов, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. Н.И. Богомолов, кафедра нормальной анатомии, зав. — к.м.н., доц. А.Г. Гончаров)

Резюме. Из ткани бурсы Фабрициуса выделен и синтезирован биологически активный пептид — Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu. Установлено, что пептид стимулирует экспрессию дифференцировочных антигенов T-, B-лимфоцитов и NK-клеток (CD2, CD3, CD4, CD16, CD25, CD21, CD22, CD23). Обнаружена высокая иммуностимулирующая активность синтетического пептида при экспериментальном иммунодефиците. Предполагается, что пептид (Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu) может служить основой для разработки нового иммуноактивного лекарственного препарата для лечения широкого спектра иммунодефицитных состояний.

Ключевые слова: иммунитет, bursa Фабрициуса, синтетический пептид.

IMMUNOSTIMULATOR FROM THE CENTRAL BODY OF HUMORAL IMMUNITY — BURSA OF FABRICIUS

A. V. Stepanov, V. L. Tsepelev, S. L. Melnikova
(Chita State Medical Academy)

Summary. Biologically active peptide Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu was isolated and synthesized from tissue of bursa of Fabricius. The research has been conducted on lymphocytes of oncological patients. Peptide has been found to stimulate an expression of clusters of differentiation on T-, B-lymphocytic surface and NK-cells (CD2, CD3, CD4, CD16, CD25, CD21, CD22, CD23). High immunity stimulating activity of synthetic peptide was discovered by experimental immunodeficiency. There is ground to believe that peptide (Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu) can form a basis for the development of new immunoregulatory remedy for treatment of a wide spectrum of immunodeficient states.

Key words: immunity, bursa of Fabricius, synthetic peptide.

Поиск средств избирательного воздействия на отдельные этапы развития иммунного ответа, а также на отдельные субпопуляции клеток иммунной системы является одним из ведущих направлений экспериментальной и клинической иммунологии [4, 6]. Наиболее перспективный подход к решению данной проблемы — создание иммуностимуляторов на основе эндогенных биологически активных веществ пептидной природы [3].

Важную роль в качестве продуцентов иммуноактивных пептидов играют центральные органы иммунной системы. Достаточно хорошо изучены пептиды тимуса [1, 2] и костного мозга [5]. Значительно меньше данных, касающихся пептидных регуляторов из сумки Фабрициуса — центрального органа гуморального иммунитета птиц, аналог которого у человека не идентифицирован. Известно, что экстракты бурсы Фабрициуса обладают иммунорегуляторными свойствами [6]. В последние годы за рубежом появляется много работ, связанных с выделением и синтезом различных активных пептидов из сумки Фабрициуса [8, 9, 10].

Цель исследования: изучение иммунологической активности пептида, выделенного нами из экстракта бурсы Фабрициуса.

Материалы и методы

Пептиды из ткани бурсы Фабрициуса цыплят выделяли оригинальной методикой, включающей уксу-

нокислую экстракцию с последующим фракционированием с помощью гель-фильтрации и обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. В результате последовательного деления иммуноактивных фракций экстракта бурсы Фабрициуса, нами был выделен пептид, обладающий по результатам скрининговых исследований иммуностимулирующей активностью, и установлена на газофазном секвенаторе (Model 477A, Applied Biosystems) его первичная структура — Trp-Thr-Ala-Glu-Glu-Lys-Gln-Leu. Расширенное исследование иммунологической активности пептида проводили на его синтетическом аналоге. Пептид синтезировали на твердой фазе с использованием Вос схемы, структура синтезированного пептида подтверждали масс спектрометрическим анализом.

Исследования пептида проведены на крови 18 больных раком шейки и тела матки после проведенной предоперационной лучевой терапии, операции и последующей химиотерапии.

Лимфоциты у этих больных выделяли на градиенте плотности фиколл-верографин ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$) и использовали в концентрации 2,5 млн. клеток/мл. Пептид вносили в культуру лимфоцитов в концентрации 5 пмоль/мл и инкубировали в течение двух часов при 37°C. В качестве контроля использовали физиологический раствор. Экспрессию дифференцировочных антигенов лимфоцитов определяли методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с моноклональными

Таблица 1

Влияние пептида на экспрессию дифференцировочных антигенов лимфоцитов у онкологических больных (в %), Ме (25-75 процентиль)

Исследуемые кластеры дифференцировки	Контроль 1 (n=20)	Контроль 2 (n=18)	Опыт (n=18)
CD2	81,6 (75,2-85,4)	59,5 (53,8-64,2)*	80,4 (77,1-84,9)**
CD3	70,9 (65,9-74,3)	45,7 (39,8-49,6)*	68,3 (63,7-71,4)**
CD4	39,6 (36,2-43,4)	12,4 (9,8-16,2)*	31,3 (26,3-35,7)**
CD8	25,1 (22,3-29,7)	18,6 (15,8-20,4)*	19,5 (17,7-21,3)
CD16	13,8 (11,9-15,6)	9,2 (7,4-11,1)*	13,3 (11,8-14,6)**
CD25	7,9 (6,7-8,9)	3,2 (2,8-3,5)*	8,2 ± (6,9-9,0)**
CD19	9,5 (7,8-10,7)	5,8 ± (4,9-6,5)*	6,1 (4,8-6,7)
CD21	8,9 (8,1-9,5)	4,6 (4,1-5,2)*	8,4 (7,6-9,2)**
CD22	9,9 (9,1-10,8)	5,2 (4,7-5,9)*	7,4 (6,9-7,8)**
CD23	5,8 (5,3-6,2)	3,1 (2,8-3,5)*	6,2 (5,6-6,8)**
CD72	7,3 (6,5-8,0)	5,1 (4,6-5,8)*	5,9 (5,1-6,6)

Примечание: статистическая значимость различий $p < 0,05$ * — между контролем 1 и 2, ** — между контролем 2 и опытом.

антителами («Сорбент», Москва; «Sigma», США). Флюоресценцию регистрировали с помощью люминесцентного микроскопа ЕС Люмам-РПО11. Просматривали не менее 200 лимфоцитов. Флюоресцентная микроскопия мембранных маркеров сопровождалась морфологическим контролем клеток в фазовом контрасте [7].

Влияние пептида на интенсивность иммунного ответа изучено на 92 цыплятах породы «Смена-2». Все исследования выполнены в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (2000). На 19-е сутки инкубации у 72 эмбрионов произведена бурсэктомия. Остальные эмбрионы в эти же сроки были подвергнуты ложной бурсэктомии с воспроизведением всех этапов операции за исключением удаления бурсы. В первой серии экспериментов изучали влияние пептида на индуктивную фазу иммунного ответа. С этой целью бурсэктомизированные птицы, начиная с месячного возраста, получали исследуемый препарат в дозе 5 нмоль/кг в течение трех дней. Затем птиц иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) внутривенно в дозе 7×10^9 клеток/кг и через 5 суток определяли состояние иммунитета. В следующей серии экспериментов исследовали действие пептида на продуктивную фазу иммунного ответа, для чего исследуемое вещество вводили цыплятам на 2, 3 и 4 сутки после иммунизации. На 5 сутки определяли титр антител к ксеногенным эритроцитам в реакциях гемагглютинации и гемолиза, число антителообразующих клеток (АОК) селезенки методом локального гемолиза в геле [6].

Полученные данные обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 6,0, пакета программ Biostat и Microsoft Excel 2003. Числовые данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала с указанием значения статистической значимости (р).

Результаты и обсуждение

Известно, что лимфоциты несут на своей мембране маркеры CD, способные выполнять функцию рецепторов, сигнальных или адгезивных молекул. Способность

веществ усиливать или ослаблять экспрессию кластеров дифференцировки иммунных лимфоцитов и, тем самым, модулировать их функцию отражает иммунотропную активность препаратов. Нами исследовано влияние пептида на экспрессию поверхностных маркеров лимфоцитов онкологических больных, у которых наблюдается тяжелый комбинированный иммунодефицит. Лимфоциты здоровых доноров служили контролем 1. Клетки онкологических больных инкубировали в питательной среде (контроль 2) и с добавлением в среду пептида (опыт).

У онкологических больных, и особенно после лучевой и химиотерапии, снижается количество лимфоцитов, несущих на своей поверхности все исследуемые кластеры дифференцировки, особенно антигены CD3 и CD4. Инкубация же лимфоцитов с пептидом сопровождается увеличением экспрессии дифференцировочных маркеров на мембране лимфоцитов. Исследуемый пептид обладает широким спектром действия, стимулируя экспрессию мембранных молекул T-, B-лимфоцитов и NK клеток: CD2, CD3, CD4, CD16, CD25, CD21, CD22 и CD23 (табл. 1).

Таким образом, синтезированный пептид оказывают стимулирующее влияние на экспрессию ряда кластеров дифференцировки лимфоцитов.

Эмбриональная бурсэктомия представляет собой идеальную модель иммунодефицита с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета, сопровождающегося нарушением антигеннезависимой дифференцировки B-лимфоцитов, снижением их числа, а также угнетением гуморального иммунного ответа как на T-, так и на B-зависимый антиген. Поэтому, мы решили оценить действие пептида на состояние иммунитета у цыплят с удаленной в период эмбриогенеза бурсы Фабрициуса.

У эмбрионально бурсэктомизированных птиц снижается иммунный ответ на введение ксеногенных эритроцитов (табл. 2). Введение исследуемого пептида бурсэктомизированным птицам в индуктивную фазу иммунного ответа приводит к увеличению титра гемагглютининов и гемолизин в 2,7 и 2,5 раз соответственно, числа

Таблица 2

Влияние пептида на индуктивную и продуктивную фазы иммунного ответа у эмбрионально бурсэктомизированных цыплят Ме (25-75 процентиль)

Исследуемые показатели	Ложнооперированные цыплята (n = 20)	Бурсэктомизированные цыплята			
		Индуктивная фаза		Продуктивная фаза	
		Физиол. раствор (n = 19)	Пептид (n = 18)	Физиол. раствор (n = 18)	Пептид (n = 17)
Титр гемагглютининов, \log_2	6,15 (5,34-6,89)	0,95* (0,68-1,14)	2,61** (2,38-3,09)	0,78* (0,56-1,08)	1,21 (0,94-1,42)
Титр гемолизин \log_2	3,85 (3,12-4,45)	1,21* (1,03-1,42)	3,06** (2,74-3,41)	1,33* (1,12-1,55)	1,68 (1,32-1,89)
АОК селезенки, $\times 10^3$	14,15 (12,03-16,12)	4,84* (3,92-5,67)	8,67** (7,14-9,87)	3,61* (2,92-4,27)	4,74 (3,90-5,34)

Примечание: статистическая значимость различий $p < 0,05$ * — между ложнооперированными и бурсэктомизированными цыплятами; ** — между бурсэктомизированными цыплятами, получавшими физиологический раствор и пептид.

антителобразующих клеток в селезенке в 1,8 раза. В продуктивную фазу иммунного ответа пептид был неэффективен.

Таким образом, изучаемое соединение обладает выраженным иммуностимулирующим действием, оказывая влияние преимущественно на В-клеточное звено иммунитета. На наш взгляд, клетками-мишенями для него являются лимфоциты, находящиеся

на различных стадиях онтогенеза — начиная от клеток-предшественников и заканчивая зрелыми антилопродукентами. Расшифровка структуры, синтез и изучение механизмов действия индивидуальных пептидов бursы Фабрициуса открывает перспективу для разработки лекарственных средств нового поколения, производящих направленную коррекцию поврежденных звеньев иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Кузник Б.И., Загородняя Э.Д. Сравнительное действие тималина, тимогена и ронколейкина на состояние иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения. // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2012. — Т. 108, №1. — С. 48-51.
2. Вишнякова Т.М., Долина А.Б. Влияние тималина на динамику цитокинов у детей с инфекционным эндокардитом [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. — 2010. — № 1. — С. 12-14. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (10.01.2010).
3. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. — М.: ИКАР, 2006. — 330 с.
4. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. — Новосибирск: Наука, 2008. — 312 с.
5. Петров Р.В., Михайлова А.А., Фоница Л.А. Миелопептиды. — М.: Наука, 2001. — 184 с.
6. Степанов А.В., Цепелев В.Л., Цепелев С.Л. Пептидные регуляторы гуморального иммунитета. — Чита: Поиск, 2002. — 180 с.
7. Фримель Г. Иммунологические методы. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
8. Feng X.L., Liu Q.T., Cao R.B. Identification and characterization of novel immunomodulatory bursal-derived pentapeptide-II (BPP-II) // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 3. — P. 801-807.
9. Feng X.L., Liu Q.T., Cao R.B. A bursal pentapeptide (BPP-I), a novel bursal-derived peptide, exhibits antiproliferation of tumor cell and immunomodulator activity. // Amino Acids. — 2012. — Vol. 42. — P. 2215-2222.
10. Liu X.D., Feng X.L., Zhou B. Isolation, modulatory functions on murine B cell development and antigen-specific immune responses of BP11, a novel peptide from the chicken bursa of Fabricius. // Peptides. — 2012. — Vol. 35(1). — P. 107-113.

Информация об авторах: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а, ЧГМА, тел. (факс) (3022) 35-43-24, e-mail: avstev@rambler.ru, Степанов Александр Валентинович — д.м.н., заведующий кафедрой; Цепелев Виктор Львович — д.м.н., профессор кафедры; Мельникова Светлана Леонидовна — д.м.н., профессор кафедры.

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

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ АУТИЗМЕ, СИНДРОМЕ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ И ИХ КОМОРБИДНОСТИ

Анна Сергеевна Горина¹, Simon Goetze², Лариса Станиславовна Колесниченко³
(¹Sick Children Hospital, Toronto, Canada, президент — М.И. Haddad; ² Клиника медицинского факультета Университета Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия, кафедра молекулярной биологии, зав. — Dr. S. Goetze; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии и биохимии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Моноаминергические системы мозга играют важную роль как нейротрансмиттеры и регуляторные факторы. Их нарушения участвуют в проявлении симптомов аутизма (синдрома Каннера) и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Изучалась возрастная динамика содержания серотонина, дофамина и норадреналина в СМЖ у пациентов с аутизмом, СДВГ и коморбидностью аутизма и СДВГ в возрасте 1-25 лет. Как при СДВГ, так и аутизм нарушена возрастная динамика моноаминергических нейромедиаторов серотонина, дофамина и норадреналина ($p < 0,05$), особенно в 5-7 лет при СДВГ: повышение серотонина (в 1,2-1,4 раза) и норадреналина (в 1,2 раза) и понижение дофамина (в 1,5-1,6 раза); в 1 и 5 лет при аутизме: понижение серотонина (в 4,9-1,2 раза), дофамина (в 2,8 раза) и норадреналина (в 1,2-1,4 раза); в 5-25 лет при коморбидности СДВГ и аутизма: понижение серотонина (в 1,3-2,1 раза), дофамина (в 1,9-3,7 раза) и норадреналина (в 1,4-2,1 раза). Нарушения совпадают с критическими периодами формирования и созревания различных структур головного мозга, что может приводить к проявлению симптомов СДВГ и аутизма.

Ключевые слова: аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, серотонин, дофамин, норадреналин, спинномозговая жидкость, возрастная динамика.

AGE DYNAMICS OF MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTERS IN CEREBROSPINAL FLUID IN AUTISM, ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER AND THEIR COMORBIDITY

A.S. Gorina¹, S. Goetze², L.S. Kolesnichenko³
(¹Sick Children Hospital, Toronto, Canada; ²Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; ³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Brain monoaminergic systems play an important role as neurotransmitters and regulators in ontogenesis. Their disturbances are involved into symptoms of autism (Kanner syndrome) and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). Age dynamics of serotonin, dopamine and norepinephrine in CSF has been studied in patients with autism, ADHD and comorbidity of autism and ADHD in the age range of 1-25 years. Both in ADHD and autism there were disturbances in age dynamics of CSF serotonin, dopamine and norepinephrine ($p < 0.05$), especially at the age of 5-7 years in ADHD: increase in serotonin (1.2-1.4-fold) and norepinephrine (1.2-fold) and decrease in dopamine (1.5-1.6-fold); at 1 and 5 years in autism: a decrease in serotonin (4.9-1.2-fold), dopamine (2.8-fold) and norepinephrine (1.2-1.4-fold); at the age of 5-25 years in

comorbidity of ADHD and autism: a decrease in serotonin (1.3-2.1-fold), dopamine (1.9-3.7-fold) and norepinephrine (в 1.4-2.1-fold). The disturbances coincide with critical periods in development and maturation of various brain structures, which can result in manifestation of symptoms of ADHD and autism.

Key words: autism, attention deficit and hyperactivity disorder, serotonin, dopamine, norepinephrine, age dynamics.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и аутизм (синдром Каннера) — pervasive заболевания развития, встречаемость которых в настоящее время достигает в разных странах соответственно 140 и 9,2 случаев на 1000 детей [15]. Аутизм характеризуется социальным дефицитом, нарушением речи и коммуникации и повторяющимися стереотипными движениями. СДВГ проявляется в трудности концентрации и поддержания внимания, гиперактивности, импульсивности, нарушениях обучения, памяти и обработки информации. Развитие аутизма в детском возрасте обычно приводит к глубокой инвалидизации в связи с трудностями в созревании психической, речевой, моторной и эмоциональной сфер, в социальных взаимодействиях и дальнейшей адаптации в обществе. Из всех наблюдающихся коморбидных состояний при аутистических заболеваниях, коморбидность аутизма с СДВГ наиболее неблагоприятна из-за высокой частоты совершения этими больными административных и уголовных правонарушений [8]. Различные нейрoхимические системы (глутаматергическая, ГАМКергическая, серотонинергическая, дофаминергическая и т.д.) играют важную роль в деятельности и созревании центральной нервной системы. Особенно важным для понимания функционирования мозга в норме и патологии является факт взаимодействия этих систем на рецепторном уровне и в процессе развития ЦНС. Это делает необходимым уточнение и, возможно, пересмотр существующих гипотез патогенеза нервно-психических заболеваний у детей, в частности, аутизма и СДВГ. Большинство этих гипотез предполагают относительную дискретность нейрoхимических систем, тогда как формирование ЦНС, созревание и развитие структур мозга, высшей нервной и психической деятельности в процессе роста ребенка основано на тесном взаимодействии нейромедиаторных систем и их нейротрансмиттеров в онтогенезе. Известно, что нейромедиаторы, особенно моноаминергические, выполняют ключевую нейротрофическую функцию в ЦНС в периоды как эмбрионального, так и постнатального развития, причем эта функция опережает нейротрансмиттерную функцию в ранние периоды развития ребенка. Дисбаланс в содержании нейротрансмиттеров способен, таким образом, нарушить не только функционирование каждой отдельно взятой системы, но и взаимодействие систем при развитии и созревании ЦНС.

Серотонин — критический регулятор основных процессов в развитии нейронов и глии в мозге млекопитающих: клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и синаптогенеза [10]. Кроме того, серотонин вовлечен в процессы синаптического прунинга и созревания ряда структур головного мозга (префронтального кортекса, некоторых отделов лимбической системы), причем эта роль предшествует роли серотонина как нейротрансмиттера [13]. Как нейротрансмиттер, серотонин участвует в регулировании эмоций, настроения, памяти и обучения. Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) — выполняют роль медиаторов и модуляторов как нервной, так и гуморальной регуляции. Дофамин стимулирует внимание, память и эмоциональное вознаграждение при питании и игре. Норадреналиновая система контролирует внимание, запоминание, мобилизацию интеллектуальной и эмоциональной деятельности, мотивированное поведение, образное мышление [1, 7].

Аутизм сопровождается аномалиями как в периферической, так и в центральной серотониновых системах [2]. Дефицит серотонина в центральной нервной систе-

ме ассоциируется с такими проявлениями аутизма, как аффективные нарушения и повышенная агрессия [11]. Нарушения дофаминергической и норадренергической систем ЦНС также наблюдаются при аутизме и СДВГ [1, 4, 6, 12].

Изучение динамики содержания серотонина при различных нервно-психических заболеваниях необходимо, так как созревание префронтального кортекса, отделов лимбической системы, мозолистого тела и других структур ЦНС продолжается в течение длительного периода — вплоть до 25 лет. Ранняя медицинская помощь при аутизме и СДВГ имеет особое значение ввиду склонности детей, имеющих коморбидность этих заболеваний, к агрессивному и антисоциальному поведению [8].

Целью настоящего исследования было изучение долговременной динамики содержания серотонина, дофамина и норадреналина в спинномозговой жидкости у пациентов с аутизмом, СДВГ и при коморбидности СДВГ и аутизма.

Материалы и методы

Участники исследования, страдающие аутизмом, СДВГ и коморбидностью аутизма и СДВГ — пациенты клиники медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия) и Госпиталя больных детей (Торонто, Канада). Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследований был одобрен на заседании комитетов по биоэтике вышеуказанных учреждений. Родителями и совершеннолетними пациентами были подписаны формы информированного согласия пациента/родителей на проведение диагностических процедур и участие в клинических обследованиях.

Возрастная динамика содержания моноаминергических нейромедиаторов и их метаболитов в спинномозговой жидкости (СМЖ) изучалась у группы детей с аутизмом (n=27) течение 25 лет. Для исследования возрастной динамики при СДВГ и коморбидности аутизма с СДВГ измерения проводились на когортах пациентов в возрасте от 1 года до 25 лет (n=63 и n=75 соответственно). Контрольная группа состояла из когорты пациентов в возрасте от 1 года до 25 лет (n=68) с подозрением на диагноз менингита (впоследствии не подтвержденный) и здоровых по остальным показателям.

Образцы СМЖ собирались, обрабатывались и хранились согласно стандартным медицинским протоколам у пациентов после двухдневной диеты, исключающей продукты, богатые аминокислотами и катехоламинами (шоколад, бананы, орехи, ананасы, баклажаны и помидоры), а также, по возможности, не принимающих лекарственных препаратов в течение месяца. Адсорбция аналитов — катехоламинов и серотонина производилась в экстракционных картриджах Waters Oasis HLB (Milford, USA) с последующей промывкой, элюированием метанолом и центрифугированием. Хроматография катехоламинов осуществлялась на колонках обратной фазы Nucleosil C-18, 250 — 4.6 мм (Macherey-Nagel AG). МГФГ, ВМК и ГВК анализировались с помощью колонки Ultrasphere IP 150 мм x 4,6 мм (Beckman). Температура элюента была индивидуальной от 35°C до 36°C, скорость потока элюента 1 мл/мин, объем нанесенных образцов 70 мкл. Использовались реактивы и контроль-

ные материалы фирм Beckman и Sigma. Метаболиты триптофана и катехоламины измерялись методом селективной флуориметрической детекции с использованием флуориметра Шимадзу RF-10AXL (Япония).

Для статистической обработки долговременных исследований использовалась смешанная линейная модель факторного анализа с использованием факторов возраста и группы как зависимых переменных и концентрации данного соединения как зависимой переменной. В случае выявления статистически значимого эффекта фактора, проводился *post-hoc* тест на попарные различия между средними. Для анализа значимости наблюдаемых различий использовали параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении. При проверке гипотез использовался критический уровень значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании в СМЖ биогенных аминов — моноаминергическими нейротрансмиттерами в ЦНС: серотонина, дофамина и норадреналина в контрольной группе и у пациентов с аутизмом, СДВГ и при коморбидности СДВГ с аутизмом, нами были обнаружены следующие изменения.

Содержание серотонина в контрольной группе снижалось с возрастом. Наиболее сильное снижение (в 2,2 раза) происходило к 2 годам, после чего содержание стабилизировалось (рис. 1). При СДВГ концентрация серотонина остается повышенной (в 1,2-1,4 раза) в течение периода 5-25 лет. При аутизме уровень серотонина СМЖ был первоначально (в возрасте 1-5 лет) в 4,9-1,2 раза ниже, чем в контроле, но с впоследствии повышался и к 20-25 годам был в 1,4 раза выше контрольного. При коморбидности аутизма и СДВГ содержание серотонина, напротив, снижено в 1,3-2,1 раза в течение 5-25 лет. Концентрация дофамина в норме снижается с возрастом, начиная с 2 лет (в 2,3 раза по сравнению с 1 годом). При аутизме концентрация дофамина в 2,8 раза ниже контрольной в возрасте 1 года; последующее снижение происходит намного медленнее, чем в контроле, но концентрация ниже контрольной (в 1,4-2,3 раза) в течение всего периода исследования. При СДВГ содержание дофамина в 1,5-1,6 раза ниже контрольного в течение 5-15 лет, а при коморбидности аутизма и СДВГ — в 1,9-3,7 раза начиная с 5 до 25 лет. Концентрация норадреналина в контроле в целом снижается с возрастом, начиная с 2-кратного понижения в 2 года и претерпевает временный пик в 5-7 лет (в 1,4 раза относительно 2 лет). При аутизме возрастное снижение более плавное и лишено пиков, так что концентрация норадреналина ниже контрольной в возрасте 1 года (в 1,2 раза) и 5-7 лет (в 1,4-1,5 раза). При СДВГ содержание норадреналина повышено в 1,2 раза в 5-7 лет, а при коморбидности аутизма и СДВГ, напротив, понижено в 1,4-2,1 раза в 7-25 лет.

Таким образом, нормальная возрастная динамика моноаминов серотонина, дофамина и норадреналина была нарушена, и наблюдается, по-видимому, дисбаланс моноаминергических систем. Снижение уровней трех нейромедиаторов — серотонина, дофамина и норадреналина происходит у детей с аутизмом в 1 год и в 5 лет, особенно сильно в 1 год. В 2 года снижены уровни серотонина и дофамина, в возрасте 10-15 лет — только дофамина, в 20-25 лет понижена концентрация дофамина и повышено содержание серотонина. У детей с СДВГ изменение содержания всех трех нейромедиаторов (повышение уровня серотонина, понижение концентраций дофамина и норадреналина) происходит в период 5-10 лет, только повышение уровня серотонина и понижение содержания дофамина — в 13-15 лет и только повышение концентрации серотонина — в возрасте 20-25 лет. При коморбидности СДВГ и аутизма в течение всего периода наблюдений (5-25 лет) содержание всех трех нейротрансмиттеров понижено.

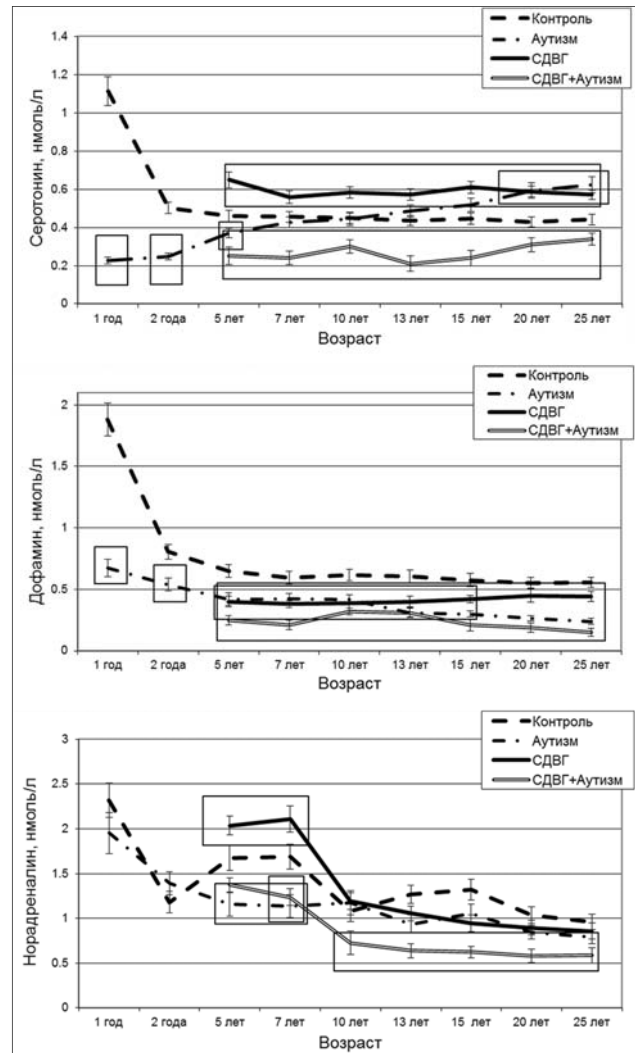


Рис. 1. Возрастная динамика серотонина, дофамина и норадреналина у детей с синдромом Каннера, СДВГ и при сочетанности Каннера и СДВГ. Рамками обозначены статистически значимые отклонения от контрольного уровня, $p<0,05$.

Наблюдавшееся нами снижение в раннем возрасте содержания в СМЖ моноаминергических нейротрансмиттеров в контрольной группе согласуется с данными других исследований [5, 14], как и нарушение при аутизме возрастной динамики серотонина [3]. Снижение содержания дофамина и повышение содержания норадреналина у детей с СДВГ в диапазоне 5-15 лет согласуется с данными литературы, где эти отклонения интерпретируются как усиленное использование дофамина в результате повышенной дофаминергической активности и избыточное содержание норадреналина как результат пониженной норадренергической активности ЦНС [9]. Тем не менее, нами не обнаружено исследований по возрастной динамике дофамина и норадреналина СМЖ, как и данных по ее нарушениям при коморбидности аутизма и СДВГ.

Дефицит нейротрансмиттеров в первые два года жизни может приводить к дисфункциям в развитии сенсорной, речевой и префронтальной коры, а также нарушения функционирования таких структур как гиппокамп и таламус, мозжечок, черная субстанция, ольфакторный бугорок и тектум. Результатом могут быть нарушения сенсорного восприятия, контроля движений, эмоциональной привязанности, общения, памяти и развития речи, что согласуется с аномалиями, которые отмечаются при аутизме в первые два года жизни.

Недостаточность нейротрансмиттеров в возрасте 5-7 лет может приводить к дисфункции гиппокампуса, миндалины, мозжечка, мозолистого тела, ретикулярной

формации и перфронтальной коры. В результате страдают процессы эмоционального обучения, память, способность к поддержанию устойчивого внимания, формирование тонкой моторики и когнитивных функций, что наблюдается при аутизме и СДВГ. В возрасте 10-15 лет пониженное содержание дофамина может продолжать оказывать негативный эффект на созревание префронтальной коры, миндалин и гиппокампуса и следовательно на формирование эмоциональной и когнитивной сферы. Во 20-25 лет понижение концентрации дофамина и повышенное содержание серотонина может являться причиной недостаточного созревания и функционирования префронтальной коры и, как следствие, недостаточной способности к интеграции информации, адекватного взаимодействия с окружающим миром. Это выражается в асоциальном поведении, самоагрессии и

недостаточности самоконтроля. Наиболее значительные и разнообразные нарушения возрастной динамики характерны для содержания серотонина в СМЖ при всех трех исследуемых патологиях, особенно в критические периоды созревания структур мозга у детей.

Периоды с 1 до 2 лет и с 5 до 7 лет отличаются наиболее обширными нарушениями возрастной динамики серотонина, дофамина и норадреналина. Как результат, возможны патологические процессы в ЦНС и нарушение высшей нервной деятельности. В возрасте 1-2 лет наиболее целесообразна терапия, направленная на коррекцию дефицита серотонина и дофамина, в возрасте 5-7 лет на коррекцию дефицита всех трех нейротрансмиттеров, а после 10 лет — на коррекцию дефицита дофамина и во взрослом возрасте (20-25 лет) — на коррекцию дефицита дофамина и избытка серотонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника: Лекция. // Вопросы медицинской химии. — 2002. — Т. 48. Вып. 1. — С. 45-67.
2. 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. — V. 102. № 3. — P. 368-373.
3. Chugani D.C. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. // Molecular Psychiatry. — 2002. — V. 7. Suppl. 2. — P. S16-17.
4. El-Ansary A.K., Bacha A.B., Ayahdi L.Y. Relationship between chronic lead toxicity and plasma neurotransmitters in autistic patients from Saudi Arabia. // Clinical Biochemistry. — 2011. — V. 44. № 13 — P. 1116-1120.
5. Herlenius E., Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. // Experimental Neurology. — 2004. — V. 190. Suppl 1. — P. S8-21.
6. Johansson J., Landgren M., Fernell E., et al. Altered tryptophan and alanine transport in fibroblasts from boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an in vitro study. // Behavioral and Brain Functions. — 2011. — V. 24. № 7. — P. 40.
7. Liu X., Piao F., Li Y. Protective effect of taurine on the decreased biogenic amine neurotransmitter levels in the brain of mice exposed to arsenic. // Advances in Experimental Medicine and Biology. — 2013. — V. 776. — P. 277-287.
8. Margoob M.A., Mushtaq D. Serotonin transporter gene polymorphism and psychiatric disorders: Is there a link? // Indian Journal of Psychiatry. — 2011. — V. 53. № 4. — P. 289-299.
9. Oades R.D. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. // Behavioural Brain Research. — 2002. — V. 130. № 1-2. — P. 97-102.
10. Polleux F., Lauder J.M. Toward a developmental neurobiology of autism. // Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. — 2004. — V. 10. — P. 303-317.
11. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. // Bioessays. — 2006. — V. 28. № 5. — P. 495-503.
12. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. // Medical Hypotheses. — 2007. — V. 68. № 1 — P. 46-60.
13. Sodhi M.S., Sanders-Bush E. Serotonin and brain development. // International Review of Neurobiology. — 2004. — V. 59. — P. 111-174.
14. Takeuchi Y., Matsushita H., Sakai H., et al. Developmental Changes in Cerebrospinal Fluid Concentrations of Monoamine-Related Substances Revealed With a Coulochem Electrode Array System. // Journal of Child Neurology. — 2000. — Vol. 15. — P. 267-272.
15. Thurm A., Swedo S.E. The importance of autism research. // Dialogues on Clinical Neurosciences. — 2012. — V. 14. № 3. — P. 219-222.

Информация об авторах: Горина Анна Сергеевна — н.с., к.б.н.; Goetze Simon — заведующий кафедрой, д.м.н.; Колесниченко Лариса Станиславовна — д.м.н., проф., заведующая кафедрой, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра химии и биохимии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел. (3952) 243661, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru

© АЛЕКСЕЕВА О.В., ИЛЬЕНКОВА Н.А., РОССИЕВ Д.А., СОЛОВЬЕВА Н.А. — 2013
УДК 616.233-002-079.4-053.2

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХОЛЕГочНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Ольга Валерьевна Алексеева, Наталья Анатольевна Ильенкова,
Дмитрий Анатольевич Россиев, Нина Александровна Соловьева
(Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор — д.м.н., проф. И.П. Аргюхов)

Резюме. В работе предложен способ дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей с применением нейросетевого анализа 419 детей. В контрольную группу вошли дети в возрасте от 6 до 12 лет с диагнозом рецидивирующий бронхит (J 40.0). Для обучения нейронной сети — классификатора использовалась обучающая группа, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет определенный набор параметров одного ребенка с уже подтвержденным диагнозом. В качестве входных переменных использовались: жалобы; анамнестические сведения; данные объективного исследования и результаты лабораторных и инструментальных исследований. Тестирование экспертной системы проводилось на примерах контрольной группы. В качестве ответа выдавался один диагноз из заданных семи. Тестирование созданной экспертной системы показало достаточно высокую прогностическую способность — 92%. Созданная экспертная система может быть использована для оптимизации дифференциальной диагностики рецидивирующего бронхита (J 40.0).

Ключевые слова: нейронные сети, рецидивирующий бронхит, дети.

OPTIMIZATION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN

O.V. Alekseeva, N.A. Ilienikova, D.A. Rossiev, N.A. Solovyeva
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

Summary. The authors propose a method of differential diagnosis of recurrent bronchopulmonary pathology in children (n=419) with the use of neural network analysis. The control group included children aged from 6 to 12 years with a diagnosis of recurrent bronchitis (J 40.0). For training of neural network there was used a training group, which consisted in the examples (a set of parameters with the child previously diagnosed). As input variables there were used: complaints, medical history, results of examination, laboratory data and imaging studies. Testing of expert system was conducted on the examples of control group. One of the seven diagnoses was a response. Testing expert system showed a high predictive power — 92%. Constructed expert system can be used to optimize the differential diagnosis of recurrent bronchitis (J 40.0).

Key words: neural networks, recurrent bronchitis, children.

Патология органов дыхания является ведущей в структуре заболеваний детского возраста. Среди приоритетных направлений пульмонологии отводится рецидивирующей бронхолегочной патологии сложной в диагностике, прогнозе и исходе заболевания. Многочисленные исследования, посвященные выявлению причин, способствующих возникновению рецидивирующего бронхита, показали, что это заболевание относится к числу мультифакторных. В практической деятельности врача педиатра дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита (J 40.0) у детей вызывает трудности и приводит к ошибкам диагностики. Под диагнозом рецидивирующий бронхит нередко скрываются такие заболевания, как бронхиальная астма, пороки развития бронхолегочной системы, муковисцидоз [1,2,4,5].

В последнее время возрастает значение новых компьютерных технологий в медицине [7,8,9,10]. Из существующих методов обработки информации и решения задач большой интерес представляют искусственные нейронные сети, имитирующие работу человеческого головного мозга [3]. Нейронные сети для проведения диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний в пульмонологии представляют наибольший интерес [6].

Цель исследования: оптимизировать диагностику рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей с использованием метода нейросетевого анализа.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования было проанализировано 419 клинических примеров историй болезней детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией.

Дизайн исследования был согласован на этическом комитете ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития РФ (протокол №29 от 19.01.2011). Обязательным условием было наличие информированного согласия родителей на участие в проводимом исследовании. Все исследования разрешены этическим комитетом ГБОУ ВПО КрасГМУ им.проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Все дети с рецидивирующей бронхолегочной патологией (419 человек) разделены на две группы: была выделена обучающая группа (196 человек), и контрольная — тестируемая группа (223 человека).

В обучающую группу включены дети в возрасте от 6 до 12 лет, выделены 7 классов: 1 класс (37 детей) — больные бронхиальной астмой легкой, 2 класс (39 детей) — больные бронхиальной астмой среднетяжелой, 3 класс (31 детей) — больные бронхиальной астмой тяжелой, 4 класс (31 детей) — больные хроническим бронхитом распространенным на фоне врожденной патологии, 5 класс (20 детей) — больные хроническим бронхитом локальным, на фоне врожденной патологии, 6 класс (18 детей) — муковисцидоз, 7 класс (20 детей) — острый бронхит.

Контрольная группа состояла из 223 человек в воз-

расте от 6-12 лет, в нее вошли больные дети с диагнозом рецидивирующий бронхит (J 40.0).

Для обучения нейронной сети — классификатора (эксперта) использовалась обучающая группа, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет определенный набор параметров одного ребенка с уже подтвержденным диагнозом. В качестве входных переменных использовались: жалобы, предъявляемые больным при поступлении в стационар; анамнестические сведения (история болезни и жизни пациента); данные объективного исследования и результаты выполненных на момент поступления лабораторных исследований; лечение, которое получали пациенты на амбулаторном этапе и в стационаре. Таким образом, набор входных параметров отражал полное клиническое обследование пациента в условиях специализированного отделения. Тестирование экспертной системы проводилось на примерах контрольной группы (223 ребенка). В качестве выходной переменной (ответа) выдавался один диагноз из заданных семи.

Для создания компьютерной экспертной системы дифференциальной диагностики рецидивирующей патологии у детей использовался нейросетевой модулятор Panalyzer 2000, разработанный Д.А. Россиевым.

Перед нейронной сетью были поставлены следующие задачи:

1. Проведение оценки значимости входных параметров и минимизация их набора: данные объективного обследования, результатов выполненных на момент поступления лабораторных и инструментальных методов исследования
2. Проведение дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии с помощью нейросетевых экспертных систем.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ значимости 174 входных параметров отдельно для каждой из нейросетей, затем по каждому параметру подсчитывалась сумма относительных показателей значимости, которая выдавалась каждым экспертом нейросети. Параметр, набравший минимальную сумму, считался наименее значимым и исключался из обучения (у всех нейросетей закрывались входные каналы, соответствующие этому параметру).

В первом блоке данных, важных практически для всех нейросетей, находятся такие параметры, как время появления первых клинических симптомов, данные анамнеза болезни, анамнеза жизни, сопутствующие заболевания.

Более значимые входные параметры для нейросети по времени появления первых клинических симптомов заболевания являются: появление первых признаков заболевания «на 1 году жизни» 0,17 баллов и отмечено у 93(21%) детей; появление первых симптомов «от 3-7 лет» 0,17 баллов и встречалось у 119 (27%); появление первых клинических симптомов в возрасте «от 1 до 3 лет» 0,14 баллов и отмечено у 130(30%) детей (рис. 1).

В число более значимых входных параметров нейросети (эксперт) выделила основные сведения дан-

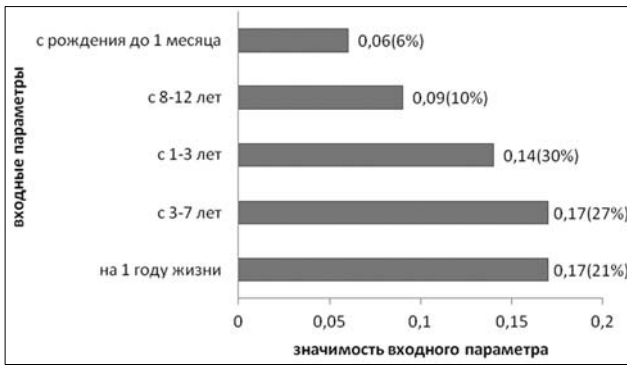


Рис. 1. Значимость входных параметров в зависимости от времени появления первых признаков заболевания у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией

ных анамнеза детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией: «острая пневмония, перенесенная на первом году жизни» 0,12 баллов отмечалась у 54 (12%) детей; «острая пневмония, осложненная перенесенная на первом году жизни» 0,13 баллов и отмечалась у 23 (5%) детей; «бронхит с одышкой, перенесенный до 1 года жизни» 0,14 баллов и отмечался у 99 (23%) детей; «перенесенные острые ларинготрахеиты» 0,15 баллов и регистрировались у 32(7%) детей; «простой бронхит» регистрировался 0,11 баллов у 67 (15%) детей; «острая пневмония, перенесенная после года жизни» 0,13 баллов и отмечалась у 171 (39%) детей; «острая пневмония, осложненная перенесенная после года жизни» 0,17 баллов и отмечалась у 30 (7%) детей; «бронхит с одышкой, перенесенный после 1 года жизни» 0,12 балла и отмечался у 329 (75%) детей; «простой бронхит, перенесенный после 1 года жизни» 0,13 балла и регистрировался у 220 (50%) детей; «респираторные расстройства в первые 10 дней жизни» 0,1 и выявлялись у 29 (6%) детей (рис. 2).

Наиболее значимые сопутствующие заболевания у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией: аллергические реакции в анамнезе 0,17 баллов и отмечались у 191 (43%) детей; аллергический ринит 0,15 баллов и регистрировался у 124 (28%) детей; хронический синусит 0,14 баллов и отмечался у 52 (12%) детей; «наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям» 0,14 балла и выявлялась у 182 (42%) детей; «плохая прибавка в массе тела» 0,11 баллов и отмечалась у 23 (5%) детей; наличие сопутствующих «врожденных пороков развития» 0,11 баллов и отмечалось у 26(6%)

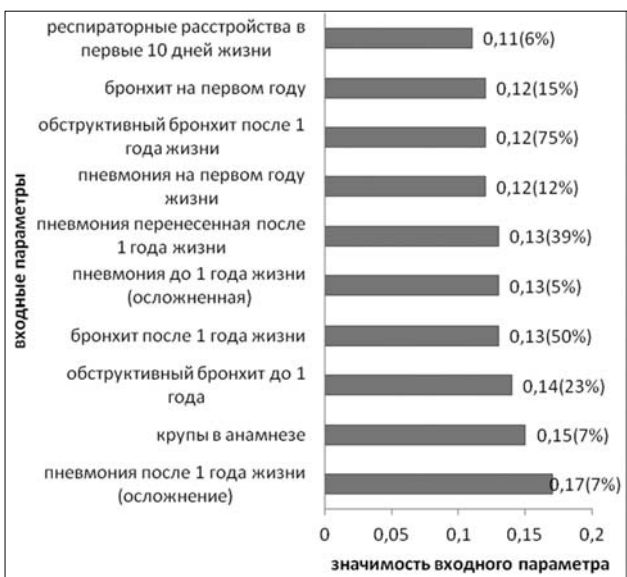


Рис. 2. Диагностическая значимость перенесенных заболеваний бронхолегочной системы у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией

детей; ректальный пролапс 0,11 и отмечался у 5 (1%) детей; панкреатическая недостаточность 0,11 баллов и регистрировалась у 19(4%) детей (рис. 3).

Второй блок данных — важные сопутствующие заболевания, частота обострений в течение последнего года, степень тяжести обострений, длительность периода обострения.

Более значимые входные параметры для нейросети по частоте обострений в течение последнего года являлись: количество обострений в течение последнего года не менее 3-4 раз 0,12 баллов и регистрировался у 184(42%) пациентов.

При анализе степени тяжести обострения более значимыми входными параметрами явились: обострения «средней степени тяжести с нарушением функции внешнего дыхания, требующие применения бронходилататоров, системных глюкокортикостероидов» 0,19 баллов и отмечались у 134 (28%) детей; ночные симптомы затрудненного дыхания 0,15 баллов и регистрировалась у 46 (10%) детей.

При анализе длительности периода обострения выявлено, что более значимыми параметрами явились: «длительность обострения 2-3 недели и более» 0,16 баллов и отмечалась у 129 (29%) детей; «длительность обострения до 2 недель» 0,15 баллов и выявлялась у 85 (37%) детей.

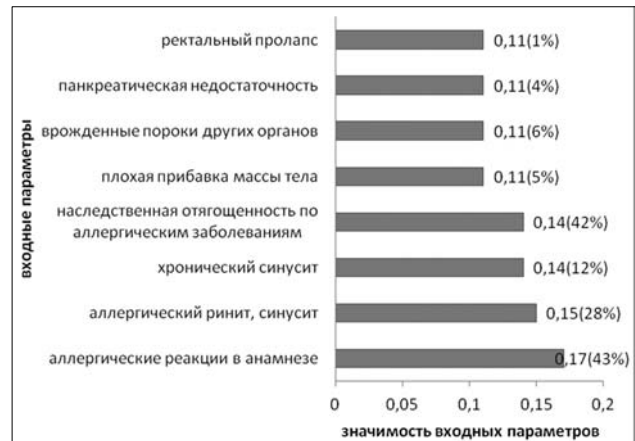


Рис. 3. Диагностическая значимость сопутствующих заболеваний у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией

Третий блок — показатели, характеризующие заболевание на момент обследования: жалобы на момент обследования, данные клинического обследования. Клиническое обследование больных проводилось в период обострения заболевания. При анализе симптомов заболевания, у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией, нейросеть — классификатор (эксперт) выявила более значимые входные параметры: наличие симптомов интоксикации 0,14 баллов и отмечалось у 116 (26%) детей; чаще преобладал малопродуктивный кашель 0,12 баллов у 203 (46%) и влажный кашель 0,16 баллов у 83 (19%) детей; кашель преимущественно с отделением слизисто-гнойной мокроты 0,13 баллов у 175 (40%); при сравнительной перкуссии легких чаще отмечался коробочный оттенок перкуторного звука 0,19 балла у 298 (68%); при аускультации чаще отмечалось ослабленное дыхание 0,15 баллов у 331 (76%); при аускультации асимметрия дыхания 0,11 баллов и отмечалась у 105 (24%) детей; при аускультации наличие хрипов в легких с двух сторон 0,17 баллов и регистрировалось у 338 (77%) детей; при аускультации наличие хрипов в легких локально 0,12 баллов и регистрировалось у 53 (12%) детей; преимущественно отмечался экспираторный характер одышки 0,14 баллов у 215 (49%) и реже смешанный характер одышки 0,11 баллов у 34 (8%) детей; эмфизематозная форма грудной клетки 0,25 баллов отмечалась 189 (43%) детей, врожденная деформация грудной клетки 0,17 баллов и выявлена у 40 (9%) детей.

Результаты теста экспертной системы на примерах контрольной выборки

Класс	Диагноз	Эксперт 1	Эксперт 2	Эксперт 3	Решение
		Число примеров класса / число ошибок	Число примеров класса / число ошибок	Число примеров класса / число ошибок	Число примеров класса / число ошибок на 223 примерах
1	Бронхиальная астма, легкая	39/1	39/1	39/2	39/1
2	Бронхиальная астма, средней тяжести	25/3	25/5	25/2	25/4
3	Бронхиальная астма, тяжелая	7/0	7/1	7/1	7/0
4	Врожденные пороки развития легких, распространенный	41/5	41/7	41/5	41/5
5	Врожденные пороки развития легких, локальный	13/3	13/1	13/4	13/1
6	Муковисцидоз	1/0	1/4	1/0	1/0
7	Острый бронхит	97/8	97/9	97/7	97/7
Количество ошибок		20	28	21	18

Примечание: нейросеть (с характеристикой 0,1).

Четвертый важный блок данных — проводившееся в анамнезе лечение. Более значимыми в этом блоке оказались: потребность в назначении антибактериальной терапии 0,12 баллов и встречалось у 242 (55%); потребность в назначении системных глюкокортикостероидов 0,11 баллов и отмечалось у 95 (21%); положительный эффект от бронхолитической терапии 0,11 баллов и отмечался у 138 (31%) детей.

Пятый блок входных параметров состоял: данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При анализе данных лабораторно-инструментальных методов обследования у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией нейросетью (экспертом) были выделены более значимые входные параметры: кожная чувствительность к бытовым аллергенам 0,16 баллов у 144 (33%) детей, к растительным аллергенам 0,13 баллов у 63 (12%) детей, к эпидермальным аллергенам 0,12 баллов у 68 (14%) детей. На рентгенограммах выявлялись следующие признаки: «усиление легочного рисунка с двух сторон» 0,14 балла у 303 (69%) детей; «усиление легочного рисунка в прикорневых отделах» 0,17 баллов у 185 (42%) детей; «груботяжистая деформация легочного рисунка с двух сторон» 0,14 баллов отмечалась у 60 (14%) детей; «деформация легочного рисунка с одной стороны» выявлена 0,11 баллов у 69 (16%) детей; «деформация корней с двух сторон» 0,12 баллов отмечалась у 51 (11%) детей; чаще выявлялась «повышенная пневматизация легочной ткани с двух сторон» 0,17 баллов и отмечалась у 237 (54%) детей.

При постановке задачи для обучения нейросетей мы исходили из того, что экспертная система должна выбирать один из предполагаемых классов (диагнозов) из заданного набора (7 классов) на основании 93 параметров пациента. Для эксперимента была создана экспертная система — семиклассовый классификатор, состоящий из 3 нейросетей-классификаторов (эксперт 1, эксперт 2, эксперт 3), который решает задачу и выдает в качестве ответа один диагноз из семи и имеет следующие параметры: число нейронов — 7; время отклика — 3 такта функционирования; нейросеть имеет характеристику 0,1; входные данные — 93 параметра пациента; ответ — один из предполагаемых диагнозов из заданного набора

Таблица 1 (7 диагнозов). При работе экспертной системы в тестировании каждого примера принимали участие три эксперта одного семиклассового классификатора, которые в результате голосования выдавали одно решение.

Интерпретация результатов проводилась с помощью нейросети где в качестве ответа, определялся номер выходного нейрона, который выдавал наибольший сигнал и для каждого диагноза устанавливался

вес, величина которого складывалась из сигналов нейронов всех сетей, причем именно тех нейронах, которые были ответственны за данный класс (диагноз). В итоге мы получали 7 чисел, показывающих суммарный вес каждого диагноза. Диагноз, набравший наибольший вес и выданный всеми 3 экспертами консилиума, на основании ответов нейронов, считался окончательным ответом системы.

В результате интерпретации ответов нейросетевого консилиума были получены следующие результаты.

Общее количество ошибок, допущенных нейросетью (экспертом) 1 равно 20; нейросетью (экспертом) 2 равно 28; нейросетью (экспертом) 3 равно 21 (табл. 1).

Большинство примеров, на которых нейросеть делала ошибки, были одни и те же для всех экспертов. В этом случае, результат работы эксперта интерпретировался после решения консилиума. Общее количество ошибок допущенных нейросетевым консилиумом равно 18.

Тестирование созданной экспертной системы показало достаточно высокую прогностическую способность (92%) на примерах, не входящих в обучающую выборку. Наиболее точно нейросистема диагностирует бронхиальную астму легкую, бронхиальную астму средне-тяжелую, бронхиальную астму тяжелую, хронический бронхит распространенный, хронический бронхит локальный, муковисцидоз.

При анализе ошибки, по данным проведенного тестирования, для нейросетевой системы представлял определенные трудности дифференциальный диагноз между острым бронхитом и бронхиальной астмой, хроническим бронхитом на фоне врожденной патологии.

Таким образом, с помощью искусственных нейронных сетей может проводиться дифференциальная диагностика контрольной выборки и выявляться наиболее значимые диагностические параметры и факторы риска.

Полученные данные подтверждают высокую значимость подробного анамнеза и течения заболевания, по сравнению с данными лабораторных и инструментальных методов исследования.

Созданная экспертная система может быть использована для оптимизации дифференциальной диагностики рецидивирующего бронхита (J 40.0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 28 с.
2. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии со-

- единительной ткани // Педиатрия. — 1999. — №1. — С. 49-52.
3. Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. — Новосибирск: Наука, 1996. — 276 с.
4. Меццержакова В.В., Титова Е.Л. Течение и исходы рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Педиатрия. — 1994. — №3. — С.7-9.

5. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит у детей?» // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М. — Ростов-на-Дону, 2003. — С. 61-65.
6. Atamanchuk Z.M., Petrov A.A. Some problems of building and learning of neural networks while creating user's expert system // The RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, Rostov-on-Don, Russia, October 7-10, 1992. — Rostov/Don, 1992. — V.2. — P.1133-1135.
7. Asada N., Doi K., MacMahon H., et al. Potential usefulness of an artificial neural networks for differential diagnosis of interstitial lung diseases: pilot study // Radiology. — 1990. — V. 177, N.3. — P. 857-860.

8. Doig G.S., Inman K.J., Sibbald W.J., et al. Modeling mortality in the intensive care unit: comparing the performance of a back-propagation, associative-learning neural network with multivariate logistic regression // Proc. Annu. Symp. Comput. Appl. Med. Care; Canada, 1993. — P. 361-365.
9. Moseholm L., Taudorf E., Frosig A. Pulmonary function changes in asthmatics associated with low-level SO₂ and NO₂ air pollution, weather, and medicine intake. An 8-month prospective study analyzed by neural networks // Allergy. — 1993. — V.48, N.5. — P. 334-344.
10. Rozenbojm J., Palladino E., Azevedo A.C. An expert clinical diagnosis system for the support of the primary consultation // Salud. Publica Mex. — 1993. — V. 35, N.3. — P.321-325.

Информация об авторах: Алексеева Ольга Валерьевна — ассистент, e-mail: alekseevaolga_74@mail.ru; Ильенкова Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, 660077, г. Красноярск, а/я 9877, e-mail: ilenkova1@mail.ru; Россиев Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 660022, г. Красноярск, ул.Партизана Железняк, 1, тел. (391) 2925378, e-mail: rossiev@mail.ru; Соловьева Нина Александровна — аспирант, e-mail: solovyeva_nina@mail.ru.

© ЯКОВЛЕВ В.М., ФЕТИСОВА Е.С. — 2013
УДК 616.12-008.313.127-073.97

ВИЗУАЛЬНО-БИОФИЗИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДСЕРДНОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ АССОЦИИРОВАННОЙ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Виктор Максимович Яковлев¹, Елена Сергеевна Фетисова²

(¹Ставропольская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.Н. Муравьева;

²Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — д.м.н., проф. Г.Я. Хайт)

Резюме. С помощью электрокардиографической системы разработана методология дифференцированной визуально-биофизической топической диагностики влияния предсердной экстрасистолии в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом на электрофизиологические характеристики электродинамического поля сердца. Установлено, что ранняя предсердная экстрасистола с коротким интервалом сцепления формирует aberrацию комплекса QRS, укорачивает диастолу, что ведет к формированию локальной ишемии, увеличивает aberrантность проведения по левой и правой ножкам пучка Гиса. Данные механизмы лежат в основе возникновения электромеханической внутри- и межжелудочковой диссинхронии.

Ключевые слова: предсердная экстрасистолия, компьютерная ЭКГ система, топическая диагностика.

VISUAL AND BIO-PHYSICAL DIAGNOSTICS OF ATRIAL EXTRASYSTOLE ASSOCIATED WITH POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS

V.M. Yakovlev¹, E.S. Fetisova²

(¹ Stavropol State Medical Academy, ² Stavropol Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center)

Summary. With the help of electrocardiographic system the methodology of differential visual and bio-physical topical diagnostics of atrial extrasystole together with post-infarction cardiosclerosis on electrophysiological characteristics of electrodynamic heart field has been developed. It was defined that early atrial extrasystole with short interval of cohesion forms the aberration of QRS, shortens diastole which leads to formation of local ischemia, enlarges aberration of conductivity of right and left legs of His's bundle. These mechanisms underline the origin of electromechanical intra- and intervenricular disynchronisation.

Key words: atrial extrasystole, computer EKG system, topical diagnostics.

Основное направление развития и идеологии современной кардиологии определил Европейский конгресс кардиологов (Мюнхен, 2008): «Внедрение новых технологий: визуальные методы диагностики заболеваний сердца» в кардиологической практике. За последние несколько лет XXI века визуальные методы диагностики стали ключевыми в клинической физиологии. С помощью современных технологий можно визуализировать структурно-функциональные и пространственно-временные параметры сердечно-сосудистой системы в трех и даже четырех измерениях. К настоящему времени электрофизиологическая визуализация aberrантности электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца при постинфарктном кардиосклерозе, ассоциированном с предсердной экстрасистолией, остается не изученной. Известно, что предсердная и узловая экстрасистолия с коротким интервалом сцепления является триггером aberrации желудочкового комплекса QRS. Степень выраженности aberrантности проведе-

ния при предсердной экстрасистолии обусловлена патологией миокарда и проводящей системы сердца [1, 2, 4]. При постинфарктном кардиосклерозе в сочетании с предсердной экстрасистолией электрогенетическим субстратом очага преждевременного возбуждения в предсердии и связанное с ним формирование aberrантности проведения образно-графически визуализируется с помощью электрокардиографической системы с минимальными или максимальными проявлениями, при диагностике которых определяющим критерием является предшествующий короткий сердечный цикл и интервал сцепления экстрасистолии [3, 6]. Эта электрогенетическая парадигма подтверждена приведенными ниже собственными наблюдениями.

Цель исследования: с помощью электрокардиографической системы изучить электрофизиологические механизмы aberrации желудочкового комплекса при предсердной экстрасистолии ассоциированной с постинфарктным кардиосклерозом.

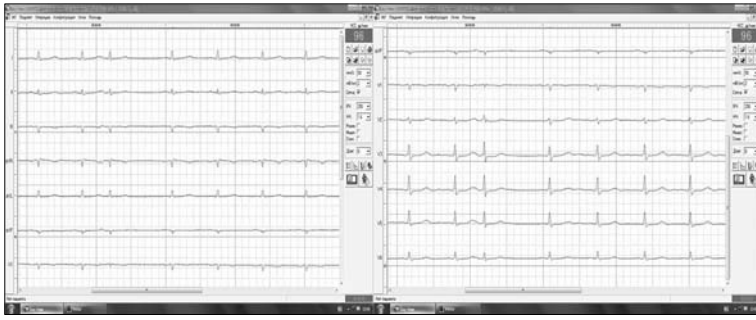


Рис. 1. А, Б. ЭКГ 6-ной Ш., 72 лет. Д-з: ИБС аритмический вариант — частая предсердная экстрасистолия, пароксизмальная форма мерцания предсердий.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование включены 15 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с предсердной экстрасистолией, из них 9 мужчин и 6 женщин, средний возраст пациентов составил 44±8 лет. Всем пациентам была проведена эхокардиография. Основой рандомизации пациентов по группам явилась максимальная однородность по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям. Всем пациентам проводились лабораторные исследования согласно рекомендациям ВНОК [5]. Для решения дифференцированной оценки параметров предсердной экстрасистолии использовалась электрокардиографическая компьютерная система, включающая ЭКГ-12 отведений, ортогональную ЭКГ, ВКГ по МакФи-Парунгао и дипольную электрокардиографию — ДЭКАРТО.

Статистическая обработка результатов исследования. Для оценки пространственно-временных характеристик ВКГ по Мак Фи-Парунгао и ДЭКАРТО использовался качественный критерий χ^2 -квадрат, с поправкой на непрерывность, различия считали статистически значимыми при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включена предсердная экстрасистолия с коротким интервалом сцепления, ассоциированная с постинфарктным кардиосклерозом, являющихся электрогенным субстратом возникновения экстрасистолии и трансформации в пароксизмальные состояния — суправентрикулярные тахикардии и тахиаритмии [2, 3]. Ниже приведены собственные наблюдения суправентрикулярной экстрасистолии, возникшей при различной локализации постинфарктного кардиосклероза.

На ЭКГ-12 отведений (рис. 1 А, Б): синусовый ритм прерывается единичными предсердными экстрасистолами с узким комплексом QRS, интервал сцепления = 0,40 мс. Блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Очаговые изменения в заднебазальных отделах левого желудочка (давность перенесенного инфаркта миокарда не установлена).

Ортогональная ЭКГ по МакФи-Парунгао синусового кардиоцикла (рис. 1 В): в отведении Y комплекс QRS = 0,11 с, деформирован, низкоамплитудный, зубец S уширен, зазубрен, что свидетельствует о наличии очаговых изменений в миокарде заднебазальных отделов левого желудочка.

ВКГ по МакФи-Парунгао синусового кардиоцикла (рис. 1 В): площадь петель QRS во фронтальной и правой сагиттальной пло-

скостях резко уменьшена, деформирована. Максимальный вектор и п. QRS смещены в IV квадрант системы ординат, дополнительный полюс в виде «ушка» сформирован центробежным коленом петли QRS, что является достоверным признаком частичной блокады правой ножки пучка Гиса.

Суммарная дэкартограмма синусового кардиоцикла (рис. 1 Г): на картах прихода, ухода и длительности активации визуальное электрофизиологические признаки блокады правой ножки пучка Гиса, передневерхней и перегородочной ветвей левой ножки пучка Гиса. Асинхронное формирование и дефект площадей изохрон на картах прихода, ухода и длительности активации связан с очаговыми

изменениями в миокарде заднебазальных отделов левого желудочка и блокадами передневерхней и перегородочной ветви левой ножки пучка Гиса и частичной блокадой правой ножки пучка Гиса.

Суправентрикулярная экстрасистолия значительно увеличила интактную площадь (без возбуждения) в заднебазальных отделах левого желудочка ($\chi^2=7,81$, при $p < 0,05$), обусловленную очаговой ишемией миокарда левого желудочка (рис. 1 Д, Е). Известно, что около 90% коронарного кровотока приходится на диастолу, причем максимум — на её начало (протодиастолу), когда миокард находится в состоянии релаксации. Ранняя предсердная экстрасистола за счет внеочередной волны возбуждения прерывает расслабление сердечной мышцы, что ведет к формированию локальной ишемии, в данном случае вокруг постинфарктного рубца. Наряду с этим, предсердная экстрасистола увеличивает аберрантность проведения по передневерхнему разветвлению и перегородочной ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса не верифицируются, что связано с феноменом разрыва, суть которого связана со сверхнормальной проводимостью в правой ножке пучка Гиса, т.е. восстановлением проведения в ней. При определенных условиях ранняя предсердная экстрасистола может быть заблокирована, а более ранняя (сверхранняя) может свободно проводиться без задержки на желудочки, т.е. не возникает

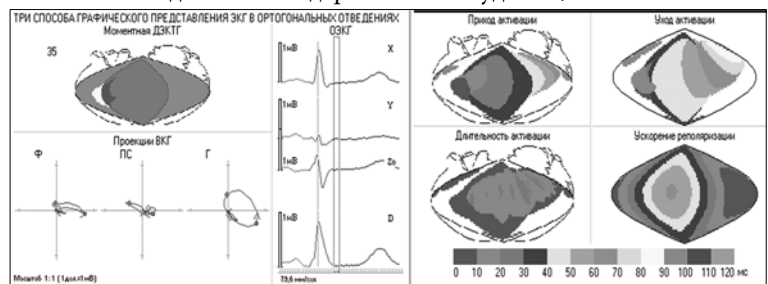


Рис. 1. В, Г, В) Ортогональная ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао, Г) Суммарная дэкартограмма синусового кардиоцикла 6-ной Ш., 72 лет. Д-з: ИБС аритмический вариант — частая наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная форма мерцания предсердий.

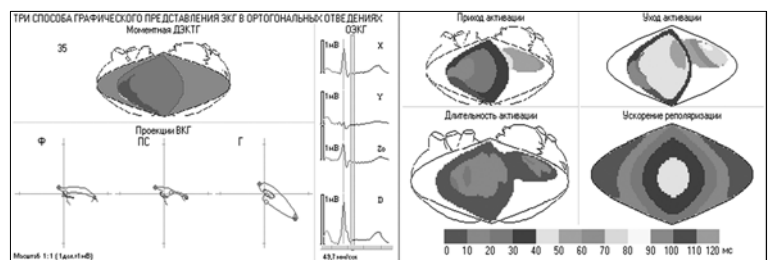


Рис. 1. Д, Е, Д) Ортогональная ЭКГ и ВКГ по МакФи-Парунгао экстрасистолического кардиоцикла и Е) суммарная ДЭКАРТО экстрасистолического кардиоцикла 6-ной Ш., 72 лет. Д-з: ИБС аритмический вариант — частая предсердная экстрасистолия, пароксизмальная форма мерцания предсердий.

аберрантности проведения. Такое электрофизиологическое состояние может быть связано с проксимальным запаздыванием или «феноменом разрыва». Это наблюдается реже, чем формирование аберрантности проведения, и связано с фазой сверхнормальной проводимости. Явление сверхнормальной проводимости объясняет некоторые случаи неожиданной проводимости, возможно, как результат транзитной гиперполяризации, возникшей в проводящей системе или аномальном пути проведения.

Таким образом, предсердная экстрасистола с коротким интервалом сцепления, существенно изменила электродинамику биоэлектрического поля сердца,

сформировала функциональную блокаду передневерхней и перегородочной ветви левой ножки пучка Гиса, кратковременный эпизод ишемии миокарда левого желудочка в зоне редуцированного коронарного кровотока и постинфарктного кардиосклероза. Компьютерная электрокардиографическая система является современным и перспективным комплексом визуально-биофизической диагностики, которая значимо расширяет возможности оценки основных механизмов нарушения электродинамического процесса биоэлектрического поля сердца и связанных с ними электрофизиологической диссинхронии и дисфункции левого желудочка при предсердной экстрасистолии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоффман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 1962. — 390 с.
2. Де Луна А.Б. Руководство по клинической электрокардиографии. — М.: Медицина, 1993. — 704 с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — С-Пб.: Фолиант, 1998. — 637 с.
4. Мандела В.Дж. Аритмии сердца. В 3-х томах. Том 2: пер.

с англ. — М.: Медицина, 1996. — 480 с.

5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7(6) Прил. 4. — С. 1-42.

6. Янушкевичус З.И., Бредикис Ю.Ю., Лукошявичюте А.Й., Забела П.В. Нарушения ритма и проводимости сердца. — М.: Медицина, 1984. — 287 с.

Информация об авторах: Яковлев Виктор Максимович — заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный кардиолог России, профессор кафедры, заместитель главного врача по науке, д.м.н., 355017, г. Ставрополь, ул. Ленина, 304, тел. (8652) 356149, e-mail: klinphisfpo@stgma.ru; **Фетисова Елена Сергеевна** — врач функциональной диагностики, тел. (8652) 722728, e-mail: fetisova.elena@mail.ru

© МИХАЙЛОВ И.Н., ПУСЕВА М.Э. — 2013
УДК: 616.37—002.+612.12

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОНТЕДЖИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

Иван Николаевич Михайлов¹, Марина Эдуардовна Пусева^{1,2}

(¹Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В основу исследования положен анализ лечения методом чрескостного остеосинтеза 30 пациентов (в период 2002-2010 гг.) с повреждениями Монтеджи. Основная цель работы — показать возможности чрескостного остеосинтеза, как малоинвазивного метода, с помощью которого закрытым способом восстанавливаются анатомические структуры поврежденного сегмента. При оценке эффективности лечения, кроме результатов клинического и рентгенологического обследования пациента, учитывалась функциональная активность поврежденной верхней конечности. Акцент сделан на типичные ошибки, допускаемые в лечении этих пациентов. Изучение исходов лечения показало, что *обычная степень социальной интеграции* через 6 месяцев имела место у 13 пациентов (86,6 %), 2 пациента (13,4 %) участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями. Через год все пациенты считали себя социально интегрированными.

Ключевые слова: повреждения Монтеджи, чрескостный остеосинтез

REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LESION MONTEGGIA BY THE METHOD OF TRANSCUTANEOUS OSTEOSYNTHESIS

I.N. Mikhailov, M.E. Puseva
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, Irkutsk, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies)

Summary: The subject of the research was the method of the treatment with transcutaneous osteosynthesis of 30 patients with lesions of Monteggia during the period 2002 — 2010. The main purpose of the work was to show the opportunities of transcutaneous osteosynthesis as less invasive method, with the help of which anatomical structures of damaged segment could be restored.

Key words: lesions of Monteggia, transcutaneous osteosynthesis.

В последнее время увеличивается количество высокоэнергетических повреждений в результате дорожно-транспортных и других катастроф, сопровождающихся тяжелыми сочетанными и политравмами, в том числе, переломо-вывихами костей предплечья.

По данным литературы, переломо-вывихи костей предплечья составляют примерно 1-2 % среди всех по-

вреждений предплечья [3]. Несмотря на относительную редкость этих повреждений (1-2%), проблема лечения до настоящего времени остается актуальной, так как неудовлетворительные результаты лечения составляют 95% [4].

К неблагоприятным последствиям переломо-вывихов костей предплечья относятся: замедленное сраще-

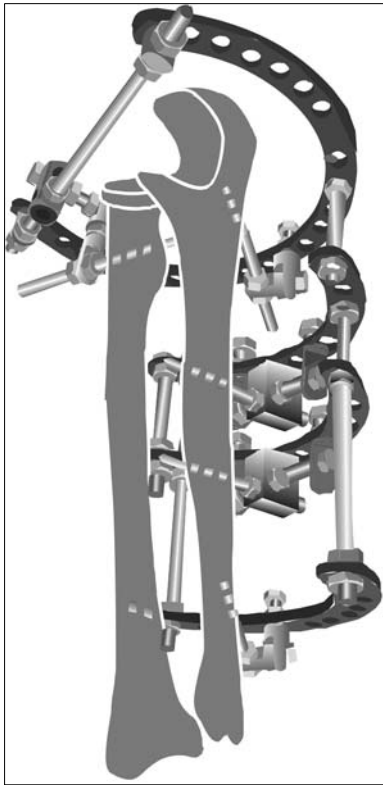


Рис. 1. Модель аппарата внешней фиксации по предлагаемой технологии.

ние в неправильном положении и псевдоартроз диафиза локтевой кости; застарелый вывих головки лучевой и локтевой кости; синостозы между локтевой и лучевой костями [4].

Основными причинами неблагоприятных исходов лечения являются: вид травмы [4], включающий переломы обеих костей предплечья, смежных суставов и сочленений, повреждение мягких тканей, сосудов и нервов; диагностические ошибки (16-33%) [4], неквалифицированные кадры; необоснованная тактика лечения; упрощенно-стандартный подход к восстановительному лечению.

К диагностическим ошибкам относятся: выполнение рентгенологического исследования поврежденного предплечья на малых размерах рентгенологической пленки без захвата смежных суставов, вследствие чего вывих головки лучевой кости не диагностируется.

Сложная анатомо-функциональная взаимосвязь локтевой и лучевой костей требует идеального сопоставления костных отломков, поэтому любые неустраненные виды смещений ограничивают ротацию лучевой кости вокруг локтевой. К ограничению ротации приводят не только поврежденные костные структуры, но и нарушение структуры и функции мягкотканых образований: межкостной мембраны, мышц-ротаторов предплечья, сосудов, нервов, покровных тканей.

Из экспериментального исследования известно, что фиксация неповрежденного предплечья в любом положении более трех недель приводит к рубцовому изменению межкостной мембраны [1]. Поэтому целесообразно выполнять остеосинтез, обеспечивающий хотя бы минимальную амплитуду ротационных движений в раннем послеоперационном периоде в течение всего периода лечения [2].

Анализ методов лечения перелома-вывиха Монтеджи показал, что все известные технологии исключают ротационные движения предплечья на протяжении всего этапа фиксации костных отломков локтевой кости. Это приводит к стойким контрактурам в проксимальном, дистальном лучелоктевом сочленениях, локтевом и кистевом суставах.

Цель работы: изучить отдаленные функциональные результаты лечения повреждений Монтеджи предложенным хирургическим способом.

Материалы и методы

Разработанный в нашем центре метод чрескостного остеосинтеза перелома-вывихов костей предплечья типа Монтеджи включает два изолированных друг от друга способа управления костными структурами с помощью репозиционных узлов аппарата внешней фиксации: 1) репозицию и фиксацию отломков локтевой

кости с восстановлением ее первоначальной длины и 2) вправление, фиксацию головки лучевой кости.

С помощью предложенного оригинального репозиционного узла можно вправить головку лучевой кости при всех возможных смещениях. Использование консольных чрескостных элементов (стержней-шурупов), обеспечивает жесткую фиксацию отломков локтевой кости и удерживает головку лучевой кости в анатомически правильном положении (рис. 1).

Раздельная фиксация локтевой и лучевой кости, позволяет в ранний срок демонтировать систему с лучевой кости без потери жесткости фиксации локтевой кости, обеспечивая ротационные движения предплечья на этапе фиксации локтевой кости.

За период 2002-2010 г. в клинике ФГБУ НЦРВХ СО РАМН нами прооперировано 30 пациентов с повреждением Монтеджи

Критерии включения:

- пациенты с повреждением Монтеджи, без грубой сопутствующей соматической патологии;
- сроки после травмы до 1 года;
- пациенты работоспособного возраста 18-50 лет.

Критерии исключения:

- открытые переломы локтевой кости;
- сроки заболевания более 1 года;
- возраст пациентов до 18 лет и старше 50 лет;
- отказ пациента от предлагаемого метода лечения.

Особенностью возрастной структуры изученного контингента пациентов являлось преобладание лиц работоспособного возраста: до 30 лет — 9 (32,3%); 30-50 лет — 21 (64,5%) человек, средний возраст — $35,9 \pm 11,8$ лет. Мужчин было 20 (66,7%), женщин — 10 (33,3%).

По нозологической патологии больные распределялись, как это представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по виду переломов локтевой кости согласно классификации AO/ASIF

Вид перелома	Количество пациентов	
	абс.	%
22-A1.3	22	73,3
22-B1.3	8	26,6
Итого	30	100

Пациенты были распределены на 2 группы.

Группа клинического сравнения (ГКС) — 15 пациентам проведено оперативное лечение методом чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спице-стержневой компоновки, закрытое вправление вывиха головки лучевой кости.

Основная группа (ОГ) — 15 пациентам применена разработанная нами технология чрескостного остеосинтеза предплечья, закрытое вправление вывиха головки лучевой кости.

Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ глава 2 ст.21; Хельсинской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине», пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Статистическая обработка данных проведена в программе Satistica 8.0. Statsoft. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследовали амплитуду движений в локтевом суставе и амплитуду ротационных движений в раннем послеоперационном периоде, на этапе фиксации локтевой кости и после демонтажа аппарата внешней фиксации.

В **группе клинического сравнения** — срок фиксации в среднем составил 95 дней.

Амплитуда движений в локтевом суставе в раннем

Таблица 2

Уровни значимости критерия Манна-Уитни U

Группы сравнения	Параметры	N	P
ГКС X ОГ	Кровопотеря (мл)	15	0,7290
	Иммобилизация суставов	15	1,0000
	Амплитуда движений в локтевом суставе первые сутки после операции (°)	15	0,0531
	Ротация на этапе фиксации (°)	15	0,0000*
	Амплитуда движений в локтевом суставе первые сутки после демонтажа АВФ (°)	15	0,0024*
	Ротация после демонтажа АВФ (°)	15	0,0002*
	Амплитуда движений в локтевом суставе первые сутки после демонтаже АВФ (°)	15	0,0017*
	Срок фиксации (дни)	15	0,2145

Примечание: P — уровень значимости; * — $P < 0,05$.

послеоперационном периоде в среднем составила 100° (90-105), ротационные движения отсутствовали.

На этапе фиксации амплитуда движений в локтевом суставе составила, в среднем 102,5° (100-110). Ротационные движения отсутствовали.

После демонтажа аппарата внешней фиксации амплитуда движений в локтевом суставе — в среднем 125° (112,5-135). Амплитуда ротационных движений в среднем 10° (10-15).

Осложнения. Воспаление мягких тканей в области проведения спиц возникло в 6 случаях (40 %); необходимость в замене чрескостных элементов — в одном случае (6,6 %). Воспаление купировано консервативным методом (перевязки, физиотерапия), что привело к удлинению сроков фиксации в среднем на 5-е суток.

В **основной группе** — срок фиксации в среднем составили 78 (74-105) дней.

Амплитуда движений в локтевом суставе в раннем послеоперационном периоде в среднем составила 105° (95-110), ротационные движения отсутствовали.

На этапе фиксации локтевой кости амплитуда движений в локтевом суставе составила, в среднем 125° (117,5-127,5), амплитуда ротационных движений в среднем 40° (37,5-50).

После демонтажа аппарата внешней фиксации амплитуда движений в локтевом суставе составила, в среднем 140° (130-140), амплитуда ротационных движений в среднем 100° (100-105).

Осложнения. Воспаление мягких тканей в области введения стержня-шпунга возникло в одном случае; необходимости в замене чрескостных элементов не было, воспаление купировано консервативно (перевязки, физиотерапия). На сроки лечения и реабилитации эти осложнения не повлияли (табл. 2).

Сравнительные данные по двум группам приведены в таблице 3.

Сравнительный анализ выявил межгрупповые различия по ряду признаков. Статистически значимых отличий в значениях исследуемых параметров между выборками по возрасту не обнаружено ($p > 0,05$). Статистически значимых половых отличий в значе-

ниях исследуемых параметров между выборками по возрасту не обнаружено ($p > 0,05$). Исключение составляет признак «Ротация на этапе фиксации (°)», который значимо выше у мужчин ($p < 0,05$).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью Вопросника DASH на сроках 6 и 12 месяцев. Оценка по шкале DASH

Сроки реабилитации в **основной группе** составили от 1,5 до 2 месяцев, что обусловлено началом разработки движений в суставах в раннем послеоперационном периоде. 9 пациентов (60 %), чья трудовая деятельность была не связана с физической нагрузкой (администратор, офис-менеджер, вахтер и т.п.), приступили к труду на этапах фиксации в аппарате внешней фиксации.

Обычная степень социальной интеграции через 6 месяцев имела место у 13 пациентов (86,6 %), 2 пациента (13,4 %) участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями. Через год все пациенты считали себя социально интегрированными.

После остеосинтеза локтевой кости при свежих переломах к концу периода фиксации функция конечности, практически, соответствовала функциональной норме.

После остеосинтеза локтевой кости при застарелых повреждениях, к концу периода фиксации, функция конечности практически соответствовала функциональной норме.

Обычная степень социальной интеграции в **группе клинического сравнения** через 6 месяцев имела место у 9 (60%) пациентов, участвовали в общественной жизни с небольшими ограничениями — 6 (40%), 5 пациентов (41,7%), чья трудовая деятельность была не связана с физической нагрузкой (бухгалтер, секретарь, менеджер) приступили к труду на этапах фиксации в аппарат внешней фиксации. Через 1 год 12 (80%) пациентов вернулись к обычному образу жизни.

Кроме исследования качества жизни по опросным листам, отдаленные результаты лечения нами были оценены по системе Любошица-Матисса—Шварцберга. При сумме баллов 85-100 результат оценивался как отличный, при сумме баллов 70-84 — хороший, 55-69 баллов — удовлетворительный, меньше 55 баллов — неудовлетворительный.

В **основной группе** у 93,3% (14 пациентов) индекс определялся в диапазоне 3,5-4,3 (в среднем 3,87), что

Амплитуда движений

Группа	Крово-потеря	Амплитуда движений (°)					
		Локтевой сустав			Ротация предплечья		
		10 суток после операции	Этап фиксации 4 недели	Через 6 мес после демонтажа АВФ	10 суток после операции	Этап фиксации 4 недели	Через 6 мес. после демонтажа АВФ
ГКС n-15	0	100±12,921 (90-105)	102,5±12,63 (100-110) [ОГ]	125±16,25 (112,5-135) [ОГ]	0	0 [ОГ]	10±3,98 (10-15) [ОГ]
ОГ n-15	0	105±12,99 (95-110)	125±11,48 (117,5-127,5) [ГКС]	140±4,92 (130-140) [ГКС]	0	40±14,79 (37,5-50) [ГКС]	100±11,28 (100-105) [ГКС]

Примечание: в квадратных скобках указана группа, с которыми данный признак имеет значимые отличия $p \leq 0,05$.

соответствует хорошему результату лечения; у 6,7% (1 пациента) результат был признан удовлетворительным (индекс 3,0).

В группе клинического сравнения у 73,3% (11) пациентов индекс определялся в диапазоне 3,5-4,2 (в средн. 3,7), что соответствует хорошему результату лечения; у 26,7% (4 пациента) результат был признан удовлетворительным (индексы 3,0-3,2). Неудовлетворительных функциональных результатов не было.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ лечения повреждений Монтеджи предложенным способом с помощью оригинального аппарата внеш-

ней фиксации и известных технологий показал хорошие функциональные результаты у большинства пациентов.

Применение данного аппарата внешней фиксации позволяет сохранить достаточную жесткость фиксации отломков локтевой кости на протяжении всего периода лечения и способствует проведению ранней разработки движений в смежных суставах и сочленениях.

Сокращение сроков нетрудоспособности и инвалидности дает основание рекомендовать предложенный способ для широкого применения в практике лечебных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячев А.Н., Фоминых А.А., Игнатъев А.Г. Ротационная контрактура у больных с переломами костей предплечья // Генеральная ортопедия. — 2001. — №2. — С. 97-98.

2. Иванников С., Оганесян О., Шестерня Н. Наружный чрескостный остеосинтез при переломах предплечья. — М., 2003. — 140 с.

3. Коломытцев В.Д. Переломовывихи предплечья и особенности их лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1976. — 24 с.

4. Павлов Д.В. Ортопедо-хирургическая реабилитация больных с переломовывихами типа Монтеджи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2000. — 24 с.

5. Хмызов С.А., Тихоненко А.А. Анализ ошибок и ос-

ложнений при использовании аппаратов внешней фиксации для коррекции деформаций костей предплечья // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2002. — № 4. — С. 33-37.

6. Швед С.И. Чрескостный остеосинтез при закрытых переломах длинных трубчатых костей // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: матер. Всеросс. науч. — практ. конф. — Курган, 2006. — С. 439.

7. Bongiovani J.C. High energy fracture: one step bone reconstruction // 12-th Meeting of ASAMI: Program & Abstracts. — Kyoto, 2006. — P. 101.

8. Clare D.J., Corley F.G., Wirth M.A. Ipsilateral combination Monteggia and Galeazzi injuries in an adult patient: a case report // J. Orthop. Trauma. — 2002. — Vol. 16 (2). — P. 130-134.

Информация об авторах: Михайлов Иван Николаевич — к.м.н., научный сотрудник, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290357, e-mail: scrrs.irk@gmail.com; Пусева Марина Эдуардовна — к.м.н., доцент, заведующая отделением, доцент кафедры.

© МАЛОВА И.О., СИДОРОВА И.А., ШЕЛОМЕНЦЕВА Н.Н. — 2013
УДК 616.983:618.1/2-08

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Ирина Олеговна Малова¹, Ирина Александровна Сидорова¹, Наталья Николаевна Шеломенцева²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. И.О. Малова;

²Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, главный врач — к.м.н. Н.А. Долженицина)

Резюме. В статье обсуждается лечение урогенитального хламидиоза антибиотиками разных групп — джозамицином и доксициклином, а также доксициклином в сочетании с индуктором интерферона — циклофероном. Проведен сравнительный анализ уровня γ -интерферона в сыворотке крови и процентного содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, в общем пуле лимфоцитов, в процессе лечения. Оба антибиотика оказались высоко эффективными в лечении хламидийной инфекции, но сравнительный анализ показал, что под влиянием джозамицина повышается активность Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -интерферон, что способствует увеличению этого цитокина в сыворотке крови, в результате этого уменьшается риск развития персистенции *C. trachomatis*.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, γ -интерферон, джозамицин, доксициклина моногидрат, циклоферон.

UROGENITAL CHLAMYDIOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: A RATIONAL APPROACH TO THE TREATMENT

I.O. Malova, I.A.¹ Sidorova¹, N.N. Shelomentseva²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Dermatovenerological Dispensary)

Summary. The paper deals with the treatment of urogenital chlamydiosis with different groups of antibiotics — jozamycin and doxycycline, as well as doxycycline combined with interferon inductor, cycloferon. The comparative analysis of γ -interferon level in the blood serum and the percentage of T-lymphocytes producing γ -interferon in the general lymphocyte pool has been conducted during the treatment. Both antibiotics proved to be highly effective in the treatment of clamidial infection, but the comparative analysis showed that under the influence of jozamycin the activity of T-lymphocytes producing γ -interferon increases, that contributes to the increase in this cytokine in the blood serum. This results in the decrease of risk of developing *C. trachomatis* persistence.

Key words: urogenital chlamydiosis, γ -interferon, jozamycin, doxycycline monohydrate, cycloferon.

Проблема урогенитального хламидиоза в настоящее время остается актуальной в связи с его широкой распространенностью, ростом заболеваемости в репро-

дуктивном возрасте, частой хронизацией инфекции [10]. Немаловажным является и возможность развития персистентной хламидийной инфекции. Ее причинами

могут быть: лечение препаратами, малоактивными в отношении хламидий, субтерапевтические дозы антибиотиков, а также низкие концентрации γ -интерферона (γ -ИФ) или его индукторов [13]. Известно, что высокие дозы γ -ИФ ингибируют рост хламидий. Низкие же, напротив, индуцируют развитие морфологически aberrантных форм включений [4]. В процессе развития воспаления γ -ИФ усиливает экспрессию фермента индоламин 2,3-диоксигеназы, что ведет к разрыву циклической молекулы триптофана, который необходим для размножения хламидий. Кроме того, γ -ИФ усиливает действие оксид азота образующей синтазы в макрофагах и эпителиальных клетках, что приводит к высвобождению азота и бактерицидному эффекту [7].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, основными группами антибиотиков, обладающими высокой активностью в отношении *S. trachomatis*, являются тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [6].

Препаратами выбора при хламидийной инфекции являются доксициклин и джозамицин.

Доксициклин — полусинтетический аналог тетрациклина с пролонгированным действием, быстро достигающий бактерицидной концентрации в крови в отношении *S. trachomatis*, сохраняющейся в течение 72 ч после завершения приема препарата; препарат активен также в отношении L-форм хламидий [9].

Доксициклин существует в 2 формах, в виде моногидрата и гидрохлорида. Преимущество доксициклина моногидрата заключается в том, что моногидрат обладает более высокой биодоступностью, обеспечивает нейтральную реакцию pH и практически не оказывает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов [11].

Другим препаратом выбора в лечении урогенитального хламидиоза является джозамицин [15]. Препарат хорошо проникает внутрь эпителиальных клеток, фагоцитирующих клеток — макрофагов, фибробластов, полиморфноядерных гранулоцитов и с ними транспортируется в очаг воспаления. Кроме того, он повышает активность Т-лимфоцитов [5], которые, в свою очередь, способны продуцировать γ -ИФ. В литературе имеются сведения о влиянии некоторых макролидов и, в частности, джозамицина, на выработку интерлейкинов и интерферонов моноцитами периферической крови человека [16, 17].

В течение многих лет отечественные практические врачи лечат хламидийную инфекцию этиотропными препаратами в комбинации с иммуномодулирующими средствами, считая, что при назначении последних эффективность лечения возрастает [2, 3, 14].

По мнению В.А. Аковбяна, одновременное назначение помимо антибиотиков других лекарственных препаратов (например, иммуномодуляторов и др.) не имеет достаточных оснований [1].

По мнению иммунологов, вмешательство в иммунную систему возможно только при наличии соответствующих показаний, а именно, при наличии признаков иммунодефицита. Отсюда следует, что назначение таких препаратов целесообразно только после проведенных дополнительных иммунологических исследований.

Целью нашего исследования стал сравнительный анализ уровня сывороточного γ -ИФ и доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ (Тл-ИФ), в общем пуле Т-лимфоцитов в динамике лечения урогенитального хламидиоза этиотропными препаратами, а также в комбинации с индуктором интерферона.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 90 женщин с урогенитальным хламидиозом. Диагноз был поставлен на основании клинических данных, подтвержденных методом ПЦР. Давность заболевания составила: до 2 месяцев — у 19 (21,1%) пациенток, от 2 до 6 месяцев — у

28 (31,1%), от 6 месяцев до 1 года — у 25 (27,8%), свыше 1 года — у 18 (20%).

Возраст пациенток варьировал от 18 до 46 лет, преобладала группа больных в возрасте 21-30 лет, средний возраст пациенток составил $26,1 \pm 7,8$ лет.

В зависимости от варианта терапии все женщины были разделены на 3 группы. Пациентки первой группы (Д) получали доксициклина моногидрат по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Больные второй группы (Д+Ц) вместе с доксициклина моногидратом в дозе 100 мг 2 раза в сутки 10 дней получали циклоферон по 2 мл внутримышечно, на курс 10 инъекций [12]. Пациентки третьей группы (Дж) получали джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Клинико-лабораторный контроль излеченности проводился через 4 недели после окончания лечения.

Для выявления других возбудителей УГИ использовали микроскопический, культуральный и молекулярно-биологический (ПЦР) методы.

В исследование не включались больные с трихомонадной и гонококковой инфекцией, а также беременные женщины.

Материалом для исследования уровня γ -ИФ в сыворотке крови и определения доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в общем пуле Т-лимфоцитов явилась цельная венозная кровь. Забор крови у больных проводили трижды: до лечения, после курса антибиотикотерапии, а также на контроле излеченности через 4 недели. Содержание γ -ИФ в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого γ -ИФ в сыворотке крови (Bender Med Systems GmbH, Австрия). Процентное содержание Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, от общего количества Т-лимфоцитов (CD3) определяли методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре Beckman coulter cytomics FC 500 с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i (Roche, Швейцария). Аналогичные исследования проведены у контрольной группы — у 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст $25,8 \pm 1,7$ лет).

В зависимости от исходного уровня γ -ИФ мы разделили каждую группу больных на 3 подгруппы: 1 подгруппа — выше нормальных значений, 2 — в пределах нормальных значений; 3 — ниже нормы.

Работа была утверждена этическим комитетом от 21.12.11, все пациентки предварительно были проинформированы относительно обследования, диагноза, лечения и подтвердили добровольным согласием.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 6.1. При статистическом анализе использовали критерий Манна-Уитни. Учитывая, что группы были небольшими, среднее значение и стандартное отклонение представлены только для лучшего понимания полученных результатов. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считали $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Хламидиоз в виде моноинфекции выявлен у 26 (28,9%) пациенток, у 64 (71,1%) больных хламидийная инфекция носила смешанный характер. Сочетание *S. trachomatis* с *U. urealyticum* встречалось у 42 (65,6%) человек, с *M. hominis* — у 26 (40,6%), с HPV — у 21 (32,8%), с грибами рода *Candida* — у 11 (17,2%). Бактериальный вагиноз выявлен у 16 (25,0%) женщин.

Жалобы предъявляли 66 (73,3%) пациенток, из них жалобы на выделения из влагалища были у 54 (81,8%), на зуд — у 22 (33,3%). У 15 (22,7%) больных отмечались боли внизу живота, у 4 (6,1%) болезненность при мочеиспускании, у 5 (10,6%) женщин — диспареуния.

Клиническая картина в 3 группах сравнения не имела различий. При осмотре признаки цервицита

Таблица 1

Уровень γ -ИФ и доля Тл-ИФ в общем пуле лимфоцитов в сыворотке крови у больных урогенитальным хламидиозом до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Общая группа больных (n=90)	1 группа (Д) (n=30)	2 группа (Д + Ц) (n=30)	3 группа (Дж) (n=30)
γ -ИФ (пг/мл)	2,67±0,47	2,75±0,89 p=0,792	2,81±0,89 p=0,631	2,73 ± 0,93 p=0,515	2,73±086 p=0,344
Тл-ИФ (%)	4,34±1,94	4,77±3,62 p=0,940	4,46±3,53 p=0,574	4,80±4,45 p=0,751	5,07±2,77 p=0,813

Примечание: сравнение проводилось с контрольной группой здоровых людей. При анализе использовали критерий Манна-Уитни.

констатированы у 86 (95,6%) пациенток. Характерным симптомом были выделения из цервикального канала: преимущественно слизистые — у 81 (90,0%), слизистогнойные — у 5 (5,6%). У 4 (4,4%) больных при отсутствии выделений из цервикального канала неоднократно выявлялись *S. trachomatis*, а также констатирован лейкоцитоз до 15-20 лейкоцитов в поле зрения в цервикальном канале на фоне эктопии шейки матки.

У 4 (4,4%) женщин выявлены симптомы уретрита: гиперемия, отечность губок уретры и слизистые выделения из нее.

У 6 (6,7%) пациенток в анамнезе частые циститы, у 10 (11,1%) — диагностирован сальпингоофорит, у 4 (4,4%) — эндометрит, у 4 (4,4%) имелись кисты яичников, у 3 (3,3%) хронический пиелонефрит. Среди обследованных 9 (10,0%) женщин имели нерегулярный менструальный цикл, 8 (8,9%) — предъявляли жалобы на болезненные менструации, 7 (7,8%) — на обильные.

Проведен анализ уровня γ -ИФ и содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, в 3 группах больных в зависимости от варианта лечения. Исходные значения исследуемых параметров во всех группах были равноценны и не имели отличия от контрольной группы (табл. 1).

Реакция на инфекцию пациенток 1 подгруппы (29 больных — 32,2%) была хорошей: активность Т-лимфоцитов по выработке γ -ИФ повышалась, что подтверждалось и повышением уровня γ -ИФ в сыворотке крови. У пациенток 2 подгруппы (24 больных — 26,7%) ситуация была также удовлетворительной: ответ на внедрение возбудителя хламидийной инфекции со стороны Тл-ИФ был достаточно адекватным (показатели в пределах нормальных значений). У большинства пациенток (у 37-41,1%) значения уровня γ -ИФ и Тл-ИФ были низкими (3 подгруппа). Мы расценивали их как

Таблица 2

Уровень γ -ИФ и доля Тл-ИФ в процессе лечения доксициклина моногидратом

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
	(n=11)	(n=7)	(n=12)
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	3,79±0,48 p ₁ =0,0007	2,68±0,12 p ₁ =0,749	1,98±0,39 p ₁ =0,194
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	2,73±0,53 p ₂ =0,555	2,62±0,36 p ₂ =0,848	2,01±0,50 p ₂ =0,100
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	2,85±0,56 p ₃ =0,001	2,61±0,32 p ₃ =0,701	2,03±0,35 p ₃ =0,004
	(n=12)	(n=7)	(n=11)
Тл-ИФ (%) до лечения	8,03±2,43 p ₁ =0,0006	3,32±1,51 p ₁ =1,000	1,29±1,09 p ₁ =0,818
Тл-ИФ (%) после лечения	4,51±0,88 p ₂ =0,248	3,33±1,32 p ₂ =0,949	1,31±1,30 p ₂ =0,006
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	4,21±0,88 p ₃ =0,003	3,47±1,12 p ₃ =0,848	1,30±1,12 p ₃ =0,002

Примечания: p₁ — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения; p₂ — уровень статистической значимости при сравнении показателей после лечения и на контроле излеченности; p₃ — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с контролем излеченности.

проблемных, так как их ответ на внедрение *S. trachomatis* не был адекватным: основные исследуемые показатели были ниже нормы.

Анализ исследуемых показателей в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат, показал, что в подгруппе 2 оба показателя, близкие к нормальным, после лечения и на контроле излеченности практически не изменились. В подгруппе 1 исходные высокие значения обоих показателей после лечения снизились до нормальных и на этом же уровне оставались на контроле излеченности. В подгруппе 3 отмечена аналогичная тенденция: оба показателя, сниженные до лечения, оставались практически на одном уровне после лечения и на контроле излеченности (табл. 2).

Анализ изучаемых показателей в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат в комбинации с циклофероном, показал, что в подгруппе 2 после лечения и на контроле излеченности оба параметра достоверно не изменились, оставаясь на нормальном уровне. В подгруппе 1 констатировано незначительное повышение уровня γ -ИФ и доли Тл-ИФ после лечения и последующее снижение на контроле излеченности, но в сравнении с контрольной группой исследуемые показатели оставались высокими. В подгруппе 3 после лечения отмечено повышение γ -ИФ и доли Тл-ИФ после лечения и на контроле излеченности. Но обращает на себя внимание значительная разница в темпах увеличения этих параметров: при возрастании доли Т-лимфоцитов, вырабатывающих ИФ, в 1,96 раза после лечения и в 3,34 раза через 4 недели после окончания лечения, уровень γ -ИФ в сыворотке крови увеличился только в 1,3 раза после лечения и в 1,5 раза на контроле излеченности от значений этих показателей до лечения (табл. 3).

Таблица 3

Уровень γ -ИФ и доля Тл-ИФ в процессе лечения доксициклина моногидратом в комбинации с циклофероном

Показатели	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
	(n=10)	(n=8)	(n=12)
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	3,85±0,43 p ₁ =0,650	2,59±0,10 p ₁ =0,002	1,88±0,40 p ₁ =0,004
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	3,95±0,48 p ₂ =0,002	2,76±0,17 p ₂ =0,753	2,44±0,37 p ₂ =0,013
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	2,99±0,41 p ₃ =0,001	2,79±0,15 p ₃ =0,012	2,81±0,33 p ₃ =0,0001
	(n=11)	(n=9)	(n=10)
Тл-ИФ (%) до лечения	7,84±5,02 p ₁ =0,525	4,92±2,51 p ₁ =0,753	1,07±0,65 p ₁ =0,009
Тл-ИФ (%) после лечения	8,45±5,17 p ₂ =0,237	4,76±1,0 p ₂ =0,141	2,10±0,93 p ₂ =0,010
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	5,63±2,01 p ₃ =0,453	5,54±0,77 p ₃ =0,294	3,57±1,05 p ₃ =0,0002

Примечание: p₁ — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения; p₂ — уровень статистической значимости при сравнении показателей после лечения и на контроле излеченности; p₃ — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с контролем излеченности.

Показатели уровня γ -ИФ и доли Тл-ИФ в группе пациенток, получавших джозамицин, во всех трёх подгруппах после лечения повысились; во 2-й подгруппе — в 2,03, в 1-й — в 1,54, в 3-й — в 1,35 раза. На контроле излеченности через 4 недели оба показателя снизились до нормальных значений (табл. 4).

Анализ терапевтической эффективности различных вариантов лечения хламидийной урогенитальной инфекции показал, что клиническое и этиологическое выздоровление наступило у 30 (100%) пациенток, принимавших доксициклина моногидрат, у 29 (96,7%) — док-

Таблица 4

Уровень γ -ИФ и доля Тл-ИФ
в процессе лечения джозамицином

Показатели	Подгруппа 1 (n=8)	Подгруппа 2 (n=9)	Подгруппа 3 (n=13)
γ -ИФ (пг/мл) до лечения	4,00±0,31 $p_1=0,0008$	2,61±0,07 $p_1=0,0003$	2,02±0,32 $p_1=0,003$
γ -ИФ (пг/мл) после лечения	6,17±0,69 $p_2=0,0008$	5,30±0,54 $p_2=0,0004$	2,72±0,47 $p_2=0,158$
γ -ИФ (пг/мл) на контроле излеченности	3,06±0,70 $p_3=0,016$	3,03±0,49 $p_3=0,012$	2,73±0,37 $p_3=0,004$
	(n=16)	(n=8)	(n=6)
Тл-ИФ (%) до лечения	6,93±2,12 $p_1=0,0014$	3,9±0,99 $p_1=0,0008$	0,91±0,70 $p_1=0,004$
Тл-ИФ (%) после лечения	10,03±2,59 $p_2=0,0002$	9,67±2,04 $p_2=0,0008$	4,30±0,99 $p_2=0,631$
Тл-ИФ (%) на контроле излеченности	5,28±1,58 $p_3=0,001$	4,39±1,14 $p_3=0,401$	4,35±0,91 $p_3=0,004$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения и после лечения; p_2 — уровень статистической значимости при сравнении показателей после лечения и на контроле излеченности; p_3 — уровень статистической значимости при сравнении показателей до лечения с контролем излеченности.

сициклина моногидрат в комбинации с циклофероном, у 29 (96,7%) — джозамицин. У пациентки, принимавшей джозамицин, была констатирована реинфекция после незащищенного полового контакта. У пациентки, принимавшей доксициклина моногидрат с циклофероном, на контроле излеченности спустя 4 недели после окончания лечения при отсутствии клинических воспалительных симптомов из цервикального канала выявлена ДНК *S. trachomatis* и лейкоцитоз 15-20 клеток в поле зрения. При обследовании пациентки через 2 недели клиничко-лабораторная картина оставалась прежней. Необходимо отметить, что до лечения у больной была констатирована бессимптомная хламидийная инфекция цервикального канала при аналогичном лейкоцитозе. Уровень γ -ИФ в сыворотке крови был понижен до 1,34 мг/мл при сниженной до 0,98% доли Тл-ИФ в общем пуле Т-лимфоцитов. Через 2 дня после окончания лечения эти показатели незначительно (и недостоверно) повысились до 1,38 и 1,0% соответственно, оставаясь на практически одном уровне в начале 5-ой недели после лечения на контроле излеченности.

Сравнительный анализ результатов иммунологического исследования в наиболее проблемной группе пациенток — со сниженными исследуемыми параметрами до лечения — показал, что добавление к доксициклину моногидрату циклоферона в целом приводит к увеличению % содержания Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и повышению его уровня в сыворотке крови (рис. 1 и 2).

Однако этиологическая и клиническая эффективность обоих вариантов лечения оказалась практически одинакова (100% — при доксициклине моногидрате и 96,7% — при сочетании с циклофероном).

Сравнительный анализ эффективности лечения урогенитального хламидиоза доксициклином моногидратом и джозамицином показал практически одинаковые результаты: 100% — в группе пациенток, получавших доксициклина моногидрат, и 96,7% — в группе пациенток, получавших джозамицин. При анализе динамики исследуемых иммунологических параметров мы установили, что в отличие от доксициклина джозамицин способствует усилению секреторной активности Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и повышению уровня этого цитокина в сыворотке крови. В наиболее проблемной группе пациенток (со сниженным ответом Тл-ИФ на инфекцию) после окончания курса лечения доля Т-лимфоцитов, вырабатывающих интерферон, увеличилась в 4,73 раза, через 4 недели — в 4,78 раза. Уровень γ -ИФ соответственно увеличился в 1,35 раза (рис. 3 и 4).

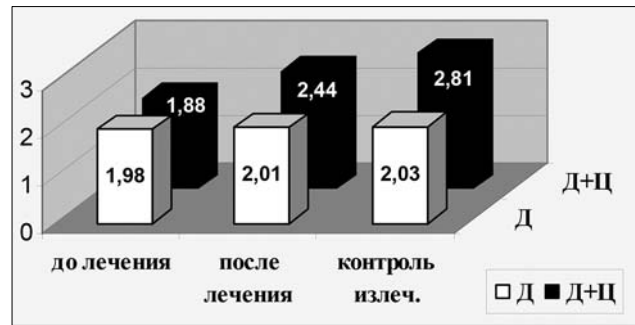


Рис. 1. Динамика уровня гамма-ИФ в процессе лечения доксициклином и доксициклином в комбинации с циклофероном, пг/мл.

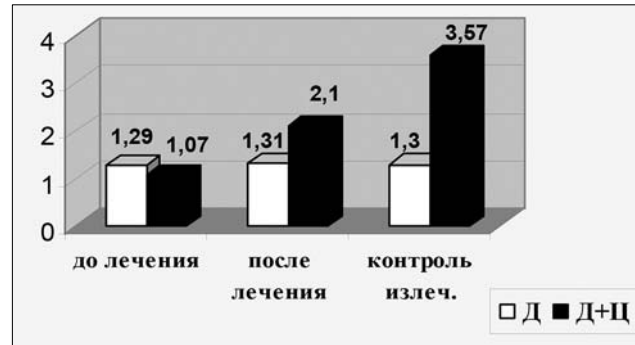


Рис. 2. Динамика % содержания Тл-ИФ в общем пуле Тл в процессе лечения доксициклином и доксициклином с циклофероном.

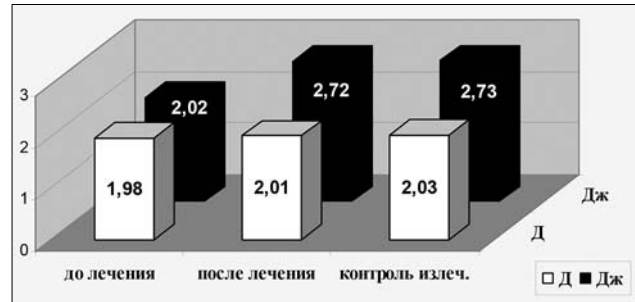


Рис. 3. Динамика уровня гамма-ИФ в процессе лечения доксициклином и джозамицином, пг/мл.

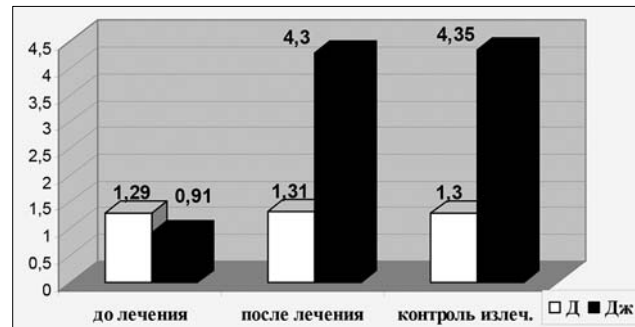


Рис. 4. Динамика % содержания Тл-ИФ в общем пуле Тл в процессе лечения доксициклином и джозамицином.

Таким образом, на наш взгляд, основным в лечении хламидийной инфекции является адекватная этиотропная, т.е. антибактериальная, терапия, а добавление к основному лечению препаратов, воздействующих на цитокиновое звено, не является оправданным. Кроме того, добавление этих препаратов значительно увеличивает длительность лечения и его стоимость.

Доксициклин и джозамицин одинаково эффективны при лечении урогенитального хламидиоза, однако под влиянием джозамицина увеличивается активность Т-лимфоцитов, вырабатывающих γ -ИФ, и, соответственно, повышается уровень этого цитокина в крови, что может препятствовать развитию персистентной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя. // Гинекология. — 2004. — Т.6. №2. — С.14-22.
2. Алленов С.Н., Иванов О.Л., Ломоносов К.М и др. Иммунологические аспекты применения полиоксидония в комплексной терапии осложненного урогенитального хламидиоза. // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2002 — №2. С.58-61.
3. Баринев А.Н., Плавинский С.Л. Использование модуляторов иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе. Математическое моделирование эпидемического процесса заболеваемости урогенитальным хламидиозом. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — №2. — С.96-100.
4. Глазкова Л.К. Практические аспекты персистентной хламидийной инфекции // Венеролог. 2005. — №2. — С. 4-12.
5. Гуревич Г.К. Современная терапия хламидиоза// Акушерство и гинекология. — 2002. — №4. — С. 18-19.
6. Клинические рекомендации. / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: Дээкс-Пресс, 2012. — 112 с.
7. Мавров Г.И., Чинов Г.П. Роль цитокинов в патогенезе хламидиоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии — 2004. — № 1. — С. 53-59.
8. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Пивень Д.В. Эффективность применения дигидрохлоркверцетина у лиц, занимающихся в группах здоровья // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — №6. — С.127-130.
9. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. — М.: Бином, 2006. — 208 с.
10. Молочков В.А., Кисина В.И., Ширинова Е.В. Современные подходы к лечению урогенитального хламидиоза // Врач. — 2006. — №2. — С.11-15.
11. Прилепская В.Н., Быковская О.В. Уреаплазменная инфекция: клиника, диагностика, лечение // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. 2006. — №1. — С. 46-52.
12. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. / Под ред. Г.Л. Вышковского. — 16 вып. — М.: РЛС — 2008, 2007. — 1456 с.
13. Рюмин Д.В. Персистирующая хламидийная инфекция // Вестник последипломного медицинского образования. — 2000. — №2. — С. 8-15.
14. Сидорова И.С., Алешкин В.А, Аффахнаев С.С. Эффективность комплексной терапии урогенитального хламидиоза с применением иммунокорректирующих препаратов // Акушерство и гинекология. — 2002. — №4. — С. 38-41.
15. Скрипкин Ю.К., Пашиных М.Г. Вестник дерматологии и венерологии 2000. — №2. С. 49-50.
16. Labro M.T., Bavin-Chevaye C. Synergistic interaction of Josomycin with human neutrophil bacterial function in vitro // J. Antimicrob. Chemother. — 1989. — Vol 24. — P. 731-740.
17. Mozikava K., Watabe H., Araake M., et al. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro // Antimicrob. Agents and Chemoter. — 1996. — Vol 40 (6). — P. 1366-1370.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ,

Малова Ирина Олеговна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой;

Сидорова Ирина Александровна — аспирант. Шеломенцева Наталья Николаевна — врач-дерматовенеролог.

© ИШУТИНА Н.А. — 2013

УДК 577.175.823:577.115.3:618.3:618.523

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИНА И ЦИТОКИНОВ НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Наталья Александровна Ишутина

(Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, директор — член-кор. 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. Изучено влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав периферической крови 30 беременных, перенесших в III триместре гестации обострение герпес-вирусной инфекции (титр антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа 1:12800). Установлено, что в основе механизмов нарушения жирнокислотного обмена у беременных при обострении герпесвирусной инфекции лежит увеличение антигенной нагрузки вируса простого герпеса, усиливающего в 2,6 раз синтез серотонина, определяющего формирование провоспалительного ответа и гиперпродукцию макрофагами цитотоксических количеств фактора некроза опухоли α (TNF α) в 3,8 раз, интерлейкина-1 (IL-1) в 3,6 раз, интерферона γ (INF γ) в 3,5 раз. Накопление данных патогенных факторов инициирует активность процессов перекисного окисления липидов и определяет дисбаланс в составе жирных кислот.

Ключевые слова: беременность, герпесвирусная инфекция, серотонин, цитокины, жирные кислоты.

INFLUENCE OF THE SEROTONIN AND CYTOKINES ON FAT-ACID COMPOSITION OF THE PERIPHERIC BLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH THE HERPES-VIRUS INFECTION CONTAMINATION

N.A. Ishutina

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

Summary. Influence of serotonin and cytokines on fat acid composition of peripheral blood of 30 pregnant women, endured an exacerbation of herpes-virus infection in the III trimester (antiserum capacity IgG to virus of simple herpes 1 such as 1:12800) has been investigated. It has been determined, that the basis of the mechanisms of disturbance of fat-acid exchange in pregnant women in exacerbation of herpes-virus infection is the increase in antigenic load of virus of the simple herpes intensifying 2,6 times synthesis of serotonin, the proinflammatory response determining formation and hyperproduction by macrophages of cytotoxic quantities of tumor necrosis factors α (TNF α) 3,8 times, interleukin-1 (IL-1) 3,6 times, interferon γ (INF γ) 3,5 times. Accumulation of the given pathogenic factors initiates activity of processes of peroxide oxidation of lipids and determines disbalance in composition of fatty acids.

Key words: pregnancy, herpes viral infection, serotonin, cytokines, fatty acids.

В настоящее время установлено, что взаимодействие вирусов с иммунной системой человека, имеет двой-

ственный характер. Как антигенный раздражитель, вирус стимулирует развитие иммунных реакций, как вну-

триклеточный паразит, подавляет функциональную активность лимфоидных клеток [2].

Вирус простого герпеса (ВПГ) относится к вирусам, способным непосредственно поражать клетки иммунной системы, репродуцироваться в них в течение длительного времени, что обуславливает их гибель или снижение функциональной активности с формированием вторичного иммунодефицитного состояния [2]. В результате антигенной регуляции у беременных с герпес-вирусной инфекцией (ГВИ) активируется синтез сенсорных нейроморфонов, главным образом, серотонина на протяжении всего периода гестации, который оказывает влияние на функциональную активность макрофагов, увеличивая продукцию ими провоспалительных цитокинов, а также инициирует пролиферацию Т-клеток и продукцию тиоспецифических антител [1]. Следовательно, взаимообусловленное влияние ВПГ-1 и серотонина на иммунные реакции организма женщин в период беременности является патогенетически обусловленным фактором, способным изменять характер внутри- и межклеточных обменных процессов в системе «мать-плацента-плод», в том числе липидный метаболизм.

Цель работы: Оценить регуляторное влияние серотонина и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, INF γ) на жирно-кислотный состав периферической крови беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в III триместре гестации.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 30 беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в III триместре, которые были пациентами отделения акушерского патологического беременности клиники ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН г. Благовещенска. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных на том же сроке гестации.

В периферической крови женщин иммуноферментным методом анализа оценивали содержание TNF α , используя наборы реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург); IL-1 с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); INF γ с помощью наборов реактивов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Уровень серотонина изучали по Л.Я. Прошиной [5].

Липиды экстрагировали по Фолчу [8]. Жирные кислоты (пальмитиновая — ПК, стеариновая — СК, олеиновая — ОК, линолевая — ЛК, α -линоленовая — ЛНК, арахидоновая — АК, эйкозапентаеновая — ЭПК, докозагексаеновая — ДГК), входящие в состав липидов, определяли методом газожидкостной хроматографии. Обсчет и идентификацию пиков выполняли с помощью программно-аппаратного комплекса Хроматэк Аналитик 2,5 по временам удерживания с использованием стандартов фирмы «Supelco» (USA). Количественный расчет хроматограмм проводили методом внутренней нормализации путем определения площадей пиков анализируемых компонентов и их доли (в относительных %) в общей сумме площадей пиков метилированных продуктов высших жирных кислот.

Титр антител к ВПГ-1 определяли по динамике антител IgG 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

Таблица 1
Показатели серотонина, цитокинов, жирных кислот в периферической крови беременных с обострением ГВИ в III триместре (M \pm m)

Показатели	Контроль	Титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800	p
Серотонин, мкмоль/л	0,53 \pm 0,07	1,40 \pm 0,05	<0,001
TNF α , пг/мл	25,0 \pm 1,02	98,40 \pm 2,8	<0,001
IL-1, пг/мл	25,80 \pm 2,20	93,30 \pm 3,40	<0,001
INF γ , пг/мл	138,90 \pm 2,40	480,50 \pm 9,20	<0,001
Пальмитиновая (%)	25,9 \pm 0,76	29,0 \pm 0,82	<0,01
Стеариновая (%)	13,80 \pm 0,87	17,3 \pm 0,92	<0,01
Олеиновая (%)	16,87 \pm 0,24	13,44 \pm 0,26	<0,001
Линолевая (%)	7,10 \pm 0,22	8,30 \pm 0,17	<0,001
α -линоленовая (%)	0,62 \pm 0,06	0,40 \pm 0,04	<0,001
Арахидоновая (%)	4,20 \pm 0,15	6,31 \pm 0,22	<0,001
Эйкозапентаеновая (%)	1,40 \pm 0,07	0,96 \pm 0,06	<0,001
Докозагексаеновая (%)	8,90 \pm 0,21	6,34 \pm 0,16	<0,001

Примечание: p — значимость различий с контрольной группой.

помощью «Автоматизированной системы диспансеризации» (правообладатель «ДНЦ ФПД» СО РАМН, 2005 г., версия 2.5). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмагорова-Смирнова. Анализируемые в статье данные имели нормальное распределение, поэтому проводился расчет средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью критерия t-Стьюдента и считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Исследования, проведенные у беременных с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) показали, что высокий уровень антигенной нагрузки способствовал выработке серотонина, что выражалось в увеличении его концентрации в периферической крови в 2,6 раз по сравнению с контролем (табл. 1). Обнаруженное повышение циркуляции моноамина усилило действие антигена на лимфоидные органы, что изменяло иммунный ответ и приводило к гиперсекреции макрофагальными клетками TNF α , уровень которого в периферической крови женщин с обострением ГВИ (титр антител IgG к ВПГ-1 1:12800) в III триместре повышался в 3,8 раз по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (табл. 1).

Кроме того, у беременных с обострением ГВИ, наблюдалось усиление продукции макрофагами другого провоспалительного цитокина IL-1, участвующего совместно с TNF α в дифференцировке лимфоцитов в сторону формирования плазматических клеток. Так, при титре антител IgG к ВПГ-1 1:12800 в периферической крови беременных содержание IL-1 увеличивалось в 3,6 раз по сравнению с показателями группы контроля (табл. 1).

Следует отметить, что макрофагальные элементы при обострении ГВИ продуцируют большое количество INF γ , содержание которого в периферической крови беременных III триместра увеличивалось в 3,5 раз по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (табл. 1).

Следовательно, антигены ВПГ, циркулирующие в организме беременной, приводят к накоплению в периферической крови нейрогенных (серотонин) и иммунных провоспалительных (TNF α , IL-1, INF γ) факторов, что обуславливает интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Действительно в периферической крови беременных с обострением ГВИ наблюдалась активация процессов ПОЛ [3], определяющая дисбаланс в структуре основных классов жирных кислот (ЖК).

При изучении состава ЖК беременных с обостре-

нием ГВИ в III триместре было установлено увеличение концентрации ПК и СК в периферической крови на 11% и 20%, соответственно, по сравнению с контролем (табл. 1). Повышение концентрации данных ЖК в периферической крови беременных с обострением ГВИ могло быть положительным фактором, способствующим адекватной поставке высокоэнергетических продуктов в развивающийся плод. Однако чрезмерное накопление насыщенных ЖК в периферической крови приводит к увеличению вязкости липидного бислоя мембран эритроцитов [3]. При повышении концентрации ПК увеличивается активность Na,K-АТФазы и накапливается в цитозоле натрий, что является причиной задержки воды, набухания клеток [6], а, следовательно, развитием осложнений беременности.

Следует отметить, что во время обострения ГВИ в III триместре гестации содержание ОК в периферической крови беременных снижалось на 20%, по сравнению с контролем (табл. 1). Так как ОК является эндогенным биологическим антиоксидантом [4], то можно предположить, что ее обмен, характеризующийся снижением концентрации данного соединения в периферической крови беременных с ГВИ, является компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение повреждающего действия токсических радикалов, образующихся в результате активации ПОЛ.

Одновременно в периферической крови беременных с обострением ГВИ отмечалось увеличение концентрации ω -6 ЛК на 20% и АК на 50%, по сравнению с контролем (табл. 1). Избыточное накопление АК в периферической крови беременных с ГВИ является неблагоприятным фактором, в силу того, что из данного соединения образуются метаболиты (простагландины и лейкотриены 4 серии), обладающие провоспалительными свойствами [7]. Поэтому изменение концентрации АК в периферической крови беременных с ГВИ может являться прогностическим фактором в оценке деструктивных изменений мембранного аппарата клеток, в том числе эритроцитов.

При изучении кислот ω -3 семейства были выявлены отклонения в спектре отдельных ЖК прямо противоположные соединениям ω -6 семейства. В периферической крови беременных с обострением ГВИ в III триместре

наблюдалось снижение концентрации ЛНК на 35%, ЭПК на 31% и ДГК на 29%, по сравнению с контролем (табл. 1). ЛНК является первичным субстратом синтеза кислот ω -3 семейства и способна метаболизироваться с помощью процессов десатурации в более длинноцепочечные ненасыщенные производные. Следовательно, выявленное снижение концентрации ЭПК в периферической крови беременных с ГВИ, возможно, явилось результатом недостаточного поступления или образования ЛНК, что, в свою очередь, может приводить к уменьшению продукции защитных эйкозаноидов, синтезируемых из ЭПК. При этом следует отметить, что ДГК трансформируется в эйкозаноиды медленнее, чем ЭПК. Однако она является важным компонентом мембран клеток центральной нервной системы, накапливаясь в синапсах и фоторецепторах [7]. Поэтому достаточное содержание в периферической крови и адекватное поступление ДГК с пищей является необходимым условием благоприятного течения беременности и развития плода.

Динамику изменений содержания ЭПК и ДГК можно объяснить тем, что при ГВИ интенсифицируются процессы ПОЛ, и активные формы кислорода, образующиеся в ходе свободнорадикальных реакций, атакуя мембрану, разрушают ненасыщенные ЖК с наибольшим числом двойных связей, тем самым способствуя элиминации их из мембран.

Таким образом, при обострении ГВИ в III триместре гестации в периферической крови беременных увеличивается циркуляция серотонина и провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, INF γ), оказывающих патогенное влияние на функциональные системы организма, способствуя активации процессов ПОЛ, и определяет дисбаланс в составе ЖК. При этом отмечается увеличение концентрации насыщенных ПК и СК, приводящее к повышению вязкости липидного бислоя; снижение концентрации антиоксиданта ОК; дисбаланс соотношения ω -6/ ω -3 ЖК с преобладанием предшественников провоспалительных эйкозаноидов семейства ω -6: ЛК и АК, недостаточным содержанием незаменимых ω -3 ЛНЛ, ЭПК, ДГК, что будет являться причиной нарушения трансплацентарной передачи высокоэнергетических продуктов в кровь плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Состояние обмена биогенноактивных веществ и систем их инактивации у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2003. — Вып. 13. — С. 33-36.
2. Владимирова Н.Ю., Чижова Г.В. Изучение показателей иммунного статуса у женщин с синдромом потери плода в зависимости от вида латентной моноинфекции // Медицинская иммунология. — 2004. — Т. 6, №6. — С. 547-550.
3. Ишутина Н.А. Перекисное окисление липидов и вязкость мембран эритроцитов у женщин с обострением герпес-вирусной инфекции // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — №1. — С. 59-61.
4. Способ оценки вязкости мембран эритроцитов путем вычисления коэффициента эксимеризации пирена К_{экс} у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции в третьем триместре гестации, с учетом определения процентного содержания олеиновой кислоты в мембранах эритроцитов: патент 2467334 Рос. Федерация: МПК G01N33/53 / Луценко М.Т., Ишутина Н.А.; заявитель Луценко М.Т., Ишутина Н.А.; патентообладатель ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. — № 2010135468/15, заяв. 24.08.2010, — опуб. 20.11.2012, Бюл. 32. — 1 с.
5. Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе // Лабораторное дело. — 1981. — №2. — С. 90-93.
6. Титов В.Н., Арапбаева А.А., Кухарчук К.К. и др. Изменение содержания индивидуальных С16 и С18 жирных кислот в липидах сыворотки крови с гиперлипидемией при действии фибратов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — №4. — С. 3-7.
7. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, №6. — С. 25-30.
8. Folch J., Lees M., Sloane G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues // Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497-509.

Информация об авторе: 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

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Наталья Викторовна Ларева, Татьяна Владимировна Валова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра терапии ФПК и ППС, зав. — д.м.н. Н.В. Ларева)

Резюме. В исследование включены 60 мужчин и 60 женщин, страдающих артериальной гипертензией и ИБС. Установлено, что распространенность тревожных и депрессивных расстройств возрастает по мере утяжеления артериальной гипертензии, при этом практически не зависит от пола пациентов.

Ключевые слова: мужчины, женщины, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревога.

ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS OF ADVANCED AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

Natalia Victorovna Lareva, Tatyana Vladimirovna Valova
(Chita State Medical Academy)

Summary. 60 men and 60 women with arterial hypertension and ischemic heart disease were included in our research. It was established that prevalence of anxiety and depressive disorders increased in process of arterial hypertension development, and did not depend on gender.

Key words: men, women, arterial hypertension, ischemic heart disease, depression, anxiety.

За последние несколько десятилетий традиционно жесткое разделение между соматической и психической патологиями было пересмотрено. Это обусловлено очень высокой распространенностью психоэмоциональных расстройств у соматических больных — пациентов с сахарным диабетом, инсультами, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, бронхиальной астмой, эндокринопатиями и др. [2, 11]. Особенно тесная коморбидность установлена между психопатологическими состояниями и ССЗ [10]. Согласно результатам самого крупного международного эпидемиологического исследования по изучению частоты психопатологических состояний в общей медицинской практике Psychol ogical Disorders in Primary Care, выполненного Всемирной организацией здравоохранения в конце 80-х годов прошлого века в 18 странах Америки, Европы и Азии, различные отклонения в психической сфере отмечаются у каждого четвертого (24%) пациента общей медицинской сети здравоохранения; расстройства депрессивного спектра присутствуют у каждого пятого (21%) пациента [17]. Из расстройств депрессивного спектра чаще всего отмечаются собственно депрессивные (10,4%) и тревожные (10%). По данным клинико-эпидемиологического исследования депрессии в общей медицинской практике (КОМПАС), проведенного в 2002 году в 35 городах России, выраженные депрессивные нарушения и расстройства депрессивного спектра диагностированы в 23,8% и 45,9% случаев, соответственно [5].

В последние годы получено множество доказательств того, что тревога и депрессия не только часто встречаются при различных соматических заболеваниях [3,13] осложняя их клиническое течение, но и ухудшают прогноз у этих больных [3, 4, 10]. Установлено, что депрессивные расстройства встречаются более чем у 60% у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, при этом частота их встречаемости увеличивается по мере нарастания тяжести гипертензии [6]. Рядом авторов наличие депрессии рассматривается как фактор риска атеросклероза, артериальной гипертонии, ИБС, аритмического синдрома, а также как предиктор сердечно-сосудистых катастроф [7, 15, 16].

Известно, что с возрастом риск возникновения депрессии возрастает в 1,4 раза каждые 10 лет жизни [5]. В настоящее время число людей в возрасте 60 лет и старше в мире оценивается на уровне 688 млн. (ООН, 2006). По данным ВОЗ, к 2025 г. число лиц старше 60 лет возрастет до 1000 млн. человек, а к 2050 г. эта циф-

ра удвоится (ВОЗ, 2000) (5). Многие из этих пациентов страдают артериальной гипертензией (АГ), распространенность которой, как известно, тоже увеличивается с возрастом [18]. Следовательно, логично ожидать увеличения количества лиц с сочетанием АГ и депрессивных расстройств. Указанные тенденции определяют приоритетные направления развития медицинской науки и здравоохранения, одним из которых, является геронтопсихиатрия.

С другой стороны, есть данные, что женщины страдают депрессивными расстройствами чаще, чем мужчины: по данным программы КОМПАС, у женщин депрессии выявлялись в 1,8 раза чаще, чем у мужчин; при этом доля женщин среди всех пациентов с депрессивными нарушениями составила 72% [5].

Таким образом, изучение распространенности тревожных и депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС, представляется весьма интересным.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости и степени выраженности тревожных и депрессивных расстройств у больных с АГ и ИБС пожилого и старческого возраста, а также оценка их взаимосвязи с тяжестью АГ и полом пациентов.

Материалы и методы

В открытое контролируемое клиническое исследование включены 120 больных (60 мужчин и 60 женщин), страдающих АГ и ИБС. Пациенты находились на стационарном лечении в Краевой больнице восстановительного лечения №4 г. Читы в период с января 2011 года по сентябрь 2012 года. Критериями исключения из исследования явились недостаточность кровообращения более чем II функционального класса по NYHA; постинфарктный кардиосклероз; выраженное ожирение; сопутствующие соматические и эндокринные заболевания в стадии декомпенсации. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включавшее максимально полный сбор анамнеза и физикальное обследование, комплексное лабораторное и инструментальное исследование.

Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ проводилось с помощью аппарата «Cardionens-01» фирмы

Гендерные особенности тревоги и депрессии у больных, страдающих АГ и ИБС

Симптом	Мужчины (n=60)		Женщины (n=60)		P
	Количество	%	Количество	%	
Отсутствие тревоги (HADS)	8	13,3	4	6,7	0,301
Субклиническая тревога (HADS)	20	33,3	20	33,3	1,000
Клинически выраженная тревога (HADS)	32	53,4	36	60,0	0,580
Отсутствие депрессии (HADS)	8	13,3	9	15,0	1,000
Субклиническая депрессия (HADS)	14	23,3	21	35,0	0,230
Клинически выраженная депрессия (HADS)	38	63,4	30	50,0	0,197
Отсутствие депрессии (HDRS)	6	10,0	0	0	0,036
Легкая депрессия (HDRS)	15	25,0	24	40,0	0,119
Выраженная депрессия (HDRS)	39	65,0	36	60,0	0,706

Meditech, Венгрия, с использованием программного обеспечения «Medibase». Средняя длительность мониторинга составила $23,4 \pm 1,02$ часа. Интервал между измерениями АД составлял 15 минут днем и 30 минут ночью. Время сна указывалось индивидуально. Во время проведения СМАД не ограничивались физические нагрузки, больным было рекомендовано вести привычный образ жизни. Оценка данных, полученных при СМАД, проводилась согласно рекомендациям Канадского общества по артериальной гипертензии [19]. За верхнюю границу нормальных показателей АД принимались следующие значения: 140 и 90 мм рт. ст. для среднесуточных величин, 120 и 80 мм рт. ст. для среднесуточных величин.

Исследование психического состояния проводилось совместно с психиатром путем расспроса пациентов и их клинико-психопатологического обследования. Опрос проводился при помощи краткого международного нейропсихиатрического опросника (MINI, версия МКБ10). Диагностика психопатологических расстройств осуществлялась согласно критериям МКБ10 [8]. Выраженность депрессии определялась при психометрическом тестировании по шкале Гамильтона (HDRS) с 4-х балльной оценкой [14]. При этом уровень депрессии определялся следующим образом: 0-7 баллов — отсутствие депрессии; 8-19 баллов — умеренная депрессия, 20 и более баллов — выраженная депрессия [14]. Кроме того, использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), предназначенную для самостоятельного заполнения пациентом. Результаты заполнения опросника трактовались следующим образом: 0-7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 баллов — субклиническая тревога / депрессия; 11 и более баллов — клинически выраженная тревога / депрессия [14].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, США) с использованием методов непараметрической статистики: критерия Манна-Уитни для оценки различий между двумя группами по количественным признакам, критерия хи-квадрат для сравнения дискретных величин. Описательная статистика приведена в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст включенных в исследование женщин составил $65 \pm 7,1$ лет, мужчин — $68 \pm 8,5$ лет ($p > 0,05$). Больные были сопоставимы по длительности ИБС и АГ: у мужчин она составила $9,4 \pm 3,2$ года, у женщин $10,1 \pm 2,6$ лет ($p > 0,05$). Все больные получали антигипертензив-

Таблица 1

ную (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы Са-каналов) и антиангинальную терапию, дезагреганты, статины. По частоте применения указанных препаратов, их средним дозировкам различий между мужчинами и женщинами также не было.

Установлено (таблица 1), что отсутствие тревоги и депрессии — довольно редкий феномен у исследованного контингента больных. Подавляющее большинство мужчин при обследовании с помощью HADS имеют клинически выраженную тревогу (53,4%) и/или депрессию (63,4%), такие же результаты получены и у женщин — 60% и 50%, соответственно. При этом гендерных различий по распространенности аффективных расстройств мы не обнаружили. Шкала Гамильтона оказалась более чувствительным тестом для выявления депрессии: с помощью этого теста установлено, что мужчин, не имеющих депрессивной симптоматики, оказалось 10%, тогда как среди женщин таких пациенток не было вообще ($p = 0,036$). Распространенность легкой депрессии составила 40% среди женщин и 25% среди мужчин, выраженной депрессии — 60% и 65%, соответственно, при этом статистически значимых различий выявлено не было.

Полученные нами результаты противоречат данным, полученным в программе КОМПАС [120], выявившей более высокую распространенность депрессивных расстройств в популяции женщин, однако согласуются с результатами исследований М.Ю. Мишкиной (2009) и ряда других авторов, не нашедших гендерных различий в распространенности депрессии и тревоги среди пациентов с метаболическим синдромом [9], а также у лиц пожилого и старческого возраста [1]. Можно предположить, что с возрастом при наличии АГ различия между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости тревоги и депрессии исчезают, что обусловливает одинаково высокую распространенность клинически выраженных аффективных расстройств и усугубляет прогноз у данной категории больных.

На следующем этапе нашего исследования, с учетом имеющихся в литературе данных об усугублении степени выраженности аффективных расстройств при утяжелении АГ [6, 12], мы оценили частоту встречаемости и выраженности тревоги и депрессии у мужчин и женщин в зависимости от степени АГ.

Установлено (табл. 2), что у 40% мужчин и 20% женщин с АГ 1й степени симптомов тревоги не обнаруживается, тогда как среди пациентов со 2й и 3й степенями АГ, вне зависимости от пола, бессимптомных больных нет ($p < 0,001$). Субклиническая тревога чаще встречается у мужчин со 2й степенью АГ (в 40% случаев), против 20% в группах больных с 1й и 3й степенями АГ ($p = 0,008$). Частота встречаемости субклинической тревоги у женщин с различными степенями АГ оказалась одинаковой, с тенденцией к уменьшению в группе пациенток с 3й степенью АГ. Клинически выраженная тревога как в группе мужчин, так и в группе женщин чаще встречалась у пациентов с 3й степенью АГ (по 80%) против 40% в группах мужчин с 1й и 2й степенями АГ и 40% и 60% в группах женщин с 1й и 2й степенями АГ, соответственно (различия оказались статистически значимыми при $p = 0,014$ для мужчин и $p = 0,036$ для женщин). При тестировании по вопроснику HADS отсутствие депрессии продемонстрировали лишь 40% мужчин и 45% женщин с 1й степенью АГ, тогда как среди пациентов со 2й и 3й степенями АГ депрессивная симптоматика выявлялась у всех больных ($p < 0,001$ как для мужчин, так и для женщин). По частоте субклинической депрессии группы женщин с различными степенями АГ не различались; в группе мужчин субклиническая депрессия чаще встречалась у пациентов со 2й степенью АГ, а у пациентов с 3й степенью АГ — отсутствовала ($p = 0,008$). При оценке

Аффективные расстройства у мужчин и женщин, страдающих АГ и ИБС, в зависимости от тяжести АГ

Таблица 2

Градации	Мужчины (n=60)							Женщины (n=60)						
	АГ 1 степени n = 20		АГ 2 степени n = 20		АГ 3 степени n = 20		p	АГ 1 степени n = 20		АГ 2 степени n = 20		АГ 3 степени n = 20		p
	Количество	%	Количество	%	Количество	%		Количество	%	Количество	%	Количество	%	
Отсутствие тревоги (HADS)	8	40	0	0	0	0	<0,001	4	20	0	0	0	0	0,014
Субклиническая тревога (HADS)	4	20	12	60	4	20	0,008	8	40	8	40	4	20	0,301
Клинически выраженная тревога (HADS)	8	40	8	40	16	80	0,014	8	40	12	60	16	80	0,036
Отсутствие депрессии (HADS)	8	40	0	0	0	0	<0,001	9	45	0	0	0	0	<0,001
Субклиническая депрессия (HADS)	6	30	8	40	0	0	0,008	7	35	6	30	8	40	0,803
Клинически выраженная депрессия (HADS)	6	30	12	60	20	100	<0,001	4	20	14	70	12	60	0,004
Отсутствие депрессии (HDRS)	2	10	0	0	4	20	0,108	0	0	0	0	0	0	
Легкая депрессия (HDRS) 0,003	2	10	5	25	8	40	0,091	12	60	10	50	2	10	0,003
Выраженная депрессия (HDRS)	16	80	15	75	8	40	0,015	8	40	10	50	18	90	

частоты встречаемости депрессивной симптоматики с помощью теста Гамильтона установлено, что отсутствие депрессии — довольно редкий феномен у мужчин с АГ: нормальные показатели демонстрировали лишь 10% пациентов с 1й степенью АГ и 20% с 3й степенью АГ при отсутствии статистически значимых различий.

Женщины без депрессивной симптоматики в исследованной когорте больных вообще не встречались. По распространенности легких депрессивных расстройств статистически значимых отличий между мужчина-

ми с различными степенями АГ не было, тогда как среди женщин указанная тяжесть депрессии чаще регистрировалась в группе пациентов со 2й степенью АГ ($p=0,003$). Выраженная симптоматика депрессии чаще регистрировалась в группах пациентов-мужчин с 1й и 2й степенями АГ ($p=0,015$), тогда как среди женщин максимальная распространенность (90%) выраженной депрессивной симптоматики зарегистрирована в группе больных с 3й степенью АГ ($p=0,003$).

Таким образом, у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ и ИБС, тревожные и депрессивные расстройства встречаются достаточно часто. При этом распространенность указанных аффективных расстройств в большей степени связана с тяжестью АГ, чем с полом пациентов. Полученные данные диктуют необходимость углубленного обследования указанной когорты пациентов с целью выявления повышенной тревожности и расстройств депрессивного спектра и их последующей коррекции, что позволит улучшить качество жизни больных и, возможно, прогноз основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бедненко А.В., Григорьян М.Ф. Гендерные особенности депрессивных состояний у лиц пожилого и старческого возраста // Материалы III Общероссийской студенческой электронной научной конференции «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2011». URL: <http://rae.ru/forum2011/172/2324> (дата обращения: 09.01.2013).
2. Глушков Р.Г., Андреева Н.И., Алеева Г.Н. Депрессии в общемедицинской практике // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 12. — С. 2-3.
3. Говорин А.В. Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 35 с.
4. Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменений variability ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Чита, 2001. — 22 с.
5. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС / Р.Г. Оганов и др. // Кардиология. — 2004. — № 1. — С. 48-54.
6. Козлова О.А. Патогенетическая взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью: дис. ... канд. мед. наук. — Чита, 2003. — 135 с.
7. Краснов В.Н. Депрессии и сердечно-сосудистые заболевания // Практикующий врач. — 2002. — № 2. — С. 18-22.
8. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. — СПб.: Оверлайд, 1994. — 300 с.
9. Мишкина М.Ю. Метаболический и тревожно-депрессивный синдромы среди населения северо-запада России: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Великий Новгород, 2009. — 24 с.
10. Погосова Г.В. Психоэмоциональные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: вопросы лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5(2). — С. 94-99.
11. Психопатологические нарушения и дисфункция эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом / И.А. Суворова и др. // Забайкальский медицинский вестник. — 2008. — № 1. — С. 4-6.
12. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции / И. Н. Никольская и др. // Лечащий врач. — 2007. — № 3. — С. 89-91.
13. Соколова Я.В., Осипова И.В., Погосова Г.В. Взаимосвязь депрессивных нарушений с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии у больных пожилого и старческого возраста // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. — М., 2005. — С. 303.
14. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. В.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. — М., 2002. — 67-97.
15. Change in depression as a precursor of cardiovascular events: SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in Elderly) / S.Wasser-Smoller, et al. // Arch Intern Med. — 1996. — Vol.156. — P.553-561.

16. Carney R.M., et al. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms // *J Psychosom Res.* — 2002. — № 53(4). — P. 897-902.
17. Goldberg D. Epidemiology of Mental Disorders in Primary Care Settings // *Epidemiol Rev* (1995) 17 (1): 182-190.
18. Lakatta E., Levy D. Arterial and cardiac aging: Major

- shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health. // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 346.
19. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // *Am J Hypertens.* — 1999. — Vol.12, № 11. — P. 1149-1157. 726.

Информация об авторах: Ларева Наталья Викторовна — д.м.н., заведующая кафедрой, 672090, г. Чита, ул. Горького 39а, ГБОУ ВПО ЧГМА, кафедра терапии ФПК и ППС, тел. (3022) 320085, 354324, e-mail: larevanv@mail.ru; Валова Татьяна Владимировна — заочный аспирант, e-mail: vo_lya@mail.ru

© АКСЕНЕНКО М.Б., РУКША Т.Г. — 2013
УДК: 616-091.81-06-085:615.35

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИНГИБИРОВАНИЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И СОДЕРЖАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН В РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНАХ

Мария Борисовна Аксененко, Татьяна Геннадьевна Рукша
(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова, зав. — д.м.н. Т.Г. Рукша)

Резюме. Целью данной работы стало изучение влияния ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 на содержание коллагена внутренних органов животных. Исследование было проведено на 20 мышах, самках линии C57Bl6. Опытной группе в течение 7 дней вводили селективный ингибитор ММП-9 (Inhibitor MMP-9 I, фирма Calbiochem) в концентрации 5нМ, внутримышечно, 1 раз в сутки. В дальнейшем оценивалось количество коллагеновых волокон в следующих органах: печень, почки, селезёнка, сердце, лёгкие. Ингибирование активности ММП-9 привело к значимому увеличению ($p < 0,05$) количества коллагеновых волокон в лёгких, почках и сердце животных в опытной группе, что может быть связано с развитием в дальнейшем негативных эффектов при экспериментальной терапии ингибиторами металлопротеиназ.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-9, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, коллаген.

INFLUENCE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 SELECTIVE INHIBITION ON THE COLLAGENIC FIBRES CONTENT IN INTERNAL ORGANS

Maria Borisovna Aksenenko, Tatiana Gennadyevna Ruksha
(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasensky)

Summary: Matrix metalloproteinase-9 inhibition effect on the collagen content of animals internals was the purpose of this work. Research was carried out on C57Bl6 mice. Selective MMP-9 inhibitor (Inhibitor MMP-9 I, Calbiochem) was administered to treatment group within 7 days in concentration 5nM, intramuscularly, daily. Then the amount of collagenic fibers was estimated in the liver, kidneys, spleen, heart, lungs. The inhibition of activity of MMP-9 led to significant increase ($p < 0,05$) in amounts of collagenic fibers in lungs, kidneys and heart of animals in experimental group, that could be related to side-effects developing in application of MMPs.

Key words: matrix metalloproteinase-9, matrix metalloproteinases inhibitors, collagen.

Матриксные металлопротеиназы (ММП), принадлежащие к семейству протеолитических ферментов, хорошо известны благодаря их способности разрушать внеклеточный матрикс. ММП участвуют во многих физиологических и патологических процессах, таких как ангиогенез, старение, воспаление [14]. Не вызывает сомнений участие ММП в патогенезе злокачественных новообразований, подтверждением тому являются результаты различных исследований проводимые как *in vitro*, так и *in vivo* [13]. Помимо влияния ММП-9 на процессы инвазивного роста и метастазирования доказано участие ММП-9 и на более ранних этапах развития опухолевого процесса [3]. Кроме того ряд патологических состояний — ревматоидный артрит, остеоартрит, периодонтит, язвенная болезнь, аутоиммунные заболевания, гипертония, развиваются с нарушением регуляции деградации внеклеточного матрикса, а значит, с участием ММП [10].

Хотя доклинические исследования целого ряда различных синтетических ингибиторов ММП доказали их роль в качестве как цитостатических, так и антиангиогенных агентов, результаты клинических испытаний не всегда оправдывали ожидания [5]. Несмотря на это клинические исследования с ингибиторами матриксных металлопротеиназ часто выявляли серьезные побочные эффекты, в частности, развитие скелетно-мышечного

синдрома [7]. Как правило, наиболее выражены они были у более ранних неселективных ингибиторов матриксных металлопротеиназ, таких как маримастат и батимастат [12]. Эти побочные эффекты препятствовали дальнейшему созданию лекарственных средств на основе ингибиторов отдельных матриксных металлопротеиназ. Для объяснения причин развития скелетно-мышечного синдрома был предложен ряд гипотез, базирующихся на отсутствии селективности в отношении металлопротеиназ их синтетических ингибиторов [8].

Ремоделирование (то есть деградация или протеолиз) коллагеновых волокон внеклеточного матрикса осуществляется посредством матриксных металлопротеиназ (ММП) [4]. Особую роль отводят взаимоотношению ММП и количества коллагеновых волокон. Имеются данные о том, что ингибиторы ММП-9 могут использоваться в потенциальной терапии пациентов с риском развития сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда за счёт уменьшения количества миобластоподобных клеток, которые являются основными клетками способными к синтезу коллагена, уменьшение же их количества может приводить к снижению накопления коллагена [2]. В это же время имеются данные о том, что селективное ингибирование отдельных ММП может наоборот увеличивать содержание коллагеновых волокон [9].

Таблица 1

Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в различных органах, мкм² (M±m)

Изучаемый параметр		Контрольная группа	Опытная группа
Почка	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в базальных мембранах почечных клубочков, мкм ²	155,65±14,55	404,85±30,95*
	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в почечных канальцах, мкм ²	178±12,68	400±34,65*
Лёгкие	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в межальвеолярных капиллярах, мкм ²	457,75±40,04	801±88,44*
Сердце	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в перикарде, мкм ²	186,24±16,34	354,81±20,55*
	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в стенках аорты	220,81±18,25	394±14,38*
Печень	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в портальных трактах, образованных вокругдольковыми сосудами, мкм ²	158,72±16,52	168,63±10,24
Печень	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в портальных трактах, образованных междольковыми сосудами, мкм ²	952,33±80,34	1020±95,82
	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в стенках и окружении центральных вен, мкм ²	198±20,3	203±34,54
Селезёнка	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в трабекулах селезёнки, мкм ²	70,01±5,44	84±5,45
	Площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в капсуле селезёнки, мкм ²	60,02±3,65	64±6,69

Примечание: * – различия значимы по отношению к контролю, $p < 0,05$.

Цель работы: изучение влияния ингибирования ММП-9 на содержание коллагена внутренних органов экспериментальных животных.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 20 мышах самках линии C57Bl/6 8-недельного возраста, массой 19,2±0,5 г. Животные были получены из Научного центра биомедицинских технологий РАМН, филиал «Столбовая». Все проводимые исследования выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и других целей. Животные были разделены случайным образом на 2 группы, по 10 животных в каждой группе.

Первую группу составили животные, которым на протяжении 7 дней вводили селективный ингибитор ММП-9 (Inhibitor MMP-9 I, фирма Calbiochem) в концентрации 5нМ, внутримышечно, 1 раз в сутки. В качестве контроля служит материал от интактных животных аналогичного с опытными возраста. Забор материала осуществлялся через 10 дней после последней инъекции ингибитора.

Материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Из залитых в парафин объектов делали срезы толщиной 5мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Коллагеновые волокна выявляли путём окраски пикрофуксином по Ван Гизону [1] Визуализацию производили при помощи микроскопа «Olympus BX-41» при помощи программы «Infinity Capture», камера (Lumenera Corogation) и software V.4.6.0. На полученных микрофотографиях с помощью программного обеспечения AutoCAD 2009 определялась площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в изучаемом органе.

Статистическую обработку результатов производили с использованием программы «Statistica v.6»: рассчитывали средние величины (M) и их стандартные ошибки (m). Значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни при 95% уровне значимости.

Результаты и обсуждение

Изменения в структуре коллагена, его распределение в процессе ремоделирования зависит от регуляции ММП на трех уровнях: транскрипции, активации и ингибирования тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИММП) [13]. В ходе изучения гистологических препаратов, окрашенных пикрофуксином по Ван Гизону, были получены следующие результаты. Выявлено увеличение количества коллагеновых волокон в сравнении с контролем в межальвеолярных капиллярах лёгких ($p < 0,05$), а также при оценке количества коллагеновых волокон в перикарде и стенках аорты ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что ингибирование ММП-9 может увеличивать синтез коллагена фибробластов в сердце [11], а также тот факт, что при ингибировании ММП-9 количество коллагена увеличивается и указывает на стимулирование эффектов ремоделирования ткани, в

то время как при увеличении экспрессии ММП-9 наблюдался противоположный результат. В целом, вышеуказанные факты подтверждают, что ММП-1,-2,-9 и-13 являются важными регуляторами ремоделирования коллагена [6].

Не было выявлено статистически значимых различий при оценке содержания коллагеновых волокон в трабекулах и капсуле селезёнки ($p < 0,05$), а также при изучении площади занимаемой коллагеновыми волокнами в области триад, образованных как (мелкими вокругдольковыми) сосудами, так и более крупными (междольковыми) сосудами ($p < 0,05$). При изучении гистологических срезов печени, окрашенных пикрофуксином по Ван Гизону, где нами оценивалась площадь, занимаемая коллагеновыми волокнами в области триад, образованных как (мелкими вокругдольковыми) сосудами, так и более крупными (междольковыми) сосудами нами не было выявлено значимых различий ($p < 0,05$) (табл. 1).

Было выявлено увеличение количества коллагеновых волокон в базальных мембранах почечных клубочков и почечных канальцев ($p < 0,05$) (табл. 1) по сравнению с контрольной группой. Известно, что коллаген IV типа, в деградации которого и принимает участие ММП-9, содержится в базальных мембранах почечного клубочка (гломерулярная базальная мембрана) и почечных канальцев (тубулярная базальная мембрана). В клубочках базальная мембрана, наряду с обеспечением поддерживающей функции играет важную роль в качестве фильтра.

В заключение следует отметить, что ингибирование активности ММП-9 может приводить к увеличению количества коллагеновых волокон в лёгких, почках и сердце экспериментальных животных, что может являться подтверждением участия ММП-9 в процессах коллагенообразования и ремоделирования ткани, но также вызывать развитие негативных изменений при экспериментальной терапии селективными блокаторами ММП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов С.Д., Шехтер А.Б., Степанов А.Г. Исследование остеиндуктивных и остеокондуктивных свойств новой резорбируемой мембраны для направленной регенерации костной ткани в эксперименте *in vivo*. // *Стоматология*. — 2007. — №2. — С. 4-8.
2. Копица Н.П., Белая Н.В., Титаренко Н.В. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка. // *Международный медицинский журнал*. — 2010. — № 4. — С. 55-58.
3. Bergers G., Brekken R., McMahon G. et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. // *Nature Cell Biology*. — 2000. — №2. — P. 737-744.
4. Cauwe B. Van den Steen P.E., Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. // *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. — 2007. — Vol. 42. №3. — P. 113-185.
5. Fisher J. F., Mobashery S. Recent advances in MMP inhibitor. // *Cancer and Metastasis Reviews*. — 2006. — Vol. 25. — P. 115-136.
6. Kerkvliet E.H.M., Jansen I.C., Schoenmaker T., et al. Collagen type I, III, and V differently modulate synthesis and activation of matrix metalloproteinases by cultured rabbit periosteal fibroblasts. // *Matrix Biology*. — 2003. — Vol. 22. — P. 217-277.
7. Manello F. Natural bio-drugs as matrix metalloproteinase inhibitors: new perspectives on the horizon? // *Recent Patents on Anticancer Drug Discovery*. — 2006. — Vol. 1. — P. 91-103.
8. Peterson J.T. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. // *Cardiovascular Research*. — 2006. — Vol. 69. № 3. — P. 677-687.
9. Quillard T., Tesmenitsky Y., Croce K., Travers R. et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) increases collagen content of established mouse atheromata. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. — 2011. — Vol.31. № 11. — P. 2464-2472.
10. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. — 2005. — Vol. 9. — P. 267-285.
11. Siwik D.A., Pagano P.J., Colucci W.S. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. — 2001. — Vol.280. №1. — P. 53-60.
12. Sparano J.A., Bernardo P., Stephenson P., Gradishar W.J., Randomized phase III trial of marimastat versus placebo in patients with metastatic breast cancer who have responding or stable disease after first-line chemotherapy: Eastern Cooperative Oncology Group trial E 1916. // *Journal of Clinical Oncology*. — 2004. — Vol.22. — P. 4683-4690.
13. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. — 2001. — Vol. 17. — P. 463-516.
14. Yoon S.O., Park S.J., Yun C.H., Chung A.S. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis. // *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. — 2003. — Vol. 36. №1. — P. 128-137.

Информация об авторах: Аксененко Мария Борисовна – ассистент кафедры, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 ГБОУ ВПО КраСГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им.проф. В.В. Иванова, тел. (391) 2283649, e-mail: aksenenko_mariya@mail.ru; Рукша Татьяна Геннадьевна – д.м.н., заведующая кафедрой, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

© РАСУЛОВ Р.И., ХАМАТОВ Р.К., ЗУБКОВ Р.А., ЗАГАЙНОВ А.С., НАЗАРОВА Д.В. — 2013
УДК: [616.348/.351-006.6+616.36-033.2]-089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Родион Исмагилович Расулов¹, Рафаил Камильевич Хаматов¹, Роман Александрович Зубков²,
Александр Сергеевич Загайнов³, Дарья Владимировна Назарова³

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; 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; ³Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Обсуждены результаты лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Общее количество больных 210, временной интервал с 2001 по 2011 год. Приведены схемы комплексного лечения, а также показатели отдалённой общей выживаемости в сравнении с паллиативными вмешательствами и химиотерапией.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, резекция печени, гемигепатэктомия, радиочастотная абляция, химиоэмболизация печёночной артерии.

SURGICAL TACTICS OF TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH METASTATIC LESION OF LIVER

Rodion Rasulov¹, Rafail Hamatov¹, Roman Zubkov², Alexandr Zagainov³, Darya Nazarova³

(¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies,
²Irkutsk State Medical University, ³Irkutsk Regional Oncological Hospital)

Summary: The results of treatment of patients with colorectal cancer with metastatic lesion of liver have been discussed. The general number of patients was 210, a time interval — from 2001 to 2011. Schemes of complex treatment, and also indicators of the remote general survival rate in comparison with palliative interventions and chemotherapy are provided.

Key words: metastatic colorectal cancer, liver resection, hemihepatectomy, radio frequency ablation, chemoembolisation of hepatic artery.

В настоящее время заболеваемость колоректальным раком в России составляет 34-38 на 100000 населения и опережает аналогичный показатель для рака желудка. За последние 10 лет рак толстой кишки занимает третье место среди всех онкологических нозологий уступаая только раку лёгкого и раку кожи. К сожалению, несмотря на широкое распространение фиброколоноскопии, до сих пор до 60% всех впервые выявленных больных имеют

метастазы в печень. Из них более половины — до 35% от всех впервые выявленных — погибают в течение 1 года. В Иркутской области за последние 10 лет ежегодно регистрируется почти 900 новых случаев рака толстой кишки. При этом около 300 больных с метастатическим поражением печени, кроме того, в эту группу больных входит почти 200 пациентов с ранее проведённым радикальным хирургическим лечением. Таким образом, в пределах



Рис. 1. Лечебная тактика при метастатическом колоректальном раке в контрольной группе.

Иркутской области ежегодно нуждаются в лечении метастатического колоректального рака около 500 пациентов. Успехи химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака позволили значительно увеличить как продолжительность жизни этих пациентов, так и её качество. В настоящее время широко применяются производные платины, ингибиторы тимидилатсинтазы, иринотеканы, а также несколько таргетных препаратов. Большое значение приобретает прогнозирование использования таргетной терапии на основании определения опухолевых мутаций методами генотипирования. Однако в большинстве работ показано преимущество использования химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака в послеоперационном режиме по сравнению с применением только химиотерапии. В этой связи остаётся нечётко определённой хирургическая тактика для больных раком толстой кишки с метастазами в печень. Вариабельность опухолевого поражения печени, множественный характер метастатического процесса, наличие или отсутствие билобарной локализации метастазов вызывает трудности в чётком определении объёма и последовательности выполнения хирургического вмешательства. Это явилось побудительным мотивом для исследования.

Цель работы: Разработать лечебный алгоритм при метастатическом колоректальном раке, изучить отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Объектом исследования были больные раком толстой кишки с метастатическим поражением печени за период с 2001 по 2011 год включительно.

Критерии включения:

1. Рак толстой кишки с метастатическим поражением печени (в том числе билобарное поражение)

2. Возраст пациентов старше 15 лет

3. Возраст пациентов менее 85 лет

Критерии исключения:

1. Канцероматоз брюшины

2. Раковый лимфангит или метастатическое поражение лёгких

3. Цирроз печени класс Child-Pugh В или С

4. Состояние больного ECOG3 или ECOG4.

Всего было проведено лечение у 210 пациентов. Все больные были разделены на две группы. В контрольную группу вошли пациенты, которым оказывалась помощь за период с 2001 по 2005 год, всего 95 больных. Мужчин в контрольной группе было 38 (40%), женщин 57 (60%). Средний возраст пациентов составил 66,5±1,5 лет. В основную группу вошли пациенты, которым оказывалась помощь в период с 2006 по 2011 годы, всего 115 пациентов. Мужчин в основной группе было 51(44%), женщин 64 (56%). Средний возраст пациентов составил 63,4±2,1 лет.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния и распространённости опухолевого процесса.

В контрольной группе тактика лечения была следующая (рис. 1).

На первом этапе выполняли операцию на толстой кишке, затем через 3-4 недели после операции проводили системную полихимиотерапию. Как правило использовали схему Мейо (лейковорин — 25 мг/м², 1-5 дни, внутривенно + 5-FU — 425 мг/м², 1-5 дни, внутривенно, повтор курса через 4 недели). По завершению 4-х курсов химиотерапии проводили МСКТ печени для оценки динамики опухолевого процесса. При поражении одной

доли печени выполняли гемигепатэктомию. После операции проводили химиотерапию по прежней схеме до 8-10 курсов. При билобарном поражении печени, если на фоне ПХТ достигалась стабилизация опухолевого процесса по критериям RECIST, продолжали химиотерапии. Если отмечалась прогрессия, больной переводился на симптоматическую терапию.

В основной группе хирургическая тактика носит более агрессивный характер. В объём операции стали включать одномоментное вмешательство на толстой кишке и печени. Кроме того, стали применять радиочастотную абляцию и электрохимический лизис метастатических очагов, установку в печёночную артерию портов для послеоперационной химиоэмболизации или химиоинфузии.

Тактика хирургического вмешательства в основной группе зависит от объёма метастатического поражения печени. При колоректальном раке с метастатическим поражением одной доли печени лечение начинается с выполнения одномоментной операции на толстой кишке и гемигепатэктомии (рис. 2). В послеоперационном периоде через 4 недели проводим 4 курса полихимиотерапии. Чаще всего используются протоколы с применением оксалиплатина или иринотекана. По завершении 4-х курсов химиотерапии проводится МРТ или МСКТ исследование печени. При выявлении прогрессирующего процесса в виде появления солитарного метастаза в оставшейся доле печени выполняется повторное вмешательство. При этом используется либо открыто либо чрезкожно электрохимический лизис или радиочастотная абляция. В послеоперационном периоде проводится полихимиотерапия со сменой протокола. При

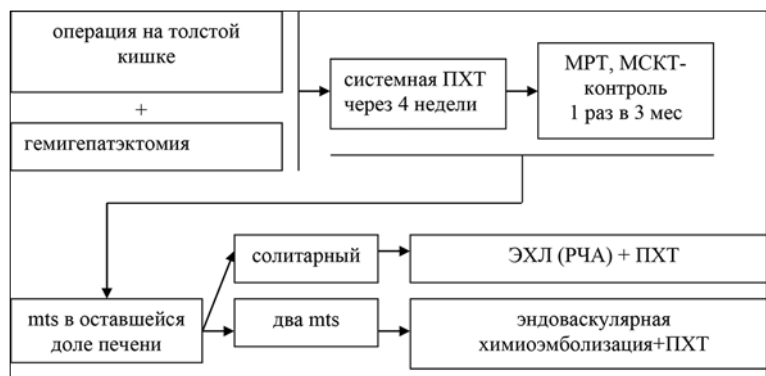


Рис. 2. Лечебная тактика при метастатическом поражении одной доли печени в основной группе.

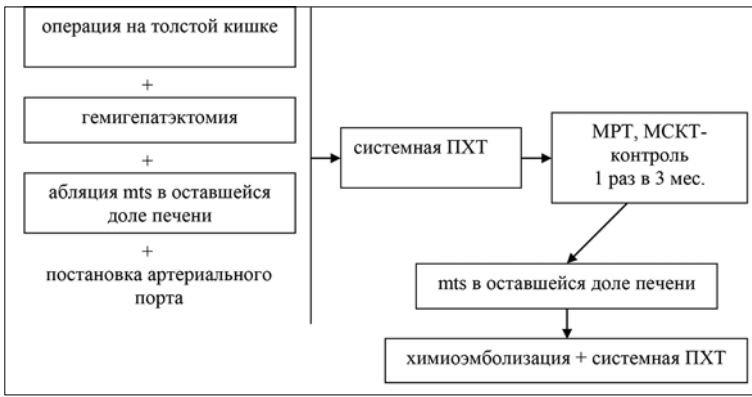


Рис. 3. Лечебная тактика при билобарном поражении печени в основной группе.

выявлении двух и более метастазов проводим эндоваскулярную химиоэмболизацию печеночной артерии, с последующим применением системной химиотерапии. При этом происходит смена протокола химиотерапии, в том числе и с применением таргетных препаратов.

При билобарном поражении печени резектабельными считаем состояния, когда в доле с наименьшим метастатическим поражением имеется не более 3 метастазов (рис. 3). В начале выполняется одномоментная операция на толстой кишке и гемигепатэктомия, в ходе которой удаляется доля с максимальным метастатическим поражением. В оставшейся доле печени производится абляция всех метастатических очагов, чаще всего под контролем интраоперационного УЗИ печени. В конце операции производится постановка артериального порта в печеночную артерию. В послеоперационном периоде через 4 недели начинается системная химиотерапия в объёме 4-х курсов. После завершения которой выполняется МРТ или МСКТ исследование печени каждые 3 месяца. При выявлении метастазов в оставшейся доле печени проводится химиоэмболизация с последующим решением вопроса о проведении системной химиотерапии.

Гемигепатэктомию выполняли в большей части в стандартном варианте, по показаниям — в расширенном. Операцию начинали с диссекции печеночно-двенадцатиперстной связки, удаляли 12 группу лимфоузлов. Также удаляли и 7,8,9 группы лимфоузлов. Маркировали элементы связки. Интраоперационно под УЗИ намечали проекцию средней печеночной вены и границу рассечения печени. Печень пересекали в сагитальной плоскости, как правило, на сохраненном кровотоке. Предварительную перевязку элементов связки выполняли только лишь при большом метастатическом процессе, когда имелся рост (плотное прилежание) опухоли в диафрагму, почку, передне-боковую стенку живота. Затем перевязывали, правую (либо левую) печеночную артерию, правую (либо левую) ветвь воротной вены, правый (либо левый) печеночный проток. В завершении выполняли краевое отжатие правой (либо левой) печеночной вены с последующим пересечением. После удаления препарата рану НПВ ушивали обвивным швом.

Статистическую обработку материала проводили при помощи методов непараметрической статистики. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий хи-квадрат с поправкой Yates. Для оценки различий количественных показателей пользовались критерием Манна-Уитни. Для описания общей выживаемости пользовались актуарialными методами. С целью оценки функции выживания использовали метод построения таблиц дожития и множительных

оценок Каплана-Майера, а также медиану выживания. Для оценки различий функции выживаемости в группах использовали логарифмический ранговый критерий. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05. Статистическая обработка материала проведена при помощи прикладного пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft.

Результаты и обсуждение

В ближайшем послеоперационном периоде в основной группе больных диагностировано 5 осложнений. В 3 наблюдениях на 7-9 сутки диагностировано ограниченное скопление желчи в проекции удалённой доли печени, в 1 — послеоперационный период осложнился печеночной недостаточностью и в 1 — возникла послеоперационная пневмония. Случаев послеоперационной летальности не выявлено. В контрольной группе в послеоперационном периоде отмечено 4 осложнения. В 2 наблюдениях формирование отграниченного скопления желчи в проекции удалённой доли печени. В 1 наблюдении флегмона передней брюшной стенки. В 1 случае несостоятельность швов культи толстой кишки. Случаев послеоперационной летальности не выявлено.

Интраоперационная кровопотеря в контрольной группе составила 450,0±110 мл., в основной группе 610,0±80 мл. Различия по этому показателю между группами незначимы.

Послеоперационный койко-день в контрольной группе составил 17,0±2,4 дня, в основной группе 18,0±3,35 дня. Различия по этому показателю между группами незначимы.

Показатели отдаленной выживаемости рассчитывали при помощи таблиц дожития для обеих групп методом Каплана-Майера (табл. 1.) В ходе исследования в расчёт брали только общую выживаемость.

Таблица 1

Показатели общей выживаемости			
Общая выживаемость	Основная группа	Контрольная группа	p
1-летняя	83,1%	55,3%	< 0,05
2-летняя	47,7%	14,8%	
3-летняя	42,1%	7,4%	
5-летняя	33,7%	нет	
Медиана выживаемости	19,0±2,35 мес.	12,8±1,61 мес.	

Таким образом, применение более агрессивной хирургической тактики в отношении больных с метастатическим колоректальным раком не сопровождается значимым ухудшением течения послеоперационного периода. Основные показатели непосредственных результатов хирургического лечения в группе больных с одномоментным вмешательством на толстой кишке и печени сопоставимы с аналогичными показателями для группы пациентов с этапным хирургическим вмешательством. При этом более гибкий и агрессивный подход в хирургическом лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком позволил значительно улучшить показатели отдалённой выживаемости, в частности удалось достичь 5-и летнюю выживаемость, а медиана выживаемости приблизилась к двум годам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammori J.Á., Kemeny N.E. Regional hepatic chemotherapies in treatment of colorectal cancer metastases to the liver // Semin. Oncol. — 2010. — Vol. 37, N2. — P. 139-148.

2. Headrick J.R., Miller D.L., Nagorney D.M., et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — Vol. 71, N3. — P. 975-979.

3. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2010. — Vol. 22, N 4. — P. 364-373.

4. *Leung E.Y., Roxburgh C.S., Leen E., Horgan P.G.* Combined resection and radiofrequency ablation for bilobar colorectal cancer liver metastases // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — Vol. 57, N 97. — P. 41-46.

5. *Mahmoud N., Bullard Dunn K.* Metastasectomy for stage IV colorectal cancer // *Colon Rectum.* — 2010. — Vol. 53, N 7. — P. 1080-1092.

6. *Pwint T.P., Midgley R., Kerr D.J.* Regional hepatic chemotherapies in the treatment of colorectal cancer metastases to the liver // *Semin. Oncol.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — P. 149-1459.

Информация об авторах: 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 777-323 e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com
 Расулов Родион Исмагилович — д.м.н., профессор, Хаматов Рафаил Камильевич — аспирант кафедры онкологии,
 Зубков Роман Александрович — к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением,
 Загайнов Александр Сергеевич — аспирант кафедры онкологии, Назарова Дарья Владимировна — врач-онколог

© ПАНЧЕНКО А.С., ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ТИХОНЕНКО О.А., ИГНАТЬЕВА А.В. — 2013
 УДК 616-053.31, 616.24

БРОНХОЛЁГЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МОРФОЛОГИЯ ЛЁГочНОЙ ТКАНИ

*Александра Сергеевна Панченко, Инесса Никандровна Гаймоленко,
 Ольга Александровна Тихоненко, Анна Владимировна Игнатъева*

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики детских болезней, зав. — к.м.н., доц. А.С. Панченко, кафедра педиатрии, зав. — д.м.н., проф. И.Н. Гаймоленко)

Резюме. Проведен анализ 55 случаев смерти недоношенных детей за период с 2007 по 2010 годы. Изучены особенности течения антенатального периода, влияющие на рождение недоношенного ребенка. Определены ряд причин формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в постнеонатальном периоде — это хроническая внутриутробная гипоксия плода, рождение в асфиксии, ранняя и длительная искусственная вентиляция легких. В группе детей с бронхолегочной дисплазией чаще диагностируются затяжное течение пневмонии, анемия и постнатальная гипотрофия, что может являться как причиной, так и следствием формирования хронического заболевания лёгких. Морфология лёгочной ткани у недоношенных детей характеризуется незрелостью лёгких, отеком, эмфиземой, утолщением межальвеолярных перегородок. Бронхолегочная дисплазия морфологически проявляется необратимыми изменениями легочной ткани в виде хронического воспаления и пневмофиброза.

Ключевые слова: новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: CAUSES OF FORMING AND MORPHOLOGY OF PULMONARY TISSUE

A.S. Panchenko, I.N. Gaimolenko, O.A. Tikhonenko, A.B. Ignatieva
 (Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. Fifty-nine protocols of post-mortem examinations of premature newborns, died during 2007 — 2010, were analyzed. Characteristics of the antenatal period, contributing to prematurity, were studied. Chronic intrauterine hypoxia, birth asphyxia, early and prolonged artificial lung ventilation are determined to be main causes of bronchopulmonary dysplasia in premature babies during the postnatal period. Prolonged pneumonia, anemia, and postnatal hypotrophy are diagnosed more often in babies with bronchopulmonary dysplasia. These pathologies are regarded both as causes and outcomes of chronic pulmonary disease development. Morphological characteristics of the pulmonary tissue in premature newborns are as follows: immaturity of lungs, edema, emphysema, interalveolar septum hypertrophy. Morphological manifestation of bronchopulmonary dysplasia is irreversible changes in the pulmonary tissue such as chronic pneumonia and pneumofibrosis.

Key words: newborn, bronchopulmonary dysplasia.

В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации и значительного ухудшения состояния здоровья женщин фертильного возраста, особую актуальность приобретает сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка. В последние годы отмечается увеличение количества детей, родившихся недоношенными. Частота рождения недоношенных детей в разных странах колеблется от 4 до 16% [1].

Развитие перинатальной медицины привело к значительному прогрессу в области интенсивной терапии среди недоношенных детей и позволило повысить выживаемость новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [1,3]. Маловесные дети являются группой высокого риска заболеваемости и смертности. Недоношенные дети часто имеют перинатальные поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), болезни легких (респираторный дистресс синдром, бронхолегочная дисплазия), нарушения слуха и зрения [1, 2, 4, 5].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одним из частых заболеваний недоношенных детей, которое нередко является причиной инвалидизации и смерти

детей [5, 6, 9]. Течение БЛД у детей характеризуется наличием хронической дыхательной недостаточности, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, эпизоды которого рассматривают как обострение заболевания [7]. Неблагоприятные исходы у детей с БЛД связаны с развитием осложнений и рядом сопутствующих состояний, прежде всего со стороны центральной нервной системы (детский церебральный паралич, задержка психического развития), органов чувств (ретинопатия недоношенного), сердца (легочная гипертензия, хроническое легочное сердце) [6]. У этих детей часто регистрируются инфекционные заболевания и дефицитные состояния [8].

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД (4,1% у детей первых трех месяцев жизни, 1,2-2,6% в грудном возрасте) [4, 12]. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолита [5]. На основании морфологических и рентгенологических сопоставлений представлены стадии развития БЛД [10]. Отмечается чередование участков эмфиземы и фиброателектазов, что создает картину

«бульжной мостовой». Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоской метаплазией бронхиального эпителия, облитерирующего бронхоолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхоол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующего интерстициального отека, интерстициального фиброза [10, 11].

Таким образом, с увеличением количества недоношенных детей возрастает проблема формирования хронических заболеваний легких, изучение которых актуально на современном этапе развития перинатальной медицины.

Целью настоящего исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и характерных морфологических изменений легочной ткани при данной патологии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 55 патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в Забайкальском крае в период с 2007 по 2010 годы. Все недоношенные дети с гестационным возрастом (ГВ) 25-36 недель (в среднем $30,15 \pm 2,4$ нед), с массой тела (МТ) при рождении от 930 до 2400 г (в среднем $1515 \pm 407, 5$ г).

Дети разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — недоношенные дети, которые имели клинический и патологоанатомический диагноз — бронхолегочная дисплазия ($n=23$). В данной группе ГВ детей составил в среднем $29,5 \pm 2,6$ нед с колебаниями от 25 до 34 нед, МТ при рождении $1386,08 \pm 364,1$ г. Критерием включения в 1-ю группу явились клиничко-рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии и характерная патоморфологическая картина гистологического исследования легких. 2-я группа — недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии ($n=32$). Гестационный возраст детей в группе составил в среднем $30,5 \pm 2,1$ нед, МТ — $1608 \pm 417, 2$ г. Как в 1-ой так и во 2-ой группах детей преобладали мальчики: 14 (61%) и 22 (69%) соответственно. Таким образом, недоношенные дети 1-й и 2-й групп сопоставимы по гестационному сроку и массе тела при рождении, в обеих группах преобладали мальчики ($p>0,05$).

Проведена оценка акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течение интра-, неонатального и постнеонатального периодов. Дана характеристика морфологической картины легких недоношенных детей сравниваемых групп.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, принятой на 18-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association), Хельсинки, Финляндия, 1964 г.

Статическая обработка данных проведена с помощью программы MS Excel и «Statistica-6» с применением основных методов описательной статистики и непараметрических методов. Проводилось определение значений медианы (Me) основных сравниваемых параметров групп, различия между группами устанавливали с применением критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат. При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе течения беременности установлено, что в исследуемых группах с одинаковой частотой отмечено осложненное течение антенатального периода. Наиболее часто беременность протекала на фоне ОРВИ, течения урогенитальных инфекций, угрозы прерывания, гестационной анемии и хронической фетоплацентарной недостаточности (табл. 1). Отягощенный соматический и гинекологический анамнез матерей представленных групп способствовал неблагоприятному течению беременности, досрочному её разрешению и рождению недоношенного ребенка. Хроническая внутриутробная гипоксия плода чаще встречалась у детей 1 группы ($\chi^2=8,654$, $p<0,05$), что возможно является фактором риска формирования БЛД.

В группе недоношенных с БЛД преобладали дети с ОНМТ и ЭНМТ ($p<0,05$), что согласуется с литературными данными о том, что чем ниже масса тела при рождении, тем выше частота формирования БЛД. Тяжесть состояния детей после рождения усугублялась наличием асфиксии. В группе детей с БЛД асфиксия встречалась у 22 недоношенных (95,6%), в группе сравнения у 22 младенцев (69,6 %) ($\chi^2=3,613$, $p<0,05$). У всех детей после рождения отмечались дыхательные нарушения и неврологическая симптоматика. С первых минут жизни у большинства детей обеих групп развилась клиника респираторного дистресс-синдрома. У 20 (86,9%) — в 1-й группе и у 22 (68,7%) детей группы сравнения ($\chi^2=1,55$, $p=0,213$).

Нарастание симптом дыхательной недостаточности у недоношенных детей потребовало проведения искусственной вентиляции легких с момента рождения в 21 случае (91,3%) в 1-й группе и у 22 детей (68,7%) во 2-ой группе. При анализе сроков искусственной вентиляции легких в группе детей с БЛД заместительную респираторную поддержку недоношенные в среднем — 28,9 дней, в группе сравнения длительность вентиляции составила — 9,3 дня ($p<0,05$).

В неонатальном периоде все дети имели сочетанную тяжелую патологию, которая оказывала неблагоприятное влияние на состоянии здоровья недоношенного ребенка (табл. 2). У детей 1-й группы наблюдалось поражение центральной нервной системы (вторичная постгеморрагическая гидроцефалия с атрофией головного мозга и развитием перивентрикулярной лейкома-

Таблица 1

Особенности течения беременности

Фактор	1-я группа (n= 23)		2-я группа (n=32)		Всего (n)	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
ОРВИ во время беременности	7	30,4	6	18,75	13	0,468
Урогенитальные инфекций	9	39,1	6	18,75	15	1,869
Угроза прерывания беременности на разных сроках гестации	6	26,08	11	34,2%	17	0,130
Гестационная анемия	6	26,08	11	34,3	17	0,130
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная и декомпенсированная форма)	22	95,6	27	81,8	49	0,783
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	18	78,2	11	33,3	29	8,654*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты тяжелой степени, прогрессирующая	3	13,04	4	12,5	7	0,123
Синдром задержки внутриутробного развития плода	3	13,04	1	3,12	4	0,758
Маловодие или многоводие	12	52,1	11	34,3	23	1,088
Гестоз	4	17,4	2	6,06	6	0,755

Примечание: статистическая значимость различий * $p<0,05$.

Таблица 2

Структура сочетанной патологии у недоношенных детей

Диагноз	1-я группа (n= 23)		2-я группа (n= 32)		Всего (n)	χ^2
	абс	%	абс	%		
Вторичная посгеморрагическая гидроцефалия, лейкомаляция	14	60,8	12	37,5	26	2,069
Внутриутробные инфекции, сепсис	11	47,8	13	40,6	24	0,065
Множественные пороки развития	9	39,1	10	31,2	19	0,102
Анемия недоношенного средней и тяжелой степени	19	82,6	11	34,3	30	11,324*
Постнатальная гипотрофия	8	34,7	1	3,1	9	7,623*
Затянувшаяся пневмония	16	69,5	1	3,1	17	24,637*

Примечание: статистическая значимость различий * $p < 0,05$.

ляции) в 11 (47,8%) случаях. В данной группе детей диагностированы генерализованные внутриутробные или приобретенные инфекции, с развитием некротического энтероколита, длительной тяжелой пневмонией в 10 (43,4%) случаях. Множественные пороки развития легких, сердца, головного мозга отмечались у 3-х (13%) детей. Тяжесть состояния детей данной группы усугублялась развитием анемии средней и тяжелой степени у 19 (82,6%), сформировавшейся постнатальной гипотрофии 2-3 степени — у 8 детей (34,7%) и затяжным течением пневмонии у 16 детей (69,5%). В группе сравнения неонатальный период протекал на фоне тяжелого гипоксически-геморрагического поражения ЦНС в форме внутрижелудочкового кровоизлияния 2-3 степени с последующей постгеморрагической гидроцефалией и развитием перивентрикулярной лейкомаляции у 12 детей (37,5%). Имело место течение внутриутробных или приобретенных инфекции (некротический энтероколит, пневмония, менингит, кардит) у 13 детей (40,6%). В данной группе детей тяжесть состояния осложнилась развитием анемии у 11 (34,3%), геморрагического синдрома — у 12 (37,5%) и острой почечной недостаточности — у 8 (25%) детей.

Таблица 3

Основной патологоанатомический диагноз умерших детей

Диагноз	Группа 1-я дети с БЛД (n=23)	Группа 2-я дети с БЛД (n=32)
Генерализованная внутриутробная инфекция	6 (26%)	9 (28%)
Поражение ЦНС (ВЖК 2-3 ст., посгеморрагическая гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция)	11 (48%)	13 (41%)
Респираторный дистресс-синдром	-	6 (19%)
Множественные врожденные anomalies развития	3 (13%)	2 (6%)
Некротический энтероколит 2-3 стадии	3 (13%)	2 (6%)

Таким образом, в исследуемых группах недоношенных детей отмечалась тяжелая сочетанная патология органов и систем, при этом анемия недоношенного, развитие постнатальной гипотрофии и затянувшееся течение пневмонии чаще встречалось у детей с БЛД ($p < 0,05$). В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности недоношенные дети сравниваемых групп погибли на 1-м году жизни. Чаще всего причиной смерти недоношенных дети стали тяжелые поражения ЦНС, наличие генерализованных инфекций (табл. 3). Всем умершим детям проведено патологоанатомическое исследование органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Байбарина Е.Н. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. Неонатология: национальное руководство. / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 709-730.
2. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей / Под ред. А.Н. Кокосова. — СПб.: СпецЛит, 2004. — С. 263-285.
3. Игнатова А.В., Гаймоленко И.Н., Панченко А.С. Бронхолегочная дисплазия: факторы риска формирования и диагностика // Забайкальский медицинский вестник. — 2012. — №2. — С. 42-46.
4. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Минск, 2010. — 20 с.
5. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 48 с.
6. Овсянников Д.Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения. // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т.6. №4. — С. 37-45.
7. Юрова И.Ю., Поливалов А.В. Формирование бронхиальной астмы у детей, родившихся недоношенными, в зависимо-

сти от режимов респираторной поддержки в неонатальном периоде. // Российский педиатрический журнал. — 2011. — №6 — С. 23-26.

8. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R., et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 356-396.

9. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. // Semin. Neonatol. — 2003. — Vol. 8. — P. 63-71.

10. Yatzik G.V., Davydova I.V., Basargina M.A., et al. The

effect of postnatal surfactant therapy on lung fibrosis in children with Bronchopulmonary Dysplasia // 4th Europediatrics. — М., 2009. — P. 110.

11. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. // N Engl J Med. — 1967. — Vol. 276. — P. 357-368.

12. Sunday M., Shan L., Subramaniam M. Immunomodulatory function of the diffuse neuroendocrine system: implications for bronchopulmonary dysplasia. // Endocrine Pathology, 2004. — V. 15. — P. 91-106.

Информация об авторах: Панченко Александра Сергеевна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-а, тел. (3022) 354324, факс (3022) 323058, e-mail: sashawomen@mail.ru; Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Игнатъева Анна Владимировна — ассистент кафедры, e-mail:annai78@yandex.ru; Тихоненко Ольга Александровна — к.м.н., доцент кафедры.

© АГЕЕВА Е.С., САРАНЧИНА Ю.В., ИПТЫШЕВ В.М., ШТЫГАСHEVA O.B. — 2013

УДК 616:612.017.1-092

РОЛЬ IL-2 И IL-4 В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ *HELICOBACTER PYLORI*

Елизавета Сергеевна Агеева, Юлия Владимировна Саранчина, Виктор Михайлович Иптышев, Ольга Владимировна Штыгашева

(Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова, г. Абакан, Ректор — д.м.н., проф. О.В. Штыгашева, кафедра фундаментальной медицины и гигиены, зав. — к.м.н. Е.С. Агеева)

Резюме. При хроническом гастрите (ХГ) спонтанный апоптоз лимфоцитов был выше, чем при язвенной болезни (ЯБ) (24,3% (21,8-27,1) и 21,4% (19,4-23,6), соответственно, $p < 0,05$). Интенсивность апоптоза при добавлении неспецифического индуктора — перекиси водорода — различалась. Апоптотический индекс был максимальным в контроле (79,1%) и минимальным при ЯБ (16,7%, $p < 0,05$), при ХГ — 33,3%. Факторами, модулирующим апоптоз могут быть как соотношение, так и концентрация цитокинов. В отличие от IL-2, концентрация IL-4 в сыворотке крови была статистически значимо выше при ХГ и ЯБ, по сравнению с контролем.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хронический гастрит, лимфоциты, апоптоз, IL-2, IL-4.

THE ROLE OF IL-2 AND IL-4 IN REGULATIONS OF APOPTOSIS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-INFECTION

E.S. Ageeva, Yu. V. Saranchina, V. M. Iptyshev, O. V. Shtygasheva
(State University of Khakasia named after N. F. Katanov, Abakan, Russia)

Summary. The spontaneous apoptosis of lymphocytes was higher in the patients with chronic gastritis (CG) than in the patients with stomach ulcer (SU) (24,3 (21,8-27,1) and 21,4 (19,4-23,6) %, respectively, $p < 0,05$). The intensity of apoptosis with nonspecific inductor — hydrogen peroxide — was different. The apoptotic index was maximum in the control (79,1%) and minimum in SU (16,7%, $p < 0,05$). 33,3 % in the CG. The factors, modulating apoptosis can be ratio and concentration of cytokine. Unlike IL-2, concentration of IL-4 in serum of blood was statistically significantly higher in CG and SU, in comparison with control.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, chronic gastritis, lymphocytes, apoptosis, IL-2, IL-4.

Helicobacter pylori (HP) — наиболее часто встречающаяся инфекция, уровень ее распространенности в разных регионах России колеблется от 50 до 70-80 % [4]. Среди патогенетических механизмов важным является способность HP воздействовать на лимфоциты, тем самым модифицировать иммунный ответ макроорганизма. Несомненно, что роль цитокинов в развитии HP-ассоциированных заболеваний (язвенной болезни, хронического гастрита) весьма значительна и разнообразна. Это определяется плейотропностью эффектов цитокинов и заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптотической гибели клеток.

При запуске специфического иммунитета в ответ на инфекционный агент продукция IL-2 активно увеличивается, развивается экспансия Т-лимфоцитов в очаг воспаления. Снижение IL-2 может свидетельствовать о развитии вторичной иммунологической недостаточности. Показано, что снижение количества цитотоксических лимфоцитов в ответ на HP коррелирует с низким уровнем продукции IL-2 лейкоцитами [15].

IL-4 является основным фактором в определении дифференцировки стимулированных антигеном наивных CD4+ Т-клеток в Th2 [2,12,14]. Продукция IL-4 Th2-клетками ведет к сильной клональной пролиферации и экспансии активированных В-клеток [7]. Показана взаимосвязь между концентрацией IL-4 и уровнем специфических IgG к HP в слизистой оболочке желудка [13]. При этом IL-4 также оказывает модулирующее действие на апоптоз лимфоцитов крови [3].

В связи с этим определенным интересом представляет изучение закономерностей функционирования иммунной системы в условиях хронической инфекции HP и возможного модулирующего влияния на апоптоз иммунорегуляторных цитокинов.

Целью исследования являлась оценка взаимосвязи между концентрацией IL-2 и IL-4 в сыворотке крови и апоптозом лимфоцитов крови у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом, в условиях хронической инфекции HP.

Материалы и методы

Обследовано 125 европеоидов (русских, пришлое население Республики Хакасия). Из них 60 больных с хроническим гастритом (ХГ), 35 — больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ). Средний возраст — $42,7 \pm 11,6$ лет, сопоставимых по полу. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту.

Диагноз ЯБ и ХГ был верифицирован при помощи морфологической оценки изменений слизистой оболочки желудка. НР диагностировали с использованием четырех методов: морфологического, быстрого уреазного теста, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологического метода — ИФА (уровень специфических IgG к НР в сыворотке крови).

Для оценки апоптотической гибели лимфоциты крови (3×10^6 клеток/мл) культивировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином (SIGMA, UK), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и антибиотиков. Апоптоз лимфоцитов крови оценивали через 24 ч с использованием микроскопа «MICROS» (Австрия) при увеличении: объектив 100 х окуляр 10 (окрашивание гематоксилин-эозином). Подсчитывали не менее 200 клеток. Критериями, характеризующими апоптоз *in vitro*, являлись кардио- и цитопатологические изменения (конденсация и маргинация хроматина, уменьшение объема клетки, пузырчатость и фрагментация клеточного ядра) [11]. Результаты выражали в %, характеризующих количество клеток с апоптотической морфологией ко всем остальным клеткам.

Для сравнительного анализа степени прироста индуцированного апоптоза в разных группах определяли апоптотический индекс (АИ), результаты выражали в %:

$$\text{АИ} = \frac{\text{индуцированный апоптоз} - \text{спонтанный апоптоз}}{\text{спонтанный апоптоз}} \cdot 100 \%$$

Оценку содержания цитокинов (IL-2, IL-4) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа согласно инструкции, предлагаемой производителем тест-системы («Procon», г. Санкт-Петербург). Учет результатов проводили с применением фотометра для микропланшетов «Immunochem-2100» при длине волны 450 нм. Результаты выражали в пкг/мл.

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75 процентилей (Q_{25} и Q_{75}). Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что относительное количество лимфоцитов крови у больных ЯБ и ХГ, соответствовало 36,2% (30,3-40,0) и 39,5% (36,2-43,3), оба показателя были статистически значимо выше, чем у здоровых доноров — 26,2 (20,3-27,9) %, $p < 0,05$. Абсолютное содержание лимфоцитов крови у больных ЯБ [$2,3 (1,9-2,7) \times 10^9/\text{л}$] и ХГ [$2,8 (2,1-3,5) \times 10^9/\text{л}$] статистически не отличалось от такового показателя у здоровых доноров [$1,9 (1,8-2,2) \times 10^9/\text{л}$].

Одной из причин изменения количества лимфоцитов в сыворотке крови и/или их субпопуляций может служить увеличение интенсивности процессов лимфопротиферации. Существует несколько причин модуляции пролиферативного ответа лимфоцитов. В качестве возможных рассматривают увеличение продукции ак-

тивирующих цитокинов либо снижение ингибирующих цитокинов.

В результате проведенного исследования показано, что концентрация IL-2 в сыворотке крови у пациентов с ЯБ составила 139,0 (67,0-256,0) пкг/мл, у больных ХГ — 110,0 (29,5-189,5) пкг/мл, однако, данные показатели статистически не отличались от такового у здоровых доноров — 197,0 (120,0-225,0) пкг/мл. У больных с ЯБ выявлена обратно пропорциональная зависимость между относительным содержанием лимфоцитов крови и концентрацией IL-2 ($r = -0,81$; $p < 0,05$). В отношении продукции IL-4 в сыворотке крови у пациентов с ХГ и ЯБ были обнаружены высокие значения показателя [350,0 (175,0-568,0) и 241,0 (168,0-370,0) пкг/мл, соответственно], что было статистически значимо превышало значение данного показателя в группе здоровых доноров [37,0 (20,5-56,0) пкг/мл, $p < 0,05$].

Изменение числа лимфоцитов крови при воспалении, может реализоваться и через модулирующий эффект цитокинов на запрограммированную гибель клеток.

Анализ апоптотической гибели лимфоцитов показал, что уровень спонтанного апоптоза при ЯБ составил 21,4% (19,4-23,6), при ХГ — 24,3% (21,8-27,1). В группе здоровых доноров данный показатель был равен 17,9% (16,5-19,0). Полученные данные демонстрируют статистически значимое увеличение апоптотической измененных лимфоцитов крови у больных ЯБ и ХГ, по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,05$). Уровень индуцированного перекисью водорода апоптоза лимфоцитов крови у пациентов с ЯБ составил 26,4% (22,0-28,6), у больных ХГ — 29,6% (27,8-33,8). Оба показателя были ниже, чем в контроле — 31,6% (27,1-34,8), хотя различия не были статистически значимыми. АИ был максимальным в группе здоровых доноров (79,1%), минимальным — при ЯБ (16,7%, $p < 0,05$), при ХГ — 33,3 %.

Известно, что IL-2 может выступать как проапоптотический, так и антиапоптотический цитокин. Под действием IL-2 усиливается индукция клеточных рецепторов и образование FasL и TNF α цитокин вызывает повышение чувствительности Т-лимфоцитов к апоптозу [5]. Действие цитокинов носит дозозависимый характер. В высоких концентрациях IL-2 обеспечивает устойчивость лимфоцитов к апоптотической гибели. В случае отсутствия экспрессии IL-2 и его клеточного рецептора угнетается. В результате этого клетки подвергаются апоптозу, связанному с нехваткой цитокина. Данный механизм ограничивает иммунный ответ после устранения патогена. Высокая интенсивность запрограммированной гибели лимфоцитов, сопровождается угнетением продукции IL-2, как правило, наблюдается при инфекционной патологии. Эффекты IL-4 также могут быть как проапоптотическим, так и антиапоптотическим, в зависимости от концентрации цитокина в крови [6,8]. В апоптогенные концентрации цитокина инициируют как митохондриальный, так и p53-зависимый пути реализации запрограммированной клеточной гибели [9].

Определенное значение имеет генотип НР. Показано, что VasA субтипы НР — этиологический фактор риска развития ЯБ у пришлого населения (европеоидов) Республики Хакасия [1,10], оказывают иммуносупрессирующее действие на Т-лимфоциты через ингибирующее влияние на клеточную пролиферацию и IL-2 [16].

Таким образом, апоптоз клеток иммунокомпетентного звена играет важную роль в поддержании регуляции и исхода воспаления. Повышение апоптоза приводит к дефициту иммунных клеток, изменению субпопуляционного состава лимфоцитов и является одним из проявлений нарушений иммунореактивности. Нами было выявлено, что у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью, наряду с изменением числа кле-

ток лимфоцитарного звена, отмечались разной степени выраженности, изменения апоптотической гибели лимфоцитов крови. Обнаруженные закономерности реали-

зации апоптотической гибели иммунных клеток могут являться результатом модулирующего влияния ИЛ-2 и ИЛ-4 и определяются дозой цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Е.С., Штыгашева О.В. Особенности ассоциации полиморфных маркеров —251 T>A гена ИЛ-8 и полиморфизм генов *Helicobacter pylori* у коренных и пришлых жителей Хакасии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 2 (84). Ч. 2. — С. 9-12.
2. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. — 2002. — № 2. — С. 77-79.
3. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В. и др. Практические аспекты и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. — Новосибирск: Наука, 2009. — 274 с.
4. Костюнин К.Ю., Огарков О.Б., Суханов А.В. и др. Исследование хеликобактерного гастрита в Иркутской области: роль и место морфологического метода // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — Т. 85, №2. — С. 78-82.
5. Потанин М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. 2002. — № 4. — С. 235-242.
6. Рязанцева Н.В., Чечина О.Е., Новицкий В.В. и др. Молекулярные мишени проапоптотического действия ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α при поляризации иммунного ответа по Th1- и Th2 пути // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием г. Новосибирск, 27-29 октября 2009 г. — Новосибирск, 2009. — С. 226-227.
7. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: рук-во для врачей. — СПб., 1998. — 113 с.
8. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Молекулярные механизмы цитокиновой регуляции апоптоза лимфоцитов // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, № 2. — С. 176.
9. Чечина О.Е., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Белки семейства Bcl-2- молекулярные мишени проапоптотического действия ИЛ-2 и ИЛ-4 // Иммунология. — 2011. — Т. 32, № 3. — С. 127-130.
10. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация *сag A* и *vac A* штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. // Росс. журнал гастроэнтер., гепатологии и колопроктол. — 2004. — №2. — С. 84-87.
11. Allen R.T., Hunter W.J., Agrawal D.K. Morphological and Biochemical Characterization and Analysis of Apoptosis // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. — 1997. — Vol. 37, №4. — P. 215-228.
12. Khaled W.T., Read E.K.C., Nicholson S.E., et al. The IL-4/IL-13/Stat6 signalling pathway promotes luminal mammary epithelial cell development // Development. — 2007. — Vol. 134 (15). — P. 2739-2750.
13. Lucey D.R., Clerici M., Shearer G.M. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases // Clinical Microbiology Reviews. — 1996. — Vol. 9 (4). — P. 532-562.
14. Nasta F., Ubaldi V., Pace L., Doria G., et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibits GATA-3 but not T-bet mRNA expression during Th cell differentiation // Immunology. — 2006. — Vol. 117. — P. 358-367.
15. Rudnicka K., Włodarczyk M., Moran A.P., et al. *Helicobacter pylori* antigens as potential modulators of lymphocytes cytotoxic activity // Microbiology and Immunology. — 2012. — Vol. 56 (1). — P. 62-75.
16. Sewald X., Jimenez-Soto L., Haas R. PKC-dependent endocytosis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in primary T lymphocytes // Cell Microbiology. — 2011. — Vol. 13 (3). — P. 482-496.

Информация об авторах: Агеева Елизавета Сергеевна — к.м.н., заведующий кафедрой, 655004, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Пушкина, 178, тел.: (3902) 342720, e-mail: Ageevaeliz@rambler.ru; Саранчина Юлия Владимировна — аспирант кафедры, e-mail: july.saran4ina2010@yandex.ru; Иптышев Виктор Михайлович — заведующий лабораторией, 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 23, тел. (3902)22-42-06, 25-76-77, e-mail: iptyshevVictor@mail.ru; Штыгашева Ольга Владимировна — д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой, 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, пр. Ленина, 90, тел. (3902) 243018; факс: 243573, e-mail: Olgashtygashева@rambler.ru

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© БУЛИЕВА Н.Б. — 2013
УДК 616

ДЕСКРИПТИВНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ФОРМ ГЕМОБЛАСТОЗОВ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ В СРАВНЕНИИ С УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТЬЮ ЗА ПЕРИОД 2004-2010 ГГ.

Наталья Борисовна Булиева

(Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н. Ф.И. Петровский, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. О.Н. Рагозин)

Резюме. В статье проводится сравнительная оценка распространенности, заболеваемости, смертности, гендерной и возрастной характеристики хронического лимфолейкоза, Ходжкинских и неходжкинских лимфом, множественной миеломы за период 2004-2010 гг. на Крайнем Севере, в сравнении с центральным районом России. В результате исследования, в Ханты-Мансийском автономном округе были установлены более высокие показатели распространенности гемобластозов по сравнению с Ульяновской областью, хотя в центральной районе достоверно преобладала множественная миелома ($p < 0,05$), а в северном — лимфогранулематоз ($p < 0,05$). Наибольший вклад в показатели заболеваемости и смертности в обоих районах отмечен за счет неходжкинских лимфом, а, как факторы риска, отмечены мужской пол и возраст пациентов старше 60 лет.

Ключевые слова: гемобластозы, распространенность, заболеваемость, смертность, Ханты-Мансийский округ, Ульяновская область.

DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF SOME FORMS OF HEMOBLASTOSISES IN KHANTY-MANSIYSK' AUTONOMOUS REGION VERSUS ULYANOVSK' REGION OVER A PERIOD OF 2004-2010 YEARS

N.B. Bulieva

(The Department of hospital therapy of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia)

Summary. The comparative estimation of prevalence, morbidity, mortality, gender and age-related features of chronic lympholeukemia, Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas, multiple myeloma for the period 2004-2010 years on the Far North and central region of Russia is conducted in the paper. The higher indices of prevalence of hemoblastosises in Khanty-Mansiysk as compared to Ulyanovsk have been shown. Multiple myeloma was prevalent in central region ($p < 0,05$), but lymphogranulomatosis dominated in the Far North ($p < 0,05$). A most contribution to the indexes of morbidity and mortality in both region was marked due to non-Hodgkin lymphomas. The male sex and age older 60 years were considered as the risk factors in the patients with hemoblastosises.

Key words: hemoblastosises, prevalence, morbidity, mortality, Khanty-Mansiysk' region, Ulyanovsk' region.

Злокачественные новообразования лимфатической и кровяной ткани входят в число наиболее распростра-

ненных опухолей и являются одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии [9-12,14]. По данным Национального ракового регистра, в 2004-2010 гг. стандартизованные показатели заболеваемости лейкозами и лимфомами составляли 14,8 на 100 тысяч населения среди мужчин и 11,0 среди женщин [4-6]. Из них, в 2007 г. злокачественные лимфомы составили 59,5%, лейкозы — 40,5%. Предполагается, что действительный уровень заболеваемости гемобластозами на 25-30% выше, причем следует отметить территориальные особенности новообразований системы крови со значительным разбросом в разных регионах и постоянным ростом данного показателя [2,6,7,8,15].

Цель исследования. Проанализировать эпидемиологические особенности хронического лимфолейкоза, Ходжкинских и неходжкинских лимфом, множественной миеломы за период 2004-2010 гг. на Крайнем Севере в сравнении с центральным районом России.

Материалы и методы

Был изучен региональный раковый регистр Ханты-Мансийского автономного округа и Ульяновской области. В работе использовалась следующая медицинская документация: «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» (№7), «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» (№35), журнал учета приема больных и отказа в госпитализации (001/у), медицинская карта стационарного больного (история болезни, 003/у), медицинская карта амбулаторного больного (025/у), контрольная карта диспансерного наблюдения за больным злокачествен-

ным новообразованием (У30-6). Кроме того, проведен ретроспективный анализ 1770 историй болезни в данных регионах.

При кодировании диагнозов по нозологическим формам использовался классификатор МКБ-10 [13]. Учитывались следующие нозологические формы: неходжкинские лимфомы (НХЛ)-С82-С85, С96; лимфогранулематоз (ЛГМ)-С81.0-С81.9; множественная миелома (ММ)-С90.0-С90.2; хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)-С91.1.

Расчеты проводились с учетом общих эпидемиологических показателей.

Во внимание брались следующие параметры: распространенность, заболеваемость, смертность от указанных форм гемобластозов на 100 тыс. населения, гендерная и возрастная характеристика показателей [1,3].

Использовались описательный статистический метод определения заболеваемости хроническими формами злокачественных новообразований системы крови, ее структурного анализа и территориальной распространенности в различных по возрасту группах населения изучаемых регионов/

Расчет показателя заболеваемости проводился по формуле:

$$Y = n \times 105 / N, \text{ где}$$

Y — показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения соответствующего региона) за год; n — число выявленных случаев заболевания за год; N — среднегодовая численность населения исследуемой географической группы.

Расчет показателя смертности проводился по формуле:

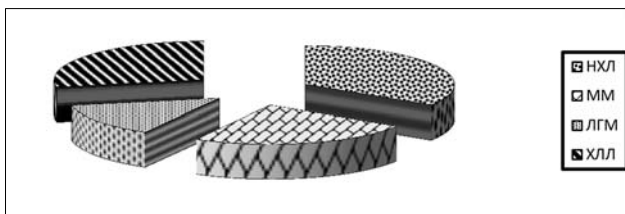


Рис. 1. Структура лимфопролиферативных заболеваний у больных северного и центрального районов.

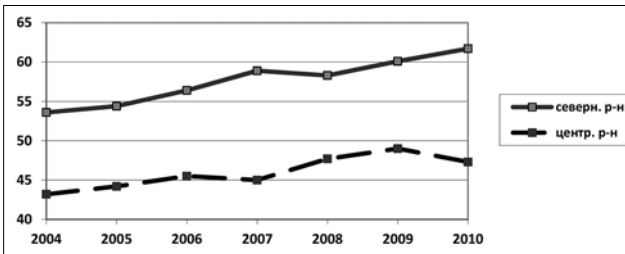


Рис. 2. Динамика распространенности гемобластозов на 100 тыс. в северном и центральном районе за период 2004-2010 гг.

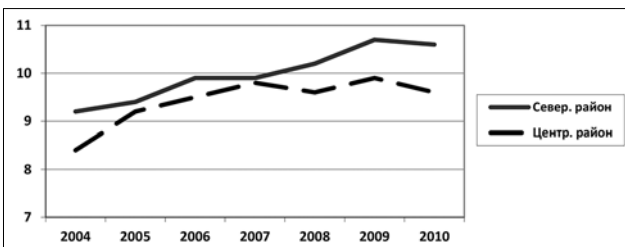


Рис. 3. Динамика заболеваемости гемобластомами среди жителей северного и центрального районов.

$Z = n \times 105 / N$, где

Z — показатель смертности (на 100 тыс. населения соответствующего района) за год; n — число выявленных случаев смерти за год; N — среднегодовая численность населения исследуемой группы.

Сравнения различия частот заболеваемости, смертности, распространенности злокачественных новообразований проводили путем построения и анализа таблиц сопряженности (таблиц «2x2») с вычислением точного одностороннего критерия Фишера. Для статистического анализа полученных данных использовали программные пакеты «Statistica for Windows 8.0» (Stat Soft inc., США) и «Microsoft Excel, 2007» (Microsoft, США). Уровнем статистической значимости служила величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным региональных регистров, число больных с гемобластомами, состоящих на учете за период 2004-2010 гг. в Ханты-Мансийском автономном округе (Югра) составило в 2004 г. — 683, 2005 г. — 738, 2006 г. — 833, 2007 г. — 877, 2008 г. — 890, 2009 г. — 914, 2010 году — 950. В Ульяновской области на учет состояло в 2004 г. — 584, 2005 г. — 591, 2006 г. — 604, 2007 г. — 595, 2008 г. — 627, 2009 г. — 640, 2010 г. — 612 пациентов с гемобластомами. Число первично выявленных случаев гемобластозов в Ханты-Мансийском автономном округе число составило в 2004 г. — 137, 2005 г. — 138, 2006 г. — 146, 2007 г. — 130, 2008 г. — 154, 2009 г. — 162, 2010 году — 163. В Ульяновской области данные показатели составили, соответственно: в 2004 г. — 117, 2005 г. — 123, 2006 г. — 126, в 2007 г. — 129, в 2008 г. — 126, в 2009 г. — 129, в 2010 г. — 127.

При ретроспективном анализе, в структуре лимфопролиферативных заболеваний северного и центрального районов доминирующее число пациентов было с неходжкинскими лимфомами — 34,0%, немногим

меньше — с хроническим лимфоцитарным лейкозом — 28,0%, далее по частоте встречаемости можно отметить множественную миелому — 24,2%, с наиболее низким показателем распространенности лимфогранулематоза — 13,8% (рис. 1).

Следует отметить различия распространенности разных форм гемобластозов среди населения Ханты-Мансийского автономного округа и Ульяновской области, табл. 1. Среди жителей северного района было установлено 33,9% случаев неходжкинских лимфом, 272 (26,9%) — хронического лимфолейкоза, 222 (22,0%) — множественной миеломы, 174 (17,2%) случая лимфогранулематоза.

Последующий анализ проводился с целью изучения структуры распространенности гемобластозов в Ханты-Мансийском автономном округе и Ульяновской области. Так, среди жителей северного и центрального регионов, как и в целом, в структуре гемобластозов первое место заняли неходжкинские лимфомы (33,9% и 34,2% соответственно), второе — хронический лимфолейкоз (26,9% и 29,5%), третье место — множественная миелома — (22,0% и 27,6%), затем — лимфогранулематоз (17,2% и 8,7%). Как видно, в Ханты-Мансийском автономном округе по сравнению с Ульяновской областью преобладал лимфогранулематоз, в центральном районе — множественная миелома.

Таблица 1

Частота встречаемости хронических лимфопролиферативных заболеваний среди жителей северного и центрального регионов

	Ханты-Мансийский автономный округ	Ульяновская область
Неходжкинские лимфомы	33,9%	34,2%
Хронический лимфолейкоз	26,9%	29,5%
Множественная миелома	22,0%	27,6%
Лимфогранулематоз	17,2%	8,7%

В динамике, с 2004 по 2010 год отмечен некоторый рост показателя распространенности гемобластозов в целом (на 13,0%; $p < 0,05$), а также в северном и центральном районах (рис. 2). В частности, в Ханты-Мансийском автономном округе динамика распространенности гемобластозов составила: в 2004 г. — 53,6, 2005 г. — 54,4, 2006 г. — 56,3 на 100 тыс., в 2007 г. — 58,9 на 100 тыс., в 2008 г. — 58,3 на 100 тыс., в 2009 г. — 60,1 на 100 тыс., в 2010 г. — 61,7 на 100 тыс. В Ульяновской области данные показатели составили, соответственно: в 2004 г. — 43,2, 2005 г. — 44,2, 2006 г. — 45,5 на 100 тыс., в 2007 г. — 45,0 на 100 тыс., в 2008 г. — 47,7 на 100 тыс., в 2009 г. — 49,0 на 100 тыс., в 2010 г. — 47,3 на 100 тыс.

При анализе заболеваемости гемобластомами в северном и центральном регионах за 2004-2010 гг., выявлен рост показателей с 9,2 на 100 тыс. в 2004 г. до 10,6 на 100 тыс. населения в 2010 г. среди жителей Ханты-Мансийского автономного округа, подобная тенденция установлена среди населения Ульяновской области — с 8,4 до 9,6 на 100 тыс. (рис. 2).

При анализе заболеваемости гемобластомами по возрастным группам установлено, что наибольшая частота заболевания наблюдалась в возрасте 60 лет и старше (18,97 на 100 тыс. населения соответствующего возраста в Ханты-Мансийском автономном округе и 15,6 — в Ульяновской области), наименьшая — в возрасте до 40 лет (общая заболеваемость — 8,65 на 100 тыс. населения северного района, 7,7 на 100 тыс. — для жителей центрального района) (рис. 3).

Кроме данных региональных регистров, среди групп пациентов, включенных в ретроспективное исследование также был проведен гендерный и возрастзависимый анализ распространенности гемобластозов. Как видно из таблицы 2, как в северном, так и в центральном

районе преобладали лица мужского пола 58,0% и 63,2% соответственно. Возрастная характеристика пациентов, включенных в ретроспективный анализ, достоверно не отличалась — $48,4 \pm 17,6$ и $44,8 \pm 14,9$ лет ($p > 0,05$), причем в обеих группах преобладали лица среднего возраста (40-60 лет) — 54,7% и 59,3%.

Таблица 2

Возрастная и гендерная характеристика групп пациентов, включенных в ретроспективное исследование

Показатели	Ханты-Мансийский автономный округ (n=1010)	Ульяновская область (n=760)	p
Средний возраст	48,4±17,6	44,8±14,9	p>0,05
более 60 лет	85 (8,4%)	56 (9,2%)	p>0,05
40-60 лет	552 (54,7%)	363 (59,3%)	p>0,05
до 40 лет	373 (36,9%)	193 (31,5%)	p>0,05
Мужчины	586 (58,0%)	480 (63,2%)	p>0,05
Женщины	424 (42,0%)	280 (36,8%)	p>0,05

p — статистическая значимость разницы показателей по точному критерию Фишера одностороннему.

Средний показатель смертности от гемобластозов за 2004-2010 г. составил в Ханты-Мансийском автономном округе — $4,33 \pm 1,09$, в Ульяновской области — $3,46 \pm 0,84$ ($p < 0,05$) на 100 тыс. населения, рис. 4. Следует указать на несколько большие показатели смертности в северном районе против центрального.

Также был проведен анализ коэффициента относительного риска смертности от лимфопролиферативных заболеваний для северного региона, в сравнении с центральным. Показатель риска для Ханты-Мансийского автономного округа составил 1,19, с доверительным интервалом 0,86-1,65 по отношению к Ульяновской области. Таким образом, вероятность «относительного риска» смертности от гемобластозов превалировала в северном регионе.

При изучении динамики смертности от лимфопролиферативных заболеваний, отмечен рост показателя от 2004 к 2010 году. Так, в Ханты-Мансийском автономном округе в 2004 г. смертность от гемобластозов составила 2,8 на 100 тыс., в 2005 г. — 3,1 на 100 тыс., в 2006 г. — 4,19 на 100 тыс., в 2007 г. — 4,23 на 100 тыс., в 2008 г. — 4,98 на 100 тыс., в 2009 г. — 5,33 на 100 тыс., в 2010 г. — 5,71 на 100 тыс. В Ульяновской области данные можно представить следующим образом: в 2004 — 2,3, в 2005 г. — 2,2, в 2006 г. — 3,99, в 2007 г. — 3,90, в 2008 г. — 3,72, в 2009 г. — 3,94, в 2010 г. — 4,19, рис. 5.

В структуре смертности от гемобластозов за пятилетний период лимфомы составили 43,6% и 42,5% (161 и 123 случаев), лимфогранулематоз — 18,7% и 19,2% (69 и 55 случаев), хронический лимфолейкоз — 22,8% и 24,5% (84 и 71 случай), множественная миелома — 14,9% и 13,8% (55 и 40 случаев), рис. 6.

Таким образом, среди эпидемиологических особенностей хронических форм гемобластозов следует отметить более высокую их распространенность в Ханты-Мансийском автономном округе, в сравнении с Ульяновской областью, $p < 0,05$. Наибольший вклад в показатели заболеваемости и смертности отмечен за счет неходжкинских лимфом, $p < 0,05$, хотя за период с 2006

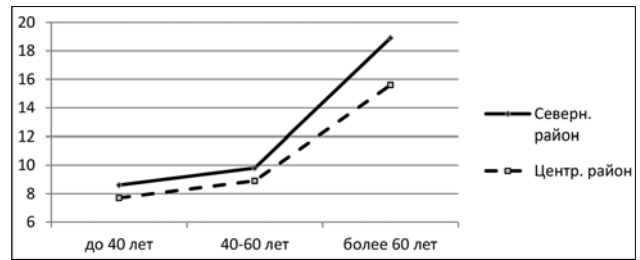


Рис. 3. Возрастные особенности заболеваемости лимфопролиферативными заболеваниями в центральном и северном районах.

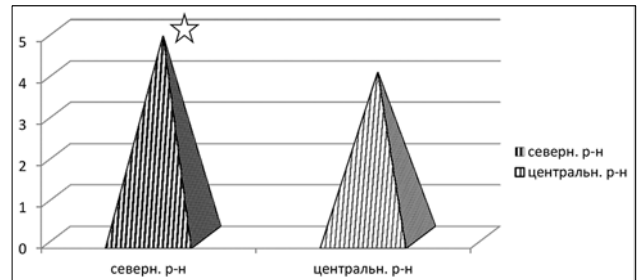


Рис. 4. Средняя смертность от гемобластозов в северном и центральном районах за период 2004-2010 гг.

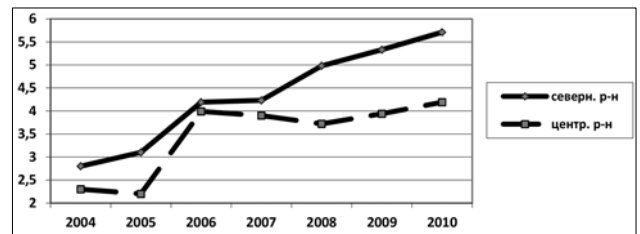


Рис. 5. Динамика показателей смертности от лимфопролиферативных заболеваний за пятилетний период в северном и центральном районах.

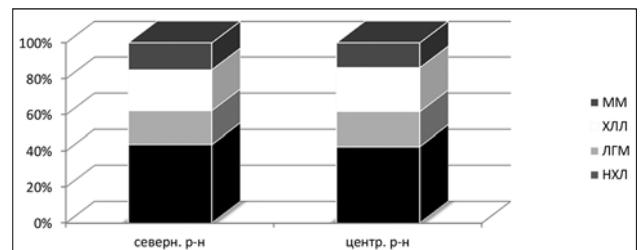


Рис. 6. Нозологическая структура смертности от гемобластозов за пятилетний период в северном и центральном районах.

по 2010 г. распространенность и заболеваемость гемобластомами имела тенденцию к повышению для населения как северных, так и центральных районов. При анализе нозологической структуры, достоверные различия по распространенности лимфопролиферативных заболеваний между центральным и северным районом установлены для множественной миеломы (Ульяновская область) и лимфогранулематоза (Ханты-Мансийский автономный округ), $p < 0,05$. При гендерной и возрастной оценке распространенности и заболеваемости в изучаемых районах как фактор риска можно отметить мужской пол и возраст старше 60 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. — С. 85-106.
- Борисова М.В., Гончарук З.Н., Таранушенко Т.Е. и др. Структура и частота встречаемости лейкозов у детей

Красноярского края за 1991-2004 г. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, №1. — С. 72-73.

- Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ в 1994 г. — М.: ОНЦ РАМН, 1995. — Ч. 2. — 193 с.

4. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 2002 г. / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МЗ РФ, МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. — 227 с.

5. Чернов В.М., Румянцев А.Г. Заболеваемость острыми лейкозами и неходжкинскими лимфомами в некоторых территориях России. // Сборник материалов V съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». — Казань, 2000. — Т. 3. — С. 249-251.

6. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004-2009 гг. оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — №3 (45). — С. 29-34.

7. Bosetti C., Malvezzi M., Chatenoud L., et al. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. // Ann. Oncol. — 2005. — Vol. 3. — N 16. — P. 489-511.

8. Curado M.P., Pontes T., Guerra-Yi M.E. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. // Rev. Panam. Salud. Publica. — 2011. — Vol. 29(2). — P. 96-102.

9. Jensen O.M., Parkin D.M., Maclennan R., et al. Cancer registration principles and methods. — Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991. — P. 126-158.

10. Kaedor J.M., Day N.E., Clare A., et al. Leukaemia following Hodgking's disease. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322, N1. — P. 7-13.

11. Levi F, Lucchini F, Negri E., et al. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. // Leukemia. — 2000. — №11. — P. 1980-1985.

12. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosar C.L., et al. SEER Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. // <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2001/2004>.

13. World Health Organization. International classification of diseases. 10th revision. Geneva: WHO, 1992.

14. World Health Organization. Mortality Database 2010. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/>. Accessed on 25 February 2010.

15. Yang L., Parkin D.M., Li L. et al. Time trends in cancer mortality in China: 1987-1999. // Int. Jour. Cancer. — 2003. — Vol. 5. N106. — P. 771-783.

Информация об авторе: Булиева Наталья Борисовна — к.м.н., доцент, e-mail: nat-bulieva@yandex.ru.

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., ПАНФЕРОВА Е.В., УШАКОВА И.В., КРЫЖНАЯ Л.В., КЛИМОВА И.Д. — 2013
УДК 618.19-006.6-036.22

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2,3}, Елена Владимировна Панферова^{1,2}, Ирина Викторовна Ушакова¹,
Лада Владиславовна Крыжная¹, Ирина Дмитриевна Климова¹

(¹Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ³Иркутский 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. Представлена информация об основных показателях злокачественных новообразований молочной железы, характеризующих состояние онкологической помощи женскому населению Иркутской области по данным отчетов муниципальных учреждений здравоохранения. Дана оценка таких показателей, как доля морфологически верифицированных диагнозов, заболеваемость женщин по возрастным группам, структура заболеваемости женщин Иркутской области раком молочной железы, смертность от рака молочной железы. Кратко охарактеризованы типичные ошибки, допущенные при заполнении медицинских свидетельств о смерти муниципальными учреждениями здравоохранения.

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, смертность, структура, морфологическая верификация, динамика, Иркутская область.

CANCER OF MAMMARY GLAND: MORBIDITY, MORTALITY (POPULATION RESEARCH)

Viktoria Dvornichenko^{1,2,3}, Elena Panferova^{1,2}, Irina Ushakova¹, Lada Kryzhnaya¹, Irina Klimova¹
(¹Irkutsk Regional Oncological Hospital, ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies, ³Irkutsk State Medical University)

Summary. Information of the main indicators of breast cancer characterizing condition of the oncological service to the female population of the Irkutsk region according to reports of municipal authorities of health care is presented. The assessment of such indicators, as share of morphologically verified diagnoses, morbidity of women according to age groups, structure of breast cancer disease in the Irkutsk region, breast cancer mortality is given. The typical mistakes in filling the health certificates on death by municipal authorities of health care are briefly characterized.

Key words: malignant new growths, death rate, structure, morphological verification, dynamics, Irkutsk region.

Рак молочной железы (РМЖ) — злокачественное новообразование, которое наиболее боится женщины, поражает каждую восьмую женщину в течение жизни, является наиболее частой (помимо рака кожи) формой рака среди женщин в развитых странах мира и входит в число двух самых частых причин смерти от онкологических заболеваний. Смертность от РМЖ снижается во многих странах, что может отражать совершенствование методов диагностики и лечения. Принято считать, что маммографический скрининг улучшает результаты выживания у женщин с диагностированным РМЖ, в связи с чем, многие страны разработали хорошо скоординированные скрининговые программы.

Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн. новых случаев онкологических заболеваний, и более 6,2

млн. человек умирают от рака. По данным М. Miller, в 2000 г. доля пожилых и людей преклонного возраста составляла приблизительно 14% населения Земли, а к 2050 г. может достигнуть 25% и более. В развитых странах 46% случаев рака регистрируется в возрастной группе старше 64 лет, а в 2050 г. ожидается рост этого показателя до 71%. Согласно прогнозу ВОЗ, увеличение народонаселения и старение человеческой популяции могут стать причиной роста онкологических заболеваний к 2020 г. до 15 млн. и 10 млн. смертельных исходов.

Цель исследования: разработать основные принципы профилактики заболеваемости и смертности вследствие злокачественных новообразований молочной железы на территории Иркутской области.

Таблица 1
Ранжированные стандартизованные показатели заболеваемости женщин РМЖ в Сибирском Федеральном округе России

Ранг	Территории	Стандартизованный показатель
1	Томская область	56,08
2	Омская область	54,61
3	Иркутская область	50,89
4	Новосибирская область	47,10
5	Кемеровская область	45,20
6	Красноярский край	44,77
7	Алтайский край	44,76
8	Республика Бурятия	42,92
9	Забайкальский край	42,80
10	Республика Хакасия	40,47
11	Республика Тыва	28,49
12	Республика Алтай	28,04

Материалы и методы

Информационной основой для изучения основных показателей, характеризующих состояние онкологической помощи женскому населению Иркутской области, послужил банк данных о больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, формируемый в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск) с 1990 г. На основе данных официальной учетно-отчетной медицинской документации онкологических кабинетов муниципальных учреждений здравоохранения области (контрольные карты, формы № 7 и 35), данных ЗАГС и Территориального органа Федеральной службы государственной статистики Иркутской области.

Анализ ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым методом (мировой стандарт). Динамика показателей исследовалась с использованием уравнений линейной регрессии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ «Excel 2003», «Statistica 8.0».

Результаты и обсуждение

В России ежегодно (2010г.) регистрируется более 57 000 (57 241) случаев РМЖ, «грубый» показатель заболеваемости равен $75,05^0 /_{0000}$, стандартизованный — $45,75^0 /_{0000}$. Состоит под наблюдением онколога более 500 тыс. (504 808) женщин, пролеченных по поводу РМЖ. Максимальные стандартизованные показатели заболеваемости женщин по поводу РМЖ зарегистрированы в Чеченской республике — $76,87^0 /_{0000}$, Чукотском автономном округе — $66,62^0 /_{0000}$, Камчатском крае — $57,26^0 /_{0000}$, Томской области — $56,08^0 /_{0000}$, Омской области — $54,61^0 /_{0000}$, в гор. Москва — $53,11^0 /_{0000}$. В Иркутской области его уровень составляет — $50,89^0 /_{0000}$.

В табл. 1 представлены уровни стандартизованных показателей заболеваемости женщин РМЖ в Сибирском Федеральном округе России.

Ежегодно в России умирают более 23 000 женщин (23 282 в 2010 г.) от РМЖ.

Грубый показатель смертности в 2010г. составил $30,52^0 /_{0000}$, стандартизованный — $16,93^0 /_{0000}$. В Сибирском Федеральном округе от РМЖ умерло 2 922 женщины. «Грубый» и стандартизованный показатели соответственно $27,88^0 /_{0000}$ и $16,81^0 /_{0000}$.

В Иркутской области регистрируется более 900 новых случаев РМЖ ежегодно (1032 — в 2010 г.). Удельный вес заболевания среди всех злокачественных новообразований в 2010 г. составил 10,8%. В 2010 году умерло от РМЖ 384 женщины. «Грубый» показатель составил $28,54^0 /_{0000}$, стандартизованный — $17,88^0 /_{0000}$.

В табл. 2 представлена динамика абсолютных чисел, «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости женщин Иркутской области раком молочной железы.

Таблица 2

Заболеваемость женщин Иркутской области раком молочной железы. МКБ-10: С 50

Годы	Абс. число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
1996	630	43,51	34,15
2001	764	53,55	39,32
2002	694	48,83	34,55
2003	780	57,01	41,01
2004	851	62,45	43,67
2005	939	69,20	47,45
2006	903	86,83	45,88
2007	964	71,55	49,03
2008	912	57,76	45,80
2009	981	72,90	49,58
2010	1032	76,70	50,89
Процент прироста (убыли)	63,81	76,28	49,02
Среднегодовой прирост (убыли)	4,90	5,87	3,77

Динамика повозрастных показателей заболеваемости представлена в табл. 3.

Важно обратить внимание на то, что за весь период наблюдения в отдельные годы зарегистрированы единичные случаи РМЖ у женщин в возрасте до 20 лет. Четко прослеживается закономерность существенно увеличения заболеваемости молодых женщин РМЖ (начиная с 1996 г.) в возрастных группах от 25 до 45 лет.

В табл. 4 представлены сведения о структуре заболеваемости женщин РМЖ за период с 2005-2010 гг. с учетом четвертого знака МКБ-Х по базе дан-

Таблица 3

Заболеваемость женщин Иркутской области РМЖ МКБ-10: С50 (на 100 000)

Годы	Абс. число	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
1996	699	2,8	2,2	9,2	20,6	62,7	86,9	138,4	99,9	161,3	122,7	140,9	163,2	134,0	158,3
2001	764	0,9	1,0	12,4	43,2	70,0	111,1	106,6	128,1	135,6	152,6	64,1	34,2	12,8	3,4
2002	694	0	4,7	5,4	28,8	55,6	85,8	108,9	95,7	143,2	125,3	117,9	128,1	169,4	59,4
2003	780	0	4,7	11,8	32,0	72,1	107,7	131,7	139,7	127,6	142,7	106,9	138,6	69,0	110,3
2004	851	0,8	2,9	16,2	27,5	67,7	108,8	151,5	184,8	166,4	218,2	197,5	211,9	277,8	230,5
2005	939	0	4,8	12,6	42,9	78,2	110,5	154,1	179,6	171,4	266,9	205,1	264,5	289,3	282,8
2006	903	0,9	5,7	14,5	31,8	61,3	110,2	171,1	186,9	212,9	190,7	238,1	267,9	230,8	115,1
2007	964	2,5	6,6	14,2	33,5	60,5	102,7	148,5	169,2	234,9	150,1	221,3	178,5	211,5	148,4
2008	912	0,8	7,4	18,2	25,5	71,2	117,2	136,6	172,2	184,5	139,9	172,8	71,2	175,8	100,9
2009	981	1,6	3,6	10,0	41,5	82,8	96,1	127,5	182,3	229,8	218,8	190,2	169,2	180,8	113,6
2010	1032	0,9	9,8	16,9	43,5	58,0	108,8	159,2	183,4	222,6	154,5	197,3	192,5	150,5	197,4

Таблица 4
Структура заболеваемости женщин Иркутской области
раком молочной железы
(МКБ-10 C50). БД ПРР. 2005-2011 гг.

Локализация	Код МКБ-10	Итого	
		Абс. число	%
ЗНО молочной железы соска и ореолы	C50.0	81	1,2
ЗНО молочной железы центральной части	C50.1	776	11,5
ЗНО молочной железы верхнего внутреннего квадранта	C50.2	715	10,6
ЗНО молочной железы нижнего внутреннего квадранта	C50.3	331	4,9
ЗНО молочной железы верхнего наружного квадранта	C50.4	2550	37,8
ЗНО молочной железы нижнего наружного квадранта	C50.5	378	5,6
ЗНО молочной железы подмышечной задней части	C50.6	13	0,2
ЗНО молочной железы, выходящее за пределы одной локализации	C50.8	1839	27,2
ЗНО молочной железы не уточненной части	C50.9	72	1,0
ВСЕГО		6755	100

ных Популяционного ракового регистра (БД ПРР). Наибольшую часть составили новообразование молочной железы верхнего наружного квадранта (37,8%), затем новообразование молочной железы, выходящее за пределы одной локализации (27,2%), центральной части (11,5%), верхнего внутреннего квадранта (10,6%), нижнего наружного квадранта (5,6%), внутреннего квадранта (4,9%). Значительно уменьшился удельный вес новообразований не уточненной части, составивший 1,0% (ранее имевший значительно больший удельный вес). Общее число наблюдений в этой группе составило 7018 женщин.

База данных Популяционного ракового регистра позволяет проследить динамику уровня морфологической верификации с учетом возрастных групп. Эти данные представлены в табл. 5.

Морфологическая верификация составляет 94,9%. Наиболее высокий удельный вес морфологически верифицированных случаев РМЖ отмечен в младших возрастных группах. Проведенные нами исследования показали, что на популяционном уровне до 3,5% случаев среди умерших диагноз злокачественного новооб-

Уровень морфологической верификации рака молочной железы (C50) с учетом возрастных групп, Иркутской области, 2001-2010 гг. БД ПРР

	Возраст в годах							
	Всего	<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
Всего	8211	67	427	1629	2306	1866	1476	440
В том числе морфологически верифицированы	7790	67	427	1618	2241	1786	1305	346
Уровень верификации, в %	94,9	100	100	99,3	97,2	95,7	88,4	78,6

разования не был подтвержден морфологически. Таким образом, реальный уровень морфологической верификации составляет не менее 99%.

В табл. 6 представлена динамика смертности женщин Иркутской области от рака молочной железы.

Ежегодно в области от этого заболевания погибает более 300 женщин. В динамике показатель смертности не имеет стабильности. Одними из основных причин на территории области является уменьшение числа вскрытий, несоблюдение требований МКБ, связанных с процедурой выбора первоначальной причины смерти и ее кодирования, отсутствие контроля руководителями лечебных учреждений правильности заполнения медицинских свидетельств о смерти, отсутствие ответственных за проверку записей в медицинском свидетельстве о смерти на этапе перевода данных в органы областной статистики.

Для достижения достоверных показателей смертности от онкологических заболеваний, Соглашением об информационном сотрудничестве между службой записи актов гражданского состояния Иркутской области и министерством здравоохранения Иркутской области подписано Распоряжение министерства здравоохранения Иркутской области от 06.10.2011г. № 1353-мпр «О порядке взаимодействия органов управления здравоохранением и медицинских учреждений Иркутской области с отделами управления службы ЗАГС по Иркутской области».

Таблица 6
Смертность женщин Иркутской области от рака молочной железы. МКБ — 10: C 50

Годы	Абс. число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
1996	335	23,16	16,60
2001	381	26,71	19,15
2002	380	26,74	18,48
2003	378	27,63	18,57
2004	344	25,24	16,53
2005	349	25,72	16,75
2006	345	25,53	16,81
2007	394	29,24	19,10
2008	371	27,57	17,82
2009	383	28,46	18,37
2010	384	28,54	17,88
Процент прироста (убыли)	14,6	23,2	7,7
Среднегодовой прирост (убыли)	0,97	1,50	0,51

Таким образом, уровень заболеваемости населения Иркутской области раком молочной железы выше среднероссийского показателя. Важно отметить, что прирост заболеваемости женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы связан с улучшением диагностики и ростом обращаемости женщин в медицинские учреждения.

Для динамического снижения показателя смертности от рака молочной железы, проводятся мероприятия по ранней диагностике злокачественных новообразований, внедрению алгоритмов выявления рака молочной железы у женского населения Иркутской области.

Разработана программа скрининга, задача которого — выявление заболевания до появления симптомов или признаков, по поводу которых больные впоследствии обратились бы за медицинской помощью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворниченко В.В., Ушакова И.В. Использование автоматизированного ракового регистра в практическом онкологическом учреждении для организации онкологической по-

мощи населению // Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы морфологической диагностики опухолей». — Иркутск, 2003. — С. 26-28.

2. Дворниченко В.В., Ушакова И.В. Состояние и перспективы развития онкологической помощи населению Иркутской области //Материалы Всероссийского симпозиума с международным участием «Новые информационные технологии в онкологической статистике». — СПб., 2001. — С. 44-47.
3. Мировая статистика здравоохранения, 2009 (Электронный ресурс). — Режим доступа: <http://www.who.int/statistics>.
4. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: Практическое пособие. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. — 39с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2011. — С. 4-49.

6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012 —198с.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2011. — С. 4-39.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012 — 94с.

Информация об авторах: 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. (3952) 777972, e-mail: i.v.ushakova@gmail.com,

Дворниченко Виктория Владимировна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Панферова Елена Владимировна — заведующий отделением, к.м.н., Ушакова Ирина Викторовна — заместитель главного врача по ОМР, к.м.н., Крыжная Лада Владиславовна — врач-онколог, Климова Ирина Дмитриевна — врач-онколог.

© ШИРОКОСТУП С.В., ЛУКЪЯНЕНКО Н.В. — 2013
УДК 616-036.22

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ИКСОДОВОМУ КЛЕЩЕВОМУ БОРРЕЛИОЗУ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

Сергей Васильевич Широкоступ, Наталья Валентиновна Лукьяненко
(Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор — д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра эпидемиологии, зав. — д.м.н. Н.В. Лукьяненко)

Резюме. В статье обосновываются особенности эпидемиологического процесса иксодового клещевого боррелиоза в Алтайском крае, приводятся результаты сравнительного анализа показателей заболеваемости в отдельных возрастных группах, среди городского и сельского населения региона. Определены причины роста заболеваемости в крае (в 4 раза с $0,5 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,3$ на 100 тыс. населения, $p < 0,001$) с момента начала ее регистрации в 1992 году по 2010 год. Представлены результаты картографирования распространения Лайм-боррелиоза по территории региона, дана оценка влияния acaricidных обработок на заболеваемость клещевым боррелиозом в Алтайском крае.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма, иксодовые клещи, боррелии, *Ixodes Persulcatus*, *Ixodes ricinus*.

ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF LYME DISEASE IN THE ALTAI TERRITORY AND INFLUENCE ON IT OF PRIMARY PREVENTION

S. V. Shirokostup, N. V. Lukyanenko
(Altai State Medical University, Barnaul, Russia)

Summary. The article explains the features of the epidemiological process of Lyme disease in the Altai region, the results of the analysis of incidence rates in different age groups in urban and rural population. Described to cause illness in the region 4 times with 0.5 ± 0.1 to 2.0 ± 0.3 ($p < 0.001$) from 1992 to 2010. The results of mapping the spread of Lyme disease in the Altai region and assessment of impact acaricides on the incidence of this infection in the Altai region.

Key words: Lyme borreliosis, Lyme disease, ticks, Borrelia, *Ixodes Persulcatus*, *Ixodes ricinus*.

Иксодовые клещевые боррелиозы (КБ) в Российской Федерации занимают одно из первых мест по уровню заболеваемости среди природно-очаговых бактериальных зоонозов [9]. На территории российских регионов располагается большая часть мирового ареала КБ, что подтверждается наличием случаев заболевания более чем в 70 субъектах страны [1, 2, 3, 4, 6]. К 2010 году заболеваемость КБ в России составила $4,67 \pm 0,03$ на 100 тыс. населения, что в 3 раза превышает ее уровень в момент начала официальной регистрации в 1992 году.

В Сибирском федеральном округе динамика заболеваемости КБ характеризуется региональными особенностями и практически повсеместно имеет тенденцию к росту [7]. Территории регионов имеют сочетанные очаги КБ и клещевого вирусного энцефалита, что объясняется распространением общих для данных нозологий переносчиков — клещей *Ixodes Persulcatus* и *Ixodes ricinus* [10]. Это обстоятельство определяет необходимость постоянного мониторинга состояния природных очагов и заболеваемости, а также совершенствования существующих на сегодняшний день методов диагностики, лечения и профилактики [5, 11, 12].

В Алтайском крае широкое распространение КБ определяется наличием благоприятных для клещей-переносчиков ландшафтно-климатических особенностей, высокой численностью клещей-переносчиков и наличием антропогенных очагов КБ вблизи крупных городов. Это указывает на важность изучения особенностей течения эпидпроцесса в регионе.

Цель исследования: определение особенностей эпидемиологического процесса иксодового клещевого боррелиоза в Алтайском крае.

Материалы и методы

Для ретроспективного эпидемиологического анализа были использованы данные официальной статистики Управления Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае», а также доклад Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2011 году».

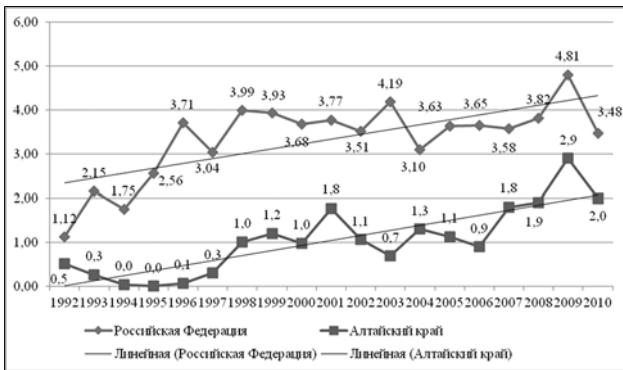


Рис. 1. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом населения Российской Федерации и Алтайского края в период с 1992 по 2010 годы (‰/10000).

Обработка статистических данных, приведенных в данном исследовании, основывалась на следующих методах статистического анализа: расчет интенсивных показателей, критериев статистической значимости различий Стьюдента и Фишера, ошибок репрезентативности (m), средних величин (X), оценка корреляционных зависимостей между явлениями по методике Спирмена, определение показателей наглядности и соотношения. Для расчета ритмичности заболеваемости использован метод автокорреляции. В построении картограмм был применен метод сигмальных отклонений.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного ретроспективного анализа заболеваемости КБ в период с 1992 по 2010 годы была выявлена тенденция к росту показателей заболеваемости среди населения Алтайского края в 4 раза с $0,5 \pm 0,1$ до $2,0 \pm 0,3$ на 100 тыс. населения соответственно, $p < 0,001$. По данным 2010 года удельный вес лиц, заболевших КБ, в регионе составляет 6,6% от общего числа трансмиссивных заболеваний. Максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2009 году и составил $2,9 \pm 0,3$ на 100 тыс. населения. При этом в 1994 и 1995 годах случаев заболеваемости населения края КБ официально зарегистрировано не было (рис. 1).

Таким образом, средний многолетний показатель заболеваемости населения Алтайского края КБ в рассмотренный период с 1992 по 2010 годы составил $1,04 \pm 0,20$ на 100 тыс. населения. Аналогичный показатель по Российской Федерации в исследуемый период составил $3,34 \pm 0,05$ на 100 тыс. населения и в 3,2 раза превышал показатель заболеваемости КБ по Алтайскому краю ($p < 0,001$).

На сегодняшний день в лабораторной диагностике КБ широко используются серологические методы. Однако из-за позднего развития иммунного ответа после инфицирования боррелиями такие методы не обладают достаточной информативностью [8]. В связи с этим в последние годы для лабораторного подтверждения диагноза КБ в Алтайском крае использовался метод ПЦР. Рост заболеваемости КБ среди населения Алтайского края в исследуемый период с 1992 по 2010 годы был связан с улучшением клинической и лабораторной диагностики.

Метод ПЦР использовался и для обнаружения ДНК боррелий в иксодовых клещах с чувствительностью около 95%. Пораженность иксодовых клещей боррелиями в исследуемый период составляла от 15 до 30%. Так, в 2010 году методом ПЦР было исследовано на боррелии 332 клеща, в результате чего в 64 (19,3%) случаях был получен положительный результат.

С целью изучения распространения КБ среди населения края с 2002 года проводились ежегодные исследования сыворотки крови от больных людей и доноров, в результате чего антитела к КБ обнаруживались в 11-20% случаев. В течение 2010 года было исследовано 100

сывороток крови от серонегативных больных с диагнозом «клещевой энцефалит» на наличие в крови антител к КБ. Положительный результат был обнаружен в 11% случаев.

Методом автокорреляции был проведен анализ динамического ряда показателей заболеваемости КБ населения Алтайского края в период с 1992 по 2010 годы, который показал ритмичность заболеваемости в регионе с периодичностью в 4 года.

Эпидемиологический процесс КБ среди в исследуемый период с 1992 по 2010 годы характеризовался тенденцией к росту заболеваемости как среди городского, так и среди сельского населения Алтайского края. Средний многолетний показатель заболеваемости среди городского населения составил $1,7 \pm 0,35$ на 100 тыс. населения, что в 2,1 раза выше аналогичного показателя среди сельского населения края ($0,8 \pm 0,26$, $p < 0,05$).

В исследуемый период с 1992 по 2010 год средний многолетний показатель детской заболеваемости КБ в Алтайском крае составил $0,4 \pm 0,08$ на 100 тыс. детского населения. Аналогичный показатель среди взрослого населения региона превышает показатель детской заболеваемости КБ в 3 раза и составляет $1,1 \pm 0,05$ на 100 тыс. населения ($p < 0,001$).

С целью выявления предполагаемых закономерностей распространения заболеваемости КБ по территории Алтайского края было использовано картографирование. Административные территории региона методом сигмальных отклонений были разделены на три групп среднему уровню заболеваемости КБ: [0; 0,9) — низкий, [1,0; 3,0) — средний, [3,1; ∞) — высокий уровень заболеваемости. Согласно полученным результатам, средние и высокие уровни заболеваемости КБ встречается в предгорных, горных и лесостепных районах, расположенных в северной и юго-восточной частях региона, а также вблизи крупных городов — Барнаула, Белокурихи, Бийска, Новоалтайска, Заринска, Камня-на-Оби (рис. 2).

В связи с отсутствием специфической профилактики КБ для борьбы с переносчиками осуществляются акарицидные обработки. В Алтайском крае ареалы распространения КБ совпадают с очагами клещевого вирусного энцефалита, поэтому акарицидные обработки в данных районах направлены на решение двух задач по снижению заболеваемости обеими нозологиями.

В настоящее время акарицидной обработке в Алтайском крае подвергаются территории ДДУ, ЛПУ, скверов, парков, мест массового посещения людей и летних детских оздоровительных лагерей. Поскольку в исследуемый период с 1997 по 2010 годы рост заболеваемости КБ в Алтайском крае был связан с внедрением серологической диагностики для постановки данного диагноза, отсутствует корреляционная связь между объемом акарицидных обработок и заболеваемостью КБ.

Таким образом, улучшение клинической и лабора-

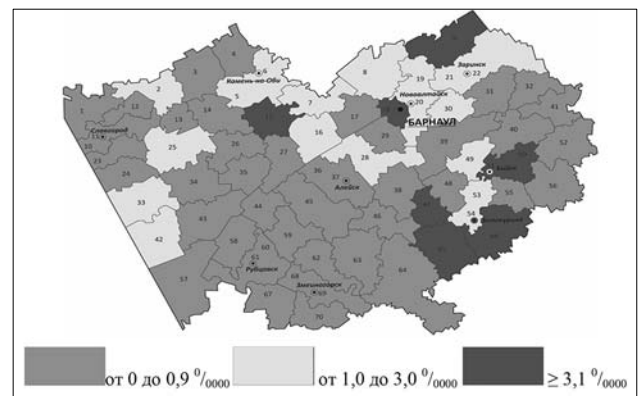


Рис. 2. Распределение административно-территориальных образований Алтайского края с различным уровнем заболеваемости КБ (2006-2010 гг.).

торной диагностики КБ, рост числа серологических исследований на антитела КБ обуславливают тенденцию к росту заболеваемости в период с $0,5 \pm 0,1$ на 100 тыс. населения в 1992 году до $2,0 \pm 0,3$ на 100 тыс. населения в 2010 году и отсутствие обратной корреляционной зависимости между заболеваемостью КБ и объемом акарицидных обработок. Эпидемический процесс КБ в Алтайском крае характеризуется статистически значимо более высокими показателями заболеваемости

среди городского населения по сравнению с сельским и статистически значимо более высокими показателями заболеваемости КБ среди взрослых по сравнению с детьми. Согласно результатом картографирования распространения заболеваемости КБ по территории края, средние и высокие уровни заболеваемости встречается в предгорных, горных и лесостепных административных районах, совпадая с очагами клещевого вирусного энцефалита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А., Малов И.В., Злобин В.И. и др. Клинические варианты течения клещевого боррелиоза в Восточной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2003. — Т. 39. №4. — С. 93-95.
2. Алешковская Е.С., Благов Н.А., Дружинина Т.А., Шалепо Е.В. Клещевые микстинфекции (иксодовый клещевой боррелиоз и гранулоцитарный эрлихиоз человека) в Ярославской области. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — №2. — С. 6-8.
3. Бессолицына Е.А., Бердинских И.С., Столбова Ф.С., Дармов И.В. Анализ зараженности бактериями рода *Borrelia* клещей на территории Кировской области // Российский паразитологический журнал. — 2012. — №4. — С.41-46.
4. Борисов В.А., Аитов К.А., Малов И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2002. — Т. 2. № 4. — С. 39.
5. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Дети и инфекции нервной системы: причинно-следственные связи // Педиатр. — 2010. — Т. 1. №2. — С. 64-75.
6. Скачков М.В., Яковлев А.Г., Плотникова О.А. и др. Роль различных видов иксодовых клещей как переносчиков возбудителей клещевого энцефалита и боррелиозов в Оренбургской области. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2007. — №3. — С.27-30.
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 424 с.
8. Солдатова Т.С., Мжельская Т.В., Шукин А.В. Динамика выявления ДНК боррелий в таежных клещах, удаленных с жителей города Хабаровска в 2011 году. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2011. — № 19. — С. 29-32.
9. Спиринов Н.Н., Баранов Н.С., Фадеева О.А. и др. Хронический боррелиозный энцефаломиелит // Медицинский альманах. — 2011. — №1 (14). — С. 162-164.
10. Турцева М.А., Кресова У.А., Матросов А.Н. и др. Новые данные о распространении иксодовых клещей и переносимых ими возбудителей природно-очаговых инфекций в Саратовской области // Проблемы особо опасных инфекций. — 2009. — Вып. 102. — С. 40-44.
11. Blanc F, Jaulhac B., Fleury M., et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme Neuroborreliosis among seropositive patients. // Neurology. — 2007. — № 69. — P. 953-958.
12. Mygland A., Ljostad U., Fingerle V., et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme Neuroborreliosis. European Journal of // Neurology. — 2010. — №17. — P. 8-16.

Информация об авторах: Широкоступ Сергей Васильевич — соискатель; Лукьяненко Наталья Валентиновна — заведующий кафедрой э, д.м.н., 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. АГМУ, кафедра эпидемиологии, тел. (3852) 689670, e-mail: shirokostup@yandex.ru

© РОСТОВА Н.Б., ПОРСЕВА Н.Ю. — 2013
УДК: 615.11:614.272

ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ, ВЫПИСЫВАНИЯ И ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. СУЩЕСТВУЮЩАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ: МНОГО ВОПРОСОВ БЕЗ ОТВЕТОВ

Наталья Борисовна Ростова, Наталья Юрьевна Порсева
(Пермская государственная фармацевтическая академия, ректор — д.ф.н., проф. Т.Ф. Одегова, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. А.В. Солонина)

Резюме. В статье представлен обзор нормативных и законодательных документов по вопросам назначения, выписывания и порядка отпуска лекарственных препаратов из аптечных организаций, а также понятий и используемой в них терминологии, анализ которых позволил установить ряд противоречий, создающих возможность неоднозначного толкования этих документов, реализация которых может приводить к проблемам в организации лекарственного обеспечения населения.

Ключевые слова: назначение лекарственных препаратов, правила выписывания лекарственных препаратов, порядок отпуска лекарств.

THE ORDER OF PRESCRIPTION, AND RELEASE OF THE DRUGS. THE PRESENT REGULATION: MANY QUESTIONS WITHOUT ANSWERS

Natalia Rostova, Natalia Porseva
(Perm State Pharmaceutical Academy, Russia)

Summary. The paper presents an overview of the regulatory and legislative documents on the problems of prescribing and release of drugs from drugstores, and the concepts and terminology used therein, the analysis of which allowed us to establish a number of contradictions, creating the possibility of multiple interpretations of these documents, the implementation of which may lead to the problems in the organization of drug supply of the population.

Key words: prescription of drugs, rules for prescribing drugs, procedure of release.

Важной частью вопросов обращения лекарственных средств (ЛС) являются вопросы назначения, правил

оформления рецептурных бланков и порядка отпуска лекарственных препаратов (ЛП) из аптечных организа-

ций. Профессиональная реализация данных вопросов влияет на здоровье населения, продолжительность и качество жизни, безопасность применения и др. аспекты использования лекарств, которая во многом зависит как от правильной и четкой законодательной регламентации, так от системы контроля (аудита) данных этапов обращения ЛП.

Анализ нормативных и законодательных документов, регулирующих эти вопросы в РФ показал, что они регулируются на международном, федеральном и региональном уровнях [2-13]. Все эти акты взаимосвязаны и соответственно, необходимо рассматривать все требования к обращению ЛП в совокупности.

Порядок назначения, выписывания и отпуска на конкретное ЛС зависит от его принадлежности к определенной группе ЛС. Согласно правовых позиций, все ЛС, находящиеся в обращении, на территории РФ разделяются на следующие группы: контролируемые, к которым относятся наркотические средства (НС), психотропные вещества (ПВ), прекурсоры НС и ПВ, сильнодействующие вещества, ядовитые вещества и все остальные.

При формировании списков контролируемых средств и веществ в РФ учитывались основные требования международных договоров в данной сфере: обеспечение законных нужд здравоохранения в соответствующих ЛС, отнесенных к указанным группам контролируемых объектов, и одновременно — предотвращение перехода их в незаконный оборот. Списки контролируемых средств и веществ утверждены соответствующими нормативными документами и с правовых позиций являются важным инструментом экспертиз для определения принадлежности конкретного ЛС к контролируемым группам ЛС.

Постановлениями Правительства РФ утверждены четыре Списка НС, ПВ и их прекурсоров в зависимости от мер контроля за их оборотом, а также Списки сильнодействующих и ядовитых веществ. В эти Списки включены как ЛС, так и вещества, не используемые в качестве ЛС [5,6].

Также при составлении Списков учитываются особенности уголовного законодательства РФ. В настоящее время нарушение правил оборота контролируемых групп ЛС предполагает уголовную ответственность: статьи 228 (НС и ПВ) и 234 (сильнодействующие и ядовитые вещества) уголовного Кодекса РФ, согласно которым незаконные операции с этими веществами наказываются в зависимости от тяжести содеянного (крупными денежными штрафами, исправительными работами, лишением свободы и другими строгими мерами) [13]. Поэтому неправильное применение этих Списков может иметь далеко идущие нежелательные юридические последствия.

Правовой статус действующих списков НС, ПВ, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров ни в коей мере не препятствует рациональному научно обоснованному использованию в медицинских и научных целях всех средств и веществ, входящих в эти списки, и в то же время содействует предупреждению злоупотребления ими. Поэтому знание правовых особенностей применения Списков контролируемых средств и веществ необходимо специалистам, занимающимся вопросами, связанными с обращением ЛС.

Анализ ведомственных нормативных правовых актов в сфере здравоохранения, регламентирующих порядок назначения, выписывания и отпуска ЛП для использования в медицинских целях позволил нам выявить несоответствия, противоречия и неточности, которые создают возможность разночтений при выполнении данных правил [7,8,9].

Используемые классификации групп ЛС

В приказе Минздравсоцразвития России №110 из групп ЛС, требующих при выписывании и оформлении определенной формы рецептурного бланка указываться НС списка II, III; ПВ списка III; иные ЛС, подлежа-

щие предметно-количественному учету (ПКУ); анаболические стероиды и остальные ЛП, что соответствует группам ЛС в рамках действующего порядка отпуска ЛП, утвержденного приказом Минздравсоцразвития России №785 [7,8]. Из данных приказов следует, что к «иным ЛС, подлежащим ПКУ» относятся: прекурсоры списка IV; субстанции 6 ЛС; ЛП, содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества; комбинированные ЛП, содержащие в составе сильнодействующие вещества; клозапин, залдиар, этанол (за исключением НС, ПВ списков II и ПВ списка III). При этом в требованиях к порядку выписывания ЛП и оформления рецептов из контролируемых групп указаны только НС и ПВ. А на такие контролируемые группы ЛС как прекурсоры, сильнодействующие и ядовитые вещества ссылки в приказе №110 нет [7].

Приказ Минздравсоцразвития России №785 из контролируемых групп ЛС ссылается на прекурсоры при утверждении нормы отпуска для безрецептурных ЛП, а на сильнодействующие и ядовитые вещества в примечании к Перечню ЛС, подлежащих ПКУ, тогда как в разделах приказа, утверждающих требования к отпуску ЛП ссылки на эти контролируемые группы не приводятся [8]. Однако, приказами Минздравсоцразвития России №110 и №785 ЛС из контролируемых групп — прекурсоры, сильнодействующие и ядовитые вещества — трактуются как «иные ЛС, подлежащие ПКУ» [7,8]. Тем не менее, в Перечень ЛС, подлежащих ПКУ включены не все ЛП, содержащие сильнодействующие вещества (например, сибутрамин). Несмотря на то, что сибутрамин включен в список сильнодействующих веществ он не подлежит ПКУ и выписывается на рецептурном бланке формы 107-1/у [6,7,8]. Исходя из вышесказанного, при выписывании ЛП медицинским работникам и их отпуске фармацевтическим работникам необходимо пользоваться как ведомственными приказами МЗ и МЗСР РФ, так и списками контролируемых групп ЛС.

Особенности отпуска ЛП из аптечных организаций.

Приказ Минздравсоцразвития России №785 утверждает требование о погашении штампом аптечной организации «Лекарство отпущено» и возвращении больному на руки рецептов на транквилизаторы, не подлежащие ПКУ; антидепрессивные; нейрорегулирующие средства; спиртосодержащие ЛП, промышленного производства [8]. Согласно приказу Минздравсоцразвития России №562н рецепты на комбинированные ЛП, содержащих кроме малых количеств НС, ПВ и их прекурсоров другие фармакологически активные вещества погашаются штампом аптечной организации «Лекарственный препарат отпущен» и возвращаются на руки пациенту [9]. Для соблюдения этих требований фармацевтическим работникам необходимо знание ассортимента ЛП, относящихся к определенным ФТГ, а для транквилизаторов еще и Перечня ЛС, подлежащих ПКУ. Кроме того, эти нормативные документы дают разные названия штампов аптечной организации, в одном случае «Лекарство отпущено», в другом — «Лекарственный препарат отпущен». При таком изложении документов возникает вопрос «Это необходимо считать разными штампами или речь идет об одном и том же штампе?».

Для определения формы рецептурного бланка у комбинированных ЛП, содержащих кроме малых количеств НС, ПВ и их прекурсоров другие фармакологические вещества фармацевтическим (медицинским) специалистам необходимо знание ассортимента этих ЛП, что позволит идентифицировать состав и дозировку их торговому наименованию [9]. Источниками данной информации могут быть лишь официальные справочные материалы о ЛП [1].

В приказе Минздравсоцразвития России №562н не четко прописано количество псевдоэфедрина гидрохлорида, входящего в состав комбинированных ЛП (в сочетании с декстрометорфаном), что может привести к возникновению сомнений в оценке правильности

выбора рецептурного бланка. Для отпуска по рецепту, выписанному на бланке формы 107-1/у количество псевдоэфедрина «не должно превышать 30 мг», а для отпуска по рецепту, выписанному на бланке формы 148-1/у-88 количество псевдоэфедрина должно быть «от 30 мг до 60 мг» [9]. Исходя из приведенных формулировок приказа «не должно превышать 30 мг» и «от 30 мг до 60 мг», не ясно, в каком случае 30 мг входит в указанное количество псевдоэфедрина и какой рецептурный бланк при этом должен быть выбран — 107-1/у или 148-1/у-88? В данном случае необходимо более точное указание типа «до 30 мг включительно», или «30 мг включительно и выше» и др.

Приказ Минздравсоцразвития России №785 утверждает требование о погашении штампом аптечной организации «Лекарство отпущено» и возвращении больному на руки рецептов на транквилизаторы, не подлежащие ПКУ; антидепрессивные; нейролептические средства; спиртосодержащие ЛП, промышленного производства [8]. Формулировка «спиртосодержащие ЛП, промышленного производства» не относится ни к ФТГ, ни к АТХ, ни к контролируемым группам ЛС и др.

В приказе Минздравсоцразвития России №110 при характеристике случаев превышения норм отпуска для больных с затяжными и хроническими заболеваниями указаны «производные барбитуровой кислоты», такая формулировка также не относится ни к ФТГ, ни к АТХ, ни к контролируемым группам ЛС и др. [7]. Нормы отпуска предусмотрены лишь для двух ЛП — фенobarбитала (ФТГ — противоэпилептическое средство, АТХ — фенobarбитал, контролируемая группа ЛС — сильнодействующее вещество) и бензобарбитала (ФТГ — противоэпилептическое средство, АТХ — барбитураты и их производные, контролируемая группа ЛС — сильнодействующие вещества).

Поэтому у фармацевтических работников возникает сложность при установлении ассортимента этих ЛП, так как в Государственном реестре ЛС и других справочных материалах о ЛС «невозможно» осуществлять поиск торгового наименования по данному критерию (критерий «производные барбитуровой кислоты»).

Особенности правил на отдельные группы ЛП (на примере группы «анаболические стероиды»).

Вызывает сложность трактовки требований приказов Минздравсоцразвития России относительно ФТГ «анаболические стероиды» [7,8]. Исходя из изложения (редакции) данная группа с позиций ПКУ делится на две части. Первая — часть ЛП ФТГ анаболические стероиды, которая включена в Перечень ЛС, подлежащих ПКУ в п.3 «ЛС, содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества в сочетании с фармакологически неактивными компонентами, вне зависимости от лекарственной формы» попадает под формулировку приказов Минздравсоцразвития России как «иные ЛС, подлежащие ПКУ». Вторая — часть ЛП ФТГ анаболические стероиды, которые не подлежат ПКУ, трактуются приказами Минздравсоцразвития России как «анаболические стероиды». Таким образом, в тексте приказов Минздравсоцразвития России №110 и №785 было бы целесообразно пояснить, что в данном случае, к «анаболическим стероидам» относятся ЛП из этой ФТГ, не подлежащие ПКУ [7,8].

Следует отметить, что анаболические стероиды, относящиеся к «иным ЛС, подлежащим ПКУ», являются сильнодействующими веществами и попадают под контроль уголовного права, согласно статье 234 Уголовного Кодекса РФ [6,13]. Однако в требованиях приказов Минздравсоцразвития России нет отличий при выписывании и отпуска для ФТГ «анаболические стероиды», не подлежащих ПКУ и анаболических стероидов, относящихся к «иным ЛС, подлежащим ПКУ». В том и другом случае, ЛП должны выписываться врачами медицинских организаций и отпускаться из аптек по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы 148-1/у-88, норма выписывания и отпуска составляет 1

упаковку, рецепты хранятся в аптечных организациях 3 года.

Нормы отпуска

Приказом Минздравсоцразвития России №110 утверждены нормы выписывания и отпуска определенных ЛП, а также случаи их увеличения [7]. Следовательно, можно предположить, что увеличение норм выписывания и отпуска предусмотрено на ЛП, для которых эти нормы утверждены. Например, для больных с затяжными и хроническими заболеваниями разрешено увеличивать норму отпуска клозапина и тианептина на курс лечения сроком до 1 месяца, тогда как сама норма отпуска для данных ЛП приказом не предусмотрена.

В некоторых случаях медицинские и фармацевтические работники ошибочно считают, что формулировка «на курс лечения сроком до 1 месяца» характеризует не увеличение нормы отпуска ЛП, а увеличение срока действия рецепта. Таким образом, необходима однозначная трактовка увеличения норм выписывания и отпуска, не допускающая двойственного «понимания».

При формулировке случаев превышения норм выписывания и отпуска ЛП, следует отметить разные требования к оформлению рецепта на производные барбитуровой кислоты для инкурабельных онкологических и гематологических больных и больных с затяжными и хроническими заболеваниями, т.к. в первом случае никаких дополнительных надписей и печатей на рецепте не требуется, а во втором — наличие дополнительных надписей и печатей необходимо: на рецепте должна быть надпись «По специальному назначению», скрепленная подписью врача и печатью медицинской организации («Для рецептов»).

Подтверждаются эти противоречия и трудности в опыте общения с медицинскими и фармацевтическими работниками в процессе обучающих занятий и семинаров (социологические методы — интервьюирование, групповые дискуссии). Так среди трудных требований к оформлению рецептов для хронических больных специалисты отмечают разное содержание и способы заверки дополнительных надписей на рецептах в следующих случаях:

1. при выписывании рецептов на производные барбитуровой кислоты, эфедрина, псевдоэфедрина в чистом виде и в смеси с другими ЛС, анаболические стероиды, клозапин, тианептин — на рецепте должна быть надпись «По специальному назначению», скрепленная подписью врача и печатью медицинской организации («Для рецептов»). В этом случае речь идет об увеличении **нормы отпуска** ЛП на курс лечения до 1 месяца.

2. при выписывании готовых ЛП и ЛП индивидуального изготовления (за исключением ЛС, подлежащих ПКУ; ЛП, обладающих анаболической активностью; ЛП, для оказания государственной социальной помощи; спиртосодержащих ЛП индивидуального изготовления — на рецепте должна быть пометка «Хроническому больному», указан срок действия рецепта и периодичность отпуска ЛП из аптечных организаций, это заверяется подписью и личной печатью врача, печатью медицинской организации «Для рецептов»). В этом случае речь идет об увеличении **срока действия** рецепта до 1 года.

Следовательно, разные способы заверки дополнительных надписей на рецептах, приводят к ошибкам при оформлении рецептов медицинскими работниками и к трудностям в оценке правильности проведения фармацевтической экспертизы поступившего рецепта работником аптечной организации.

Приказ Минздравсоцразвития России №785 утверждает Перечень ЛС, подлежащих предметно-количественному учету, который состоит из 5 разделов [8]. До настоящего времени в примечании к Перечню ПКУ дается ссылка на списки сильнодействующих и ядовитых веществ Постоянного комитета по контролю наркотиков, хотя постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. №964 «Об утверждении списков сильно-

действующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного Кодекса РФ, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей 234 статьи Уголовного Кодекса РФ», отменило Списки сильнодействующих и ядовитых веществ Постоянного комитета по контролю наркотиков. Также были внесены изменения в постановление Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 «Об утверждении перечня НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ», касающиеся включения двух ЛП — буторфанола и тиа-нептина к ПВ списка III. Однако в приказ Минздравсоцразвития России №785 до настоящего времени не были внесены изменения в Перечень ЛС, подлежащих ПКУ, что может ввести в заблуждение медицинских и

фармацевтических работников по вопросам, связанным со сроком хранения рецептов в аптеке и организации ПКУ в медицинских и аптечных организациях [8]. Таким образом, в формулировках нормативных и законодательных документов нет единого подхода к обозначению групп ЛС в одних случаях это контролируемые группы ЛС, в других ФТГ или конкретные наименования ЛП, что затрудняет соблюдение установленных правил медицинскими и фармацевтическими работниками.

Проведенный анализ предопределяет необходимость системных исследований мнения населения, медицинских и фармацевтических работников по вопросам назначения, выписывания и отпуска ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 04.03.2013).
2. Единая конвенция о наркотических средствах от 30 марта 1961 года [Электронный ресурс]. URL: http://www.unodc.org/pdf/convention_1961_ru.pdf (дата обращения: 04.03.2013).
3. Конвенция о психотропных веществах от 21 февраля 1971 года [Электронный ресурс]. URL: http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_ru.pdf (дата обращения: 04.03.2013).
4. Конвенция Организации Объединенных Наций о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ от 20 декабря 1988 года [Электронный ресурс]. URL: http://www.unodc.org/pdf/convention_1971_ru.pdf (дата обращения: 04.03.2013).
5. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 г. №681 «Об утверждении Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ».
6. Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. №964 «Об утверждении Списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей уголовного Кодекса РФ, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 уголовного Кодекса РФ».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 г. №110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».
8. Приказ Минздравсоцразвития России от 14.12.2005 г. №785 «О порядке отпуска лекарственных средств».
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 г. №562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».
10. Федеральный закон от 08.01.1998 г. №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
11. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
12. Федеральный закон от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».
13. Федеральный закон от 13.06.1996 г. №63-ФЗ «Уголовный кодекс Российской Федерации».

Информация об авторах:

Ростова Наталья Борисовна — профессор кафедры, д.ф.н., 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава РФ, тел. (342) 2333139, e-mail: N-Rostova@mail.ru; Порсева Наталья Юрьевна — доцент кафедры, к.ф.н., e-mail: p9124909966@yandex.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© АГАЕВ А.А. — 2013
УДК: 616-056.52; 613.21; 616-084

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. БАКУ

Анар Азам оглы Агаев

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, ректор — акад. НАН, д.м.н. А.Т. Амирасланов)

Резюме. Цель исследования: изучение влияния особенностей пищевого поведения на характер формирования артериальной гипертензии (АГ) среди населения г. Баку. Были проанализированы 2584 анкеты, полученные в результате проспективного свободного исследования взрослого населения содержащие вопросы по повседневной корзине пищевых продуктов, их наименованиям, частоте и количестве употребления калорийность продуктов рассчитывали по методике ВОЗ. Анализ анкет показывает, что недостаточная осведомленность населения по калорийности продуктов питания приводит к тому, что их суммарная энергоценность превышает 3000 ккал/сутки и тем самым создается высокий риск формирования АГ. Среди анкетированных с контролируемой АГ энергоценность питания составляет в среднем $3341,6 \pm 16,2$ ккал/сутки, в контрольной группа $2790,5 \pm 11,2$ ккал/сутки. В целях укрепления здоровья и профилактики АГ необходима широкая разъяснительная работа среди населения по модификации его пищевого поведения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, профилактика артериальной гипертензии, пищевое поведение.

FEATURES OF FOOD BEHAVIOUR AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG THE POPULATION OF BAKU

A.A. Agayev

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. Research objective — studying the influence of features of food behavior on the character of formation of arterial hypertension (AH) among the population of Baku. 2584 questionnaires have been analyzed as a result of free prospective research of adult population, containing questions on daily basket of foodstuffs, their names, frequency and quantity of the use, calorie content of the products was counted by the technique of the WHO. The analysis of questionnaires showed, that the insufficient awareness of the population on calorie content of foodstuffs leads to that their total calorie value exceeds 3000 kcal/days and leads to high risk of formation AH. Among questioned people with controlled AH calorie value of food amounts to average $3341,6 \pm 16,2$ kkal/days, in control group — $2790,5 \pm 11,2$ kkal/days. For the purpose to improve health and prevent AH development a wide explanator work among the population on changing their food behavior is necessary.

Key words: arterial hypertension, prevention of arterial hypertension, eating behavior.

В последние годы интенсифицировались исследования по воздействию на общественное здоровье различных компонентов или составляющих образа жизни населения, а также влияния первичных поведенческих и вторичных факторов риска здоровью. Среди них важное место занимает изучение проблемы питания как важного компонента образа жизни. Пищевое поведение населения по значимости входит, наряду с курением, алкоголизацией и стрессом, в число первых четырех поведенческих факторов риска здоровью [5, 6, 12].

Правильное, рациональное, сбалансированное питание обеспечивает нормальное, гармоничное функционирование организма, укрепляет иммунитет, способствует профилактике многих заболеваний, улучшению работоспособности человека, продлению активности долголетия. В то же время несбалансированное и некачественное питание создает реальные предпосылки для развития различной заболеваемости [4, 7, 8, 14].

Современная ситуация характеризуется и тем, что в результате чрезмерного питания прогрессивно нарастает избыточная масса тела населения, приобретающая эпидемический характер. Десятки миллионов людей в мире страдают от ожирения, что само по себе свидетельствует об их низком уровне здоровья [1, 11, 10]. Чрезмерное питание является основной причиной широкой распространенности среди населения гиперхолестеринемии, которая является одним из доминирующих факторов риска формирования артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистой и прочей заболеваемости [2, 3, 9, 13].

С позиций общественного здоровья, в целом, и повышения эффективности лечения и профилактики АГ,

в частности, возникла необходимость изучения пищевого поведения местного населения.

Цель исследования — изучение влияния пищевого поведения населения на характер формирования АГ среди населения г. Баку.

Материалы и методы

Провели анонимное и добровольное анкетирование среди взрослого населения г. Баку с использованием азербайджанской версии международного опросника SF-36. Анкетирование провели на базах дошкольных учреждений, школ и колледжей. В распространении анкет и их сборе участвовали студенты медицинского университета. Проведение анкетирования было согласовано с соответствующими инстанциями. Отклик составил 2584 из 5000 распространенных анкет ($51,7 \pm 0,7\%$). Один из блоков анкет содержал вопросы по повседневной корзине пищевых продуктов: наименование употребляемых продуктов, частота и количество их употребления. Ответы на поставленные вопросы были отражены в 2346 анкетах ($90,8 \pm 0,6\%$). Калорийность ежедневно употребляемых продуктов питания определяли по перечню их энергоценности и расчетным формулам калорийности, рекомендованных ВОЗ [5]. Были сформированы 3 группы наблюдения. Первую группу составили 544 анкетированных, находящихся под врачебным контролем по поводу АГ и получающие антигипертензивные средства (контролируемая АГ). Вторую группу составили 403 анкетированных, у одной части которых АГ протекала в очень мягкой форме, они редко

Частота употребления пищевых продуктов

Частота употребления разных продуктов			
Повседневно	Через 1-2 дня	2-3 раза в неделю	1 раз в неделю и реже
Масло растительное, сыр, хлеб, картофель, овощи (лук), соль, сахар, чай, конфеты	Маргарин, молочные продукты, куры, яйца, зелень, пряности, маринад, минеральные воды Маргарин, молочные продукты, куры, яйца, зелень, пряности, маринад, минеральные воды	Масло животное, молоко, говядина или баранина, сладости, фрукты, макаронные изделия, сосиски	Рыба, крупы, кондитерские изделия, кофе, алкоголь, орехи, рис, колбасы, прочее

обращались за врачебной помощью, самостоятельно прерывали прием антигипертензивных средств, у другой части умеренно выраженная клиническая симптоматика АГ была выявлена на основании анкетирования (неконтролируемая АГ). Третью группу составили 1637 анкетированных, в анкетах которых не указывались клинические симптомы АГ и повышения артериального давления (контрольная группа).

При статистической обработке результатов использовали среднюю арифметическую взвешенную, z-критерий и t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Характер в пищевых предпочтениях анкетированных лиц мужского и женского полов

Пищевые предпочтения	Мужчины (n=1066)		Женщины (n=1280)		Значимость различий p
	Абс.	%	Абс.	%	
Вкусовые качества	71	6,7	177	13,8	<0,001
Быстрота изготовления	67	6,3	220	17,2	<0,001
Полнота утоления голода	80	7,5	77	6,0	>0,05
Материальная доступность	156	14,6	72	5,6	<0,001
Качество продуктов	162	15,2	168	13,1	>0,05
Разнообразие пищи	53	5,0	48	3,8	>0,05
Длительная сохранность пищи	189	17,7	61	4,8	<0,001
Малая компонентность пищи	174	16,3	56	4,4	<0,001
Большая компонентность пищи	51	4,8	206	16,1	<0,001
Эстетичность пищи	63	5,9	195	15,2	<0,001

Результаты и обсуждение

Корзина употребляемых пищевых продуктов весьма обширна, но наиболее часто употребляется узкий круг их наименований. На основании результатов анкетирования нами все продукты по частоте употребления разделены на 4 группы (табл. 1).

Корзина повседневных употребляемых пищевых продуктов у большинства городских жителей состоит из растительного масла, сыра, хлеба, картофеля, овощей (чаще лук в качестве приправы к обеду), соли, сахара, конфет и чая. Почти каждый раз в обеде используются куры по причине их относительной дешевизны, удобства кулинарной обработки и быстроты приготовления. Несколько реже используется говядина или баранина, еще реже — рыба. Ежедневное использование растительных масел полезно для профилактики, но по энергоценности, как стало известно, они превосходят животные масла и маргарины. В то же время такие продукты как молоко и молочные продукты, зелень, фрукты и крупы, относящиеся к здоровой пище, не входят в повседневную пищевую корзину.

Результаты анкетирования позволили нам оценить пищевые предпочтения городских жителей. Большинство их на обед предпочитают вторые блюда (в основном котлеты с картофелем, реже с макаронными изделиями — 1446 (61,6%) из 2346 анкетированных). Как известно, частое употребление только вторых блюд негативно отражается на функционировании желудочно-кишечного

Таблица 1

тракта, плохой усвояемости пищи и излишнему энергонакоплению. Первым блюдом отдадут предпочтение 694 (29,6%) анкетированных ($p<0,001$), а сочетание первых и вторых блюд всего 206 (8,8%) анкетированных ($p<0,001$).

В формировании пищевой корзины играют личностные предпочтения анкетированных, к ним относятся вкус и качество пищи, материальная доступность продуктов, разнообразие компонентов пищи и ее эстетичность и т.д. Для выявления полноты картины мы отбирали наиболее часто отмечаемые в анкетах предпочтения, причем они среди мужчин и женщин заметно отличались (табл. 2).

Среди мужчин наиболее предпочитались материальная доступность продуктов, их качество, возможность длительно сохранять приготовленную пищу и небольшое количество компонентов для приготовления пищи (скорее из-за материальной экономии). Частота этих предпочтений варьирует от 14,6 до 17,7% ($p>0,05$). Существенно ниже частота ($p<0,001$) таких предпочтений, как вкус, быстрота приготовления и разнообразие пищи, возможность полностью утолить им голод, многокомпонентность и эстетичность ее — от 4,8 до 7,5% ($p<0,05$).

Среди женщин ситуация иная. Чаще всего они предпочитают вкус, качество и быстроту приготовления пищи, разнообразие используемых компонентов и ее эстетичность — от 13,1 до 17,2% ($p<0,01$). Намного меньше частота следующих предпочтений ($p<0,001$): полное утоление голода, материальная доступность продуктов, разнообразие и длительная сохранность пищи, небольшое количество компонентов, используемых для ее приготовления — от 3,8 до 6,0% ($p<0,05$).

В то же время в нормальном энергообеспечении организма большое значение имеет не набор тех или иных продуктов, частота и количество их использования для приготовления пищи, а энергоценность каждого из них, которая варьирует в довольно широком диапазоне. По имеющимся сведениям энергоценность 1 г жиров (масел) соответствует 8-9 ккал, белков и углеводов — 4-5 ккал, алкоголя — 7 ккал, молочных продуктов — 1,5-2,0 ккал, фруктов и овощей — 1,5 ккал и т.д. Чтобы выяснить насколько энергоценность ежедневно употребляемых продуктов питания создает риск формирования АГ, нами произведены соответствующие расчеты (табл. 3).

Отметим то, что наиболее высока суммарная энергоценность продуктов питания в группе анкетированных с контролируемой АГ, составляющей в сутки в среднем $3524,9 \pm 12,3$ ккал. Несколько меньше она среди анкетированных с неконтролируемой АГ — $3341,6 \pm 16,2$ ккал ($t=9,01$; $p<0,001$). Как видно, излишняя, сверхнормативная энергоценность употребляемых продуктов питания, которая равна примерно 2500-2800 ккал/сутки, приводит к накоплению энергии в организме. На фоне низкой физической активности населения это приводит к сосудистым нарушениям и нарастающей избыточной массы тела, что создает реальные стартовые предпосылки для формирования АГ.

В контрольной группе суммарная энергоценность продуктов питания составляет в среднем $2790,5 \pm 11,2$ ккал/сутки ($t=27,99$; $p<0,001$). Обращает внимание, что данный показатель весьма близок к верхней границе нормы энергоценности и поэтому даже часть представителей контрольной группы находятся под риском формирования АГ. Снижение активности и даже полное устранение воздействия на организм факторов риска формирования АГ является обязательным условием в повышении эффективности лечения и профилактики

Таблица 3

Энергоценность ежедневно употребляемых продуктов в разных группах анкетированных лиц

Суммарная суточная энергоценность продуктов, ккал	Частота суммарной энергоценности продуктов питания, употребляемых в разных группах анкетированных					
	Не контролируемая АГ (n=403)		Контролируемая АГ (n=544)		Контрольная группа (n=1637)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<2000	7	1,7	18	3,3	67	4,1
2000-2499	17	4,2	30	5,5	310	18,9
2500-2999	35	8,7	76	14,0	719	43,9
3000-3499	166	41,2	162	29,8	266	16,2
3500-3999	134	33,3	137	25,2	94	5,7
≥4000	12	3,0	59	10,8	37	2,3
Всего	371	92,1	482	88,6	1493	91,2
Нет сведений	32	7,9	62	11,4	144	8,8
M±m	3341,6±16,2		3524,9±12,3		2790,5±11,2	

этого заболевания. Высококалорийное питание, создающее реальные условия для развития АГ и осложняющее лечение (гиперхолестеринемия, избыточная масса тела), относится к подобным факторам риска. В связи

с этим модификация пищевого поведения не только пациентов с АГ, но и населения в целом, приобретает важное значение. Контакты с анкетированными показывают, что восприятие рекомендаций по ограничению пищи, соблюдение разных диет и т.д. трудноосуществимы и носят кратковременный характер. В то же время доступная информация о калорийности основных продуктов позволяет каждому формировать повседневное питание с рациональной суммарной энергоценностью, которая для разных этнических групп населения может различаться. Например, для населения г. Баку она составляет примерно 2500 ккал/сутки. Поэтому на каждом продукте питания должна содержаться информация о его калорийности.

Таким образом, нерациональное пищевое поведение населения приводит к энергонакоплению в организме, что создает реальные стартовые условия для формирования АГ. Недостаточная осведомленность населения об энергоценности отдельных видов продуктов питания, использование в повседневном питании продуктов с высокой энергоемкостью (разные виды масел и мяса, картофель, хлеб, сахар) приводит к тому, что их суммарная энергоценность превышает 3000 ккал/сутки. В целях укрепления здоровья и профилактики АГ необходима широкая разъяснительная работа среди населения по модификации его пищевого поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Е.В. Ксеникал — современный и перспективный препарат для лечения ожирения (обзор) // Терапевтический архив. — 2009. — №10. — С.26-30.
2. Лобыкина Е.Н., Хвостова О.Н., Проскуракова Л.А., Рузаев Ю.В. Методология профилактики избыточной массы тела и ожирения на современном этапе // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2008. — №2. — С. 18-22.
3. Перова Н.В., Метельская В.А. Растительные стеринны и станолы в роли пищевых факторов, снижающих гиперхолестеринемии // Кардиология. — 2008. — №5. — С. 62-69.
4. Платонов Д.Ю., Петрухин Н.С., Волков В.С. Некоторые привычки питания взрослого населения Тверской области // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2007. — №1. — С. 28-36.
5. Старостина Е.Г. Принципы рационального питания в терапии ожирения // Кардиология. — 2005. — № 4. — С. 101-105.
6. Тутельев В.А., Суханов Б.П. Питание в борьбе за живяние. — М.: Медицина, 2009. — 324 с.
7. Чернов В.М., Соболевская О.В., Кузубаева М.П., Хмель А.А. Проблемы питания населения России как фактор риска здоровью // Здравоохранение Российской Федерации. — 2007. — №2. — С. 46-48.
8. Anttolainen M., Luoto R., et al. Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester marga in Finland an approach to study functional foods // J Am Diet Assoc. — 2001. — V.101. — P. 1365-1368.
9. Hansel B., Nicolle C., Lalanne F., et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia // Am J Clin Nutr. — 2007. — V. 86. — P. 790-796.
10. Hsieh S.D., Yoshinaga H., Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women // Int J Obes Relat. Metab. Disord. — 2003. — V. 27. №5. — P. 610-616.
11. Inghatti L., Besideri G. Vutrition and Obesity. — Oxford, 2008. — 272 p.
12. Kritchevsky D. Phytosterols. / Kritchevsky D. Bonfield C. (eds). Dietary Fiber in Health and Disease. — N.Y.: Plenum Press New York, 2007. — P. 235-243.
13. Plat S., Mensink P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels mechanism and safety aspects // Am J Cardiol. — 2005. — V. 96. — P. 15D-22D.
14. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finish experience // Zdrav.Var. — 2003. — V.13. — P. 191-196.

Информация об авторе: Агаев Анар Азам оглы — к.м.н., старший преподаватель, Азербайджан, Баку AZ 1022, ул. Бакиханова, 23, Азербайджанский Медицинский Университет, e-mail: nauchnaya@gambler.ru

© АЛЕКСЕЕВА С.Н., ИВАНОВА О.Н. — 2013
УДК: 613.84 — 055.26(571.56)

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Саргылана Николаевна Алексеева, Ольга Николаевна Иванова

(Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, ректор — д.п.н., проф. Е.И. Михайлова, кафедра педиатрии и детской хирургии, зав.каф. — д.м.н., доц. О.Н. Иванова)

Резюме. Проведено проспективное исследование морфометрических показателей новорожденных от матерей с никотиновой зависимостью. Обследовано 100 новорожденных, которые были разделены на 2 группы: в первую вошли 50 новорожденных от матерей, которые во время беременности курили, и во вторую (контрольную) вошли 50 новорожденных от матерей, отрицающих курение в анамнезе. Установлено, что курение во время беременности приводит к уменьшению веса при нормальной длине тела, наличию стигм дизэмбриогенеза. Новорожденные, от матерей с никотиновой зависимостью имеют низкую окружность плеча, предплечья, бедра, голени, индекс упитанности.

Ключевые слова: курение, беременность, новорожденный, физическое развитие, гипотрофия.

EFFECT OF PREGNANT WOMEN SMOKING ON ANTHROPOMETRICAL INDICES OF NEWBORNS

S.N. Alexeeva, O.N. Ivanova
(Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov)

Summary. A perspective study of anthropometrical indices of newborns of mothers with nicotine dependence has been conducted. It has been established that smoking during pregnancy resulted in weight reduction in normal length of a body, presence of disemбриogenesis stigms. 100 newborns, who have been divided into 2 groups have been surveyed: 50 newborns were from mothers, who smoked during pregnancy, and 50 newborns were in the second group (control) from mothers denying smoking in the anamnesis. It has been established, that smoking during pregnancy leads to weight reduction in normal length of a body. Newborns from mothers with nicotine dependence have a low circle of shoulder, forearm, hip, shin, a fatness index.

Key words: smoking, pregnancy, the newborn, physical development, hypotrophy.

Морфометрические показатели новорожденного ребенка представляют собой совокупность признаков, характеризующих его рост и развитие во внутриутробном периоде, которые обусловлены комплексом наследственных и социальных факторов. На физическое состояние плода в утробе матери отражаются генетические признаки, профессия, здоровье матери, климато-географические и жилищно-бытовые условия, характер питания, вредные привычки и целый ряд других факторов [6].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире от вызванных табаком болезней умирает до 3,5 млн человек [2]. В России курят не менее трети женщин репродуктивного возраста; среди беременных число курящих на настоящий момент возросло до 52-55%, причем на протяжении всей беременности курят 20-25% [4].

Многочисленными исследованиями доказано, что у курящих женщин повышается риск осложнений беременности: внематочной беременности, спонтанных аборт, низкого прикрепления плаценты, возрастает вероятность маточных кровотечений во время беременности, повышается частота гестозов, преждевременных разрывов плодных оболочек, недонашивания, мертворождения [7].

Актуальность данного исследования определена необходимостью привлечения внимания общества на отрицательное влияние курения беременной женщины на состояние здоровья потомства.

Цель: Выявить морфометрические особенности новорожденных, рожденных от матерей с никотиновой зависимостью.

Материалы и методы

Набор материала осуществлялся на базе Перинатального центра Национального центра медицины РБ№1, акушерского отделений №1, 2 Якутской городской клинической больницы. Обследовано 100 новорожденных, которые были разделены на 2 группы: в первую (исследуемую) вошли 50 новорожденных от матерей, которые во время беременности курили, и во вторую (контрольную) вошли 50 новорожденных от матерей, отрицающих курение в анамнезе.

Учитывались следующие критерии включения в исследуемую группу:

- доношенные новорожденные;
- стаж курения матерей более 1 года.

Критерии не включения в контрольную группу:

- женщины, бросившие курить, узнав о своей беременности;
- новорожденные от многоплодной беременности;
- тяжелая экстрагенитальная патология у женщин (сахарный диабет, пороки развития сердца, тяжелые заболевания почек и т.д.);
- тяжелые осложнения беременности (тяжелый гестоз, преэклампсия, эклампсия).

Анкетирование и антропометрия новорожденных проводилась после подписания информированного добровольного согласия матери. Проведено антропометрическое исследование новорожденных, которое

включало: измерение массы тела, длины тела, туловища, верхней конечности, плеча, предплечья, кисти, длины нижней конечности, бедра, голени, стопы, измерение окружностей головы, грудной клетки, плеча, предплечья, бедра, голени и шеи.

Также проведен анализ историй родов (№ 096/У), историй развития новорожденных (№ 097/ У). Проведено анкетирование у матерей для изучения состояния здоровья, их социального положения и «никотинового статуса». Оценка степени никотиновой зависимости проводилось по тесту Фагерстрема [5].

Обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ SPSS (*Statistical Package for Social Science*), версия 13.0. Для оценки показателей, характеризующих совокупность и основные характеристики распределения, вычислялась средняя арифметическая величина (M) и ее ошибка (t), среднее квадратичное отклонение (b). Для нормально распределенных показателей статистическая значимость различий средних значений определялась с использованием t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для прочих показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

По степени никотиновой зависимости на основании теста Фагерстрема женщины первой группы распределились следующим образом: средняя степень выявлена у 50%, слабая — у 30%, очень низкая — у 20%. Большинство женщин I группы (84%) имели стаж курения менее 10 лет. Исследуемые женщины начинают курить, не достигнув 16 лет — 16% обследованных, до двадцатилетнего возраста — 50%, после 20 лет — остальные 34%. Больше половины женщин (54%) во время беременности выкуривают более 5 сигарет в день. Также у 50% женщин основной группы курят их родственники (родители, муж), а во второй группе курят значительно ниже, всего 16%. Возможно, при выборе своей половины, женщины учитывают общие привычки. Следует отметить, что после родов женщины продолжают курить, а продукты сигаретного дыма и никотин обнаруживаются в молоке. Все это может привести к снижению интеллектуальных способностей и к ранней склонности к курению ребенка [7].

При анализе анамнеза матерей двух групп было установлено, что средний возраст женщин первой группы составляет $25 \pm 1,09$ (19-35) лет, а второй группы $28,08 \pm 0,8$ (23-39) лет. Проведен анализ социального положения курящих и некурящих женщин (табл. 1.). У женщин первой группы брак был зарегистрирован у 44%, во второй — у 90%, одинокие 40% и 10% соответственно, и не зарегистрированный брак выявлен только в первой группе — 16%. Выявлена отрицательная корреляционная связь между курением женщин и уровнем образования ($r=0,5$; $p<0,05$). Полученные результаты подтверждаются литературными данными, в более образованных группах женщин снижается распространение табакокурения [3]. Самая высокая степень никоти-

Социальное положение курящих и некурящих женщин
Таблица 1

Факторы	Женщины, страдающие никотиновой зависимостью		Некурящие женщины		p
	n=50	(%)	n=50	(%)	
Возраст, лет	25±1,09		28,08±0,8		
Семейное положение: замужем не замужем не зарегистрирован брак	22 20 8	44 40 16	45 5 0	90 10 0	p<0,001 p<0,01 p<0,05
Образование: неполное среднее среднее высшее	25 15 10	50 30 20	8 8 35	16 16 70	p>0,05 p>0,05 p<0,001

новой зависимости имело место в группе исследуемых с низким социальным положением.

Изучен акушерско-гинекологический анамнез матерей и выявлено, что в первой группе чаще встречаются хронические воспалительные заболевания половых органов — у 64%, в сравнении со второй группой 54%. Ведущее место среди хронических воспалительных заболеваний занимают кольпиты 40%, эрозии шейки матки 20%, эндометриты 16%. Медицинские абортс делали 64% женщин первой группы, 44% — второй группы (p<0,05) и имели спонтанные абортс 20% и 16% женщин соответственно.

Таблица 2

Основные антропометрические показатели у новорожденных при рождении (M±m)

Параметры	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
Масса тела (г)	3329±95	3562±103	p<0,05
Длина тела (см)	51,7±0,4	52,4±0,5	p>0,05
Окружность головы (см)	34,5±0,38	35,4±0,3	p<0,05

Таблица 3

Длина и объем окружностей отдельных фрагментов верхних и нижних конечностей (M±m)

Параметры (см)	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
Длина туловища	19,2±0,3	18,9±0,3	p>0,05
Длина верхней конечности	20,7±0,1	20,9±0,3	p>0,05
Длина плеча	7,6±0,1	7,8±0,2	p>0,05
Длина предплечья	7,6±0,1	7,8±0,1	p>0,05
Длина кисти	5,2±0,1	5,3±0,1	p>0,05
Длина нижней конечности	20,1±0,3	20,2±0,3	p>0,05
Длина бедра	9,6±0,1	9,3±0,1	p>0,05
Длина голени	8,9±0,1	9,0±0,2	p>0,05
Длина стопы	7,9±0,1	7,9±0,1	p>0,05
Окружность плеча	9,9±0,2	10,5±0,2	p<0,05
Окружность предплечья	9,7±0,2	10,4±0,1	p<0,01
Окружность бедра	14,3±0,7	16,9±0,4	p<0,001
Окружность голени	10,2±0,2	11,0±0,2	p<0,05

По соматическому статусу женщины обеих групп не отличались: в I — 84% имели экстрагенитальные заболевания, II — 90% женщин. В структуре патологии преобладают: анемия (84% и 64%), заболевания сердечно-сосудистой системы (16% и 16%), эндокринная патология (10% и 16%).

Женщины обеих исследуемых групп одинаково (84%) являются повторнородящими. В I группе статистически значимо чаще встречаются мутные воды и воды, окрашенные меконием в отличие от некурящих (24% и 6% соответственно, p<0,05). Возможно, изменение характера вод связано с более высокой частотой хронических воспалительных заболеваний половых органов и фетоплацентарной недостаточности у женщин первой группы.

По состоянию при рождении дети обеих групп не отличались. Основные параметры физического развития представлены в таблице 2. При сравнении двух исследуемых групп выявлено, что масса тела, окружность груди и головы достоверно ниже у новорожденных от курящих матерей (p<0,05), что совпадает с литературными данными [1, 4]. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью никотиновой зависимости и массой тела новорожденного (r=-0,65; p<0,01).

Осуществлены измерения длины туловища, верхних конечностей (плечо, предплечье, кисть), нижних конечностей (бедро, голень, стопа). Также измерены окружности плеч, предплечий, кистей, бедер, голени. Данные анализа представлены в таблице 3.

Анализ данных таблицы показал, что новорожденные I группы статистически значимо отличаются по окружностям плеча (p<0,05), предплечья (p<0,01), бедра (p<0,001), голени (p<0,05). Степень упитанности новорожденных детей оценивали по индексу Чулицкой П, массо-ростовому индексу (табл. 4) [6]. Выявленные пока-

Таблица 4

Упитанность новорожденных детей (M±m)

Параметры	I группа (n=50)	II группа (n=50)	p
Индекс Чулицкой П	3,1±1,05	7,1±1,02	p<0,01
Массо-ростовой индекс	61,1±1,76	66,7±1,44	p<0,05

затели демонстрируют, что новорожденные первой группы статистически значимо имеют низкую упитанность.

Таким образом, новорожденные, подвергнутые внутриутробному воздействию никотина, чаще рождаются с низкой массой тела при нормальном росте и низким индексом упитанности, что соответствует литературным данным [1].

Были изучены фенотипические особенности новорожденных детей в исследуемых группах. Стигмы дизэмбриогенеза статистически значимо чаще встречались у новорожденных детей первой группы (p<0,05), такие как низкое расположение ушной раковины, узкая губная кайма.

Таким образом, «никотиновый статус» родильниц, которые курили на протяжении всей беременности, характеризуется существенной долей курильщиц со средней степенью никотиновой зависимости — 50%; количеством выкуриваемых сигарет в день, который превышает 5 во время беременности. Женщины, страдающие никотиновой зависимостью, имеют особенности социального положения: статистически значимо низкий уровень образования, не регистрируют брак. У данной группы женщин в родах статистически значимо чаще отмечались мутные воды и воды, окрашенные меконием. У новорожденных, родившихся от матерей, страдающих никотиновой зависимостью, выявлены сниженные показатели физического развития (низкий вес при нормальном росте, низкий индекс упитанности). Характерные стигмы дизэмбриогенеза встречались только у новорожденных первой группы — низкое расположение ушной раковины, узкая губная кайма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Васечкин В.В. Влияние психоактивных веществ на развитие эмбриона и плода (обзор

литературы) // Наркология. — 2004. — №2. — С. 23-30.
2. Вартамян Ф.Е., Гэн Цин Жу, Рожецкая В.С. Курение

и здоровье населения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002. — №3. — С. 32-35.

3. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // Российский педиатрический журнал. — 2000. — №4. — С. 50-52.

4. Оразмурадов А.А. Влияние алкоголизма и табакокурения на течение беременности и перинатальных ис-

ходов родов // Наркология. — 2007. — №11. — С. 60-62.

5. Пишкова Е.М. Морфометрическая характеристика новорожденных детей Кабардино-Балкарии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2004. — 18 с.

6. Рапопорт Ж.Ж., Прахин Е.И. Физическое развитие детей. — М., 1970. — С. 104-113, 189-205.

7. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие. В 2 т. — М.: МЕДпресс-Информ, 2004. — 608 с.

Информация об авторах: Алексеева Саргылана Николаевна — к.м.н., старший преподаватель, e-mail: sargylana@mail.ru; Иванова Ольга Николаевна — д.м.н., заведующий кафедрой, e-mail: olgadoctor@list.ru.

© ЗАХАРОВА Ф.А., ГОЛОКОВА В.С. — 2013

УДК 616 — 092; 796.01:612

ЗДОРОВЬЕ И СПОРТ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Федора Анполоновна Захарова, Вера Степановна Голокова
(Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова,
ректор — д.п.н., член-корр. РАО Е.И. Михайлова)

Резюме. Целью исследования явилось изучение состояния здоровья и адаптационных возможностей организма у молодых спортсменов Якутии, проживающих в суровых климато-экологических условиях Севера. Проведено клинико-лабораторное обследование 100 квалифицированных спортсменов (50 боксеров и 50 борцов вольного стиля) якутской национальности, мужского пола, в возрасте от 17 до 26 лет (средний возраст $18,2 \pm 2,3$). Оценка физического состояния и уровня адаптации организма к физическим нагрузкам проводилась на программно-аппаратном комплексе «Омега-С» в режиме «экспресс-контроля». Лабораторные исследования включали: общий анализ крови и определение иммунного статуса. Деадаптационные изменения выявлены у 20 до 41% спортсменов единоборцев, что возможно связано с избыточной тренировочной нагрузкой.

Ключевые слова: Север, адаптация, деадаптация, здоровье, спорт, вольная борьба, бокс, спортивная нагрузка.

HEALTH AND SPORTS IN CONDITIONS OF THE NORTH

F.A.Zaharova, V.S.Golokova
(North-East Federal University named after M.K. Ammosov)

Summary. The purpose of the research was studying a state of health and mechanisms of adaptation and desadaptation of an organism of young sportsmen from Yakutia, living in severe climatic and ecological conditions of the North. The clinical and laboratory investigation of 100 qualified sportsmen (50 boxers and 50 freestyle wrestlers) of Yakut nationality, males, aged from 17 to 26 years (middle age $18,2 \pm 2,3$) has been conducted. The estimation of physical condition and level of adaptation of an organism to physical loads was studied on a hardware-software complex «Omega-C» in the mode of «express train — control». Laboratory researches included the analysis of blood and definition of the immune status. Results of research confirm that desadaptation changes have been revealed in 20 to 41% of wrestlers in the training period, that is probably connected to excessive training load.

Key words: North, adaptation, desadaptation, health, sport, free-style wrestling, boxing, sports load.

Климат Севера, определяемый многими исследователями как дискомфортный и суровый, предъявляет повышенные требования к организму человека и требует своевременной и адекватной адаптации к постоянно изменяющимся условиям внешней среды [1,13]. Факторами риска для здоровья человека в экстремальных условиях Севера являются: холод (годовой ход температуры воздуха составляет $98-102^\circ\text{C}$), специфическая фотопериодичность (полярная ночь зимой и полярный день летом), световое и кислородное голодание в холодное время года, нестабильность барометрического давления и состояния магнитосферы (магнитные бури и северное сияние). На земном шаре не существует столь критических для существования человека территорий, за исключением, возможно, Антарктиды [1,13]. На организм спортсменов помимо суровых природно-климатических условий оказывает влияние повышенная физическая нагрузка.

Современный спорт высших достижений ставит перед спортсменами необходимость преодолевать крайне тяжелые, а в ряде случаев и запредельные психоэмоциональные и физические нагрузки. Необходимости роста спортивных достижений заставляет непрерывно повышать объемы и интенсивность тренировок, поэтому нагрузки увеличиваются, что обычно неблагоприятно влияет на состояние здоровья спортсменов [11,12].

Настоятельная необходимость усиления внимания к проблеме здоровья спортсменов обусловлена тем, что среди спортсменов патология внутренних органов стала встречаться чаще и, что особенно тревожно, наблюдаются случаи внезапных смертей на тренировках и соревнованиях [4,7].

Ряд исследователей считают, что спортсмены относятся к группе «повышенного риска» по количеству сердечно-сосудистых заболеваний, особенно после окончания спортивной карьеры [2,10]. Установлено, что элитные спортсмены имеют повышенную чувствительность не только к респираторным инфекциям, но также к ряду других инфекций, таких как гастроэнтериты, лептоспироз, герпес и вирусный гепатит. При интенсивных нагрузках понижаются барьерные свойства кожи и слизистых, отмечается повышение числа микробных штаммов, имеющих признаки патогенности [4].

Разработка современных методик подготовки спортсменов должна базироваться на знании факторов, ограничивающих адаптационные механизмы организма конкретного спортсмена в связи с используемыми нагрузками и индивидуальным уровнем здоровья [7,12].

Анализ современной литературы, касающейся социальных и биологических аспектов жизнедеятельности человека, подвергающегося значительным физическим и психологическим нагрузкам, показал, что основное

внимание в спортивной физиологии и медицине как в России, так и за рубежом уделяется поиску количественных критериев, характеризующих состояние нормы, напряжения, адаптированности, предпатологии и патологии. К числу наиболее важных и нерешенных сторон этой проблемы относится выяснение пределов допустимых отклонений в функциональных системах организма, возникающих под воздействием физических нагрузок большой интенсивности и объема; создание унифицированных методов диагностики различных состояний организма, краткосрочных и долгосрочных прогнозов здоровья [4,7,11].

Нарушение устойчивости физиологических функций, развитие доклинических и клинических состояний вызывает необходимость в коррекции учебно-тренировочного процесса и поддержки защитных сил организма на должном уровне. Поэтому, применение диагностико-прогнозирующего контроля в адаптивном биоуправлении объективизирует процесс программирования нагрузок и отдыха, дает возможность активизировать восстановительные процессы и предотвратить развитие хронического физического перенапряжения, другие повреждения в организме спортсмена. Трудность разрешения данной проблемы заключается прежде всего в необходимости отбора информативных критериев адаптивных изменений гемодинамики, биохимического, иммунологического и психофизиологического аспекта, поскольку при достижении высоких результатов в спорте отдельные педагогические характеристики, морфометрические показатели, ряд параметров гемодинамики регистрируемых в стационарном состоянии организма, становятся относительно малоинформативными. При этом на этапе высших спортивных достижений все большее значение приобретают результаты экспертных оценок стиля деятельности, подготовленности и состояния организма человека [7,8,9].

Цель исследования: оценить степень напряжения функциональных и регуляторных систем организма у молодых спортсменов единоборцев Якутии в тренировочном периоде.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 100 квалифицированных спортсменов (50 боксеров и 50 борцов вольного стиля) якутской национальности, мужского пола, в возрасте от 17 до 26 лет (средний возраст $18,2 \pm 2,3$), воспитанников Государственного бюджетного учреждения «Школа высшего спортивного мастерства» (ГБУ ШВСМ) и Училища Олимпийского резерва им. Р.М. Дмитриева (ГОУ УОР) г. Якутска (основная группа). Все обследованные являлись победителями и призерами международных и всероссийских соревнований со стажем занятий спортом от 9 до 16 лет, спортивной квалификацией кандидат в мастера спорта (КМС) (48%) и мастер спорта (МС) (52%).

В качестве группы контроля обследованы 50 студентов Медицинского института, занимающиеся физической культурой по общеузовской программе, такого же возраста и пола как спортсмены.

Обследование спортсменов включало: анкетирование, сбор спортивного анамнеза, клинический осмотр разными специалистами, функциональные, лабораторные и программно-аппаратные методы исследования. Все исследования проводились с информированного согласия обследуемых лиц в соответствии с требованиями Этического комитета, созданного при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем СО РАМН.

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

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Использовали параметрические методы базовой статистики с использованием

t-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным анкетирования выявлено, что в течение года 12% спортсменов обращались по поводу болезней органов дыхания, 10% — кожных инфекций, 6% — патологии опорно-двигательного аппарата, 15% — по болезням органов пищеварения. Хронические заболевания выявлены у 25% спортсменов, занимающихся вольной борьбой и у 24% — боксеров. Частые явления переутомления отмечают по анкетным данным 46% спортсменов, особенно в соревновательном периоде.

Компьютерную экспресс-диагностику физического состояния и уровня адаптации организма к физическим нагрузкам проводили на программно-аппаратном комплексе «Омега-С» (гос. Регистрация ФС №022а 2005/1434-05 от 18.03.05) в режиме «экспресс-контроля» [6]. Данный компьютерный метод диагностики определяет более 1000 различных состояний организма, которые для удобства разделены на три основные группы: 1-высокий и нормальный уровень физического состояния (ФС) (удовлетворительное состояние, все системы организма работают оптимально), 2-средний уровень ФС (напряжение систем организма, резервные возможности организма расходуются не эффективно), 3-низкий уровень ФС (неудовлетворительное состояние, резервы организма снижены, организм находится в состоянии стресса, возможен срыв адаптации).

При обследовании квалифицированных спортсменов установлено, что сниженный адаптационный потенциал к физическим нагрузкам имели 20% обследованных, пониженный уровень тренированности-15%. В 20% случаев интегральный показатель «спортивной формы» соответствовал неудовлетворительному физическому состоянию.

При проведении лабораторных исследований о напряжении адаптивных процессов можно судить по патологическим изменениям периферической крови, типу неспецифической адаптивной реакции (НАР), по иммунному статусу, по состоянию нейроэндокринной системы.

Сложные функциональные, нейроэндокринные, иммунные и метаболические изменения в организме получают определенное отражение в морфологическом составе белой крови. Показатели периферической крови у спортсменов отражают признаки развития адаптационно-компенсаторного перенапряжения организма на любом этапе адаптации. Признаками напряженности функциональных систем организма у спортсменов являются: лейкоцитоз, лейкопения, эозинопения или эозинофилия, моноцитоз, монопения, базофилия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ [9].

По результатам проведенных нами лабораторных исследований крови выявлено снижение количества эритроцитов у 15% спортсменов, снижение содержания гемоглобина у 22%, относительный лимфоцитоз у 47% и относительный моноцитоз у 32%. Эти спортсмены отнесены в группу риска развития дезадаптации и взяты на врачебный контроль.

Определение типов неспецифической адаптивной реакции (НАР) позволяет оценить компенсаторные возможности организма при интенсивной физической нагрузке. Тип НАР определяется по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле [3]. По типу НАР всех исследуемых распределили на 5 групп: 1) реакция тренировки (РТ); 2) реакция спокойной активации (РСА); 3) реакция повышенной активации (РПА); 4) реакция переактивации (РППА); 5) стресс (РС).

Распределение спортсменов (основная группа) и студентов (контрольная группа) по типам НАР (в %) представлено на рисунке 1. В группе контроля 94% студентов находились в состоянии спокойной (СА — 44%)

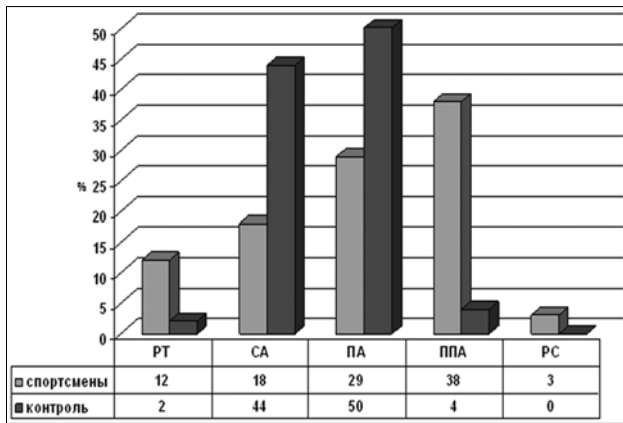


Рис. 1. Типы НАР у спортсменов в сравнении с контролем.

и повышенной активации (ПА — 50%), 2% в РТ (реакция тренировки) и 4% в ППА (реакция переактивации). Среди спортсменов 38% имели ППА, 29% ПА, 18% — СА и 12% РТ. Реакцию стресса (РС) имели 3% спортсменов.

Таким образом, позитивные типы НАР (РТ, СА, ПА) выявлены у 59% спортсменов и у 96% лиц контрольной группы. Все значения содержания лимфоцитов, выходящие за пределы нормы и соответствующие реакциям переактивации и стресса (ППА, РС), можно расценивать как негативные типы НАР, свидетельствующие о дезадаптации. Указанные негативные типы НАР установлены у 41% спортсменов и у 4% контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о состоянии перенапряжения адаптивных возможностей организма у 41% спортсменов в результате интенсивной тренировочной нагрузки.

Влияние физических нагрузок на состояние иммунной системы проявляется в изменении количества и субпопуляционной структуры лимфоцитов, их функциональной активности, силы иммунного ответа [5,8].

При анализе средних ($M \pm m$) показателей иммунного статуса у спортсменов выявлено стати-

стически значимое ($p < 0,05$) снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), маркеров активации Т-лимфоцитов (CD71+ и CD25+) по сравнению с контрольной группой. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) не превышал общепринятые нормативы. Содержание В-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов соответствовало норме. При индивидуальном анализе отмечается снижение абсолютного числа общих Т-лимфоцитов (CD3) у 68% спортсменов, клеток цитотоксического клона (CD8) у 47%, Т-хелперов (CD4) у 64% обследованных. Содержание CD19 клеток (В-лимфоцитов) снижено у 18%, повышено у 21% спортсменов. Нормальные показатели иммунного статуса установлены у 43,4% борцов и у 56,7% боксеров.

Таким образом, при анализе иммунограммы установлено умеренное снижение активности Т-клеточного звена иммунитета у 68% спортсменов по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, по результатам проведенных функциональных и лабораторных исследований критериями перенапряжения адаптационных процессов у спортсменов можно считать: снижение уровня адаптационного потенциала («спортивной формы»), негативные типы НАР, снижение показателей клеточного иммунитета.

Разнообразные дезадаптационные изменения выявлены от 20 до 41% спортсменов единоборцев в тренировочный период, что возможно связано с избыточной тренировочной нагрузкой.

Всем спортсменам, имеющим признаки перенапряжения адаптивных процессов (дезадаптации) рекомендуется врачебное наблюдение в динамике, индивидуальная коррекция тренировочной нагрузки, правильный режим времени тренировок и отдыха, сбалансированное питание, прием адаптогенов.

Основным принципом медицинского обеспечения, направленного на повышение уровня здоровья, является индивидуализация тренировочного процесса, в структуру которого входит система профилактики, комплексного контроля, своевременных восстановительных мероприятий и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Экология человека: здоровье и концепция выживания. — М.: Би., 1998. — 280 с.
2. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. — М.: Советский спорт, 2007. — 200 с.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакции активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. — М.: Имедис, 2003. — 654 с.
4. Геселевич В.А., Макарова Г.А. Актуальные вопросы спортивной медицины: избранные труды. — М., 2004. — С. 201-209.
5. Голокова В.С. Критерии адаптации и дезадаптации молодых спортсменов единоборцев Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Якутск, 2011. — 23 с.
6. Демин И.В., Степанов М.Ю., Зекрин Ф.Х. и др. Области применения, возможности и ограничения использования системы комплексного компьютерного исследования физического состояния спортсменов «Омега-С» // Сб. мат. Всероссийской науч.-практ. конф. «Основные направления развития единоборств: наука и практика». — Чайковский: ЧГИФК, 2008. — С. 14-18.
7. Иорданская Ф.А. Мониторинг здоровья и функцио-

- нальная подготовленность высококвалифицированных спортсменов. — М.: Советский спорт, 2006. — 184 с.
8. Козлов В.А., Кудяева О.Т. Иммунная система и физические нагрузки // Медицинская иммунология. — 2002. — Т.4, №3. — С. 427-438.
9. Макарова Г.А., Холяк Ю.А. Лабораторные показатели в практике спортивного врача: справочное руководство. — М.: Советский спорт, 2006. — 200 с.
10. Смоленский А.В., Андриянова Е.Ю., Михайлова А.В. Состояния повышенного риска сердечно-сосудистой патологии в практике спортивной медицины. — М.: Физическая культура, 2005. — 152 с.
11. Соколовский В.С. Современные аспекты адаптации организма человека к напряженной мышечной деятельности // Физическая культура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2006. — №2 (17). — С. 13-19.
12. Солодков, А.С. Физиологические основы адаптации к физическим нагрузкам. — Л., 1988. — С. 34-36.
13. Среда обитания и здоровье человека на Севере // Д.Д.Савинов, П.Г.Петрова, Ф.А.Захарова и др. — Новосибирск: Наука, 2005. — 291 с.

Информация об авторах: Захарова Федора Апполоновна — профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, д.м.н., профессор, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Мединститут СВФУ, кафедра физиологии, факс: (4112) 363046, e-mail: patfiz63@mail.ru; Голокова Вера Степановна — ассистент, к.м.н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОМАТИЧЕСКИХ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ СТАЦИОНАРАХ Г. ИРКУТСКА В ПЕРИОД 2008-2011 Г. ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ*Владимир Владимирович Свистунов^{1,2}, Олег Борисович Огарков³,
Людмила Петровна Гришина⁴, Олег Витославович Каня⁴*

(¹Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк, патологоанатомическое отделение, зав. — к.м.н. В.В. Свистунов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемики и социально значимых инфекций, зав. — к.б.н. О.Б. Огарков; ⁴Иркутское областное патологоанатомическое бюро, зав. — к.м.н. Л.П. Гришина)

Резюме. В статье приведена статистика летальных исходов от туберкулеза взрослого населения г. Иркутска в соматических и специализированных стационарах, основанная на анализе аутопсий. Затронуты вопросы этиологии, форм заболевания, качества клинической диагностики.

Ключевые слова: Туберкулез, статистика, этиология, формы, клиническая диагностика.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF LETHAL OUTCOMES FROM TUBERCULOSIS IN SOMATIC AND SPECIALIZED HOSPITALS OF IRKUTSK-CITY DURING 2008 — 2011 YEARS ON THE DATA OF ANATOMICAL INVESTIGATIONS*V.V. Svistunov, O.B. Ogarkov, L.P. Grishina, O.V. Kanja*

(Clinical Hospital №1, Irkutsk, Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Health Problems and Human Reproduction SD of RAMS, Irkutsk Regional Pathological Bureau)

Summary. Based on the autopsy analysis, the paper represents the statistics of deaths from tuberculosis among the adult population of Irkutsk in somatic and special hospitals. Also the issues of etiology, forms of the disease and the quality of clinical diagnosis are touched upon.

Key words: tuberculosis, statistics, etiology, forms, clinical diagnosis.

Конец прошлого и начало нынешнего века характеризуются возрастанием показателей уровня заболеваемости и смертности населения земного шара от инфекционных заболеваний, в том числе от туберкулеза. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2007г. в мире было зарегистрировано 9,3 млн. новых случаев этого заболевания, что дало повод расценивать сложившуюся ситуацию как полномасштабную эпидемию[1]. Ухудшение ситуации в отношении показателей уровня заболеваемости и смертности от туберкулеза отмечены не только в странах со слабыми экономиками и низким социальным уровнем жизни, но и в экономически развитых государствах, включая страны Европы, США и Канаду [2]. В России, в том числе и в Иркутске, ситуация в отношении этих показателей так же ухудшилась. По данным статического отдела департамента здравоохранения и социальной помощи населению г. Иркутска уровень смертности от туберкулеза за период 2008-2011 гг. колебался в пределах 36-42 случая на 100 тыс. населения, что превышает среднероссийский показатель (18,1) более чем в 2 раза [3]. Общее число патологоанатомических исследований умерших от туберкулеза в г. Иркутске за эти годы в абсолютных цифрах составило 618 случаев. Из них 390 умерли в специализированных лечебных учреждениях, 228 в соматических стационарах. Поверхностное сравнение результатов аутопсий умерших в специализированных лечебных учреждениях и соматических стационарах выявило некоторые различия в этих группах. Они касаются особенностей этиологии, форм заболевания, показателей досуточной летальности, процента расхождений и т.д. И хотя большое число публикаций, посвященных различным проблемам туберкулеза так или иначе затрагивают эти вопросы, подобного сравнительного анализа мы не встретили. Это и послужило основанием для его проведения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ умерших от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах города по результатам аутопсий, выполненных в патологоанатомическом отделении Клинической больницы №1 и Областном патологоана-

томическом бюро. В ходе анализа установить соотношение числа умерших от туберкулеза в специализированных и соматических стационарах, распределить их на группы и определить процент ВИЧ-инфицированных в обеих группах. Провести сравнение выявленных форм заболевания, показателей досуточной и 3-х суточной летальности, оценить качество клинической диагностики. В части наблюдений, из обеих групп, на основе метода ПЦР, определить разновидности генотипов микобактерий, вызвавших заболевание, определить ведущий и установить возможную зависимость выявления тех или иных генотипов от возраста умерших. При подозрении на не туберкулезный микобактериоз провести дополнительное исследование для выявления возможного присутствия ДНК нетуберкулезных микобактерий.

Сравнить спектр генотипов микобактерий выделенных у живых лиц с генотипами микобактерий выделенных в группе умерших и выявить возможные различия.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 618 случаев аутопсий умерших от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах города Иркутска, выполненные в патологоанатомическом отделении (ПАО) Клинической больницы №1 г. Иркутска и Областном патологоанатомическом бюро в период с 2008 по 2011 г. Поскольку в сферу обслуживания этих структур входят все городские стационары, результаты, полученные в ходе исследования можно считать репрезентативными для г. Иркутска. Вскрытия производились в полном объеме с обязательным микроскопическим исследованием. Весь материал был разделен на 2 группы: I — умершие от туберкулеза в соматических стационарах, II — умершие в специализированных стационарах. При обработке случая учитывались: пол, возраст, наличие/отсутствие ВИЧ-инфекции, число дней проведенных в стационаре, в заключении проводилось сличение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. Формы заболевания выявленные при аутопсии сопоставлялись с формами дей-

ствующей классификации туберкулеза. В 163 случаях из обеих групп (26,4% от общего числа аутопсий), для подтверждения этиологии заболевания и установления генотипа микобактерий производился забор нативного материала для постановки ПЦР. В 23 наблюдениях (14%), у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на нетуберкулезный микобактериоз были проведены дополнительные исследования с помощью тестов Speed-oligo для выявления возможного присутствия ДНК нетуберкулезных микобактерий. Исследования выполнялись в лаборатории эпидемически и социально значимых инфекций НИИЭИ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН методом MIRU-VNTR генотипирования по 12-ти локусам, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [World Health Organization, Annual Meeting of the European Network for TB Surveillance in Europe, Dubrovnik, Croatia 25-26 May: Tech. rep.: WHO, — 2009]. Идентификацию полученных MIRU-VNTR профилей проводили по открытой базе данных MIRU-VNTRplus [http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces]. Для подтверждения принадлежности исследованной микобактериальной ДНК к штаммам высоковирулентного пандемического генотипа «Пекин» проводилось дополнительное исследование на наличие/отсутствие делеции в регионе RD207 в геноме *M. tuberculosis* по методу Reed [Reed M., et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin. // J. Clin. Microbiol. — 2009. Vol. 47(4). — P.1119-1128]. Полученные результаты сравнивались с базой данных MIRU-VNTR профилей штаммов МБТ циркулирующих в Иркутской области собственной редакции и с глобальной базой данных SITVIT [URL: http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query].

Результаты и обсуждение

За отчетный период было выполнено 618 вскрытий умерших от туберкулеза в стационарах различного профиля г. Иркутска. Из них 390 — 63% аутопсий составили умершие в специализированных лечебных учреждениях и 228 — 37% в соматических. 477 вскрытий выполнено в ОПАБ и 141 в ПАО МАУЗ КБ№1 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение аутопсий в зависимости от типа стационара и места вскрытия

№п/п	Стационар	Число аутопсий
1	ПАО МАУЗ КБ№1	141
	ОПАБ	477
2	Всего	618
из них		
3	Аутопсии из специализированных стационаров	390 (63%)
4	Аутопсии из соматических стационаров	228 (37%)

В исследовании преобладали мужчины — 437 случаев — 71%, женщин было 181 (29%). Большинство умерших составили лица в возрасте от 20 до 39 лет — 435 случаев — 71%, умерших работоспособного возраста — 584 случая — 94% (табл. 2).

Соматические стационары. По данным медицинской документации около 95% больных поступали в соматические стационары в экстренном порядке, 69 были переведены из ОПТД с болевым абдоминальным синдромом, и в последующем оперированы по поводу перитонита, обусловленного перфорациями туберкулезных язв кишечника. Лиц с положительным ВИЧ-статусом в этой группе было 51 (22,3%), кроме того, в 46 наблюдениях (20%), в медицинской документации имелись анамнестические сведения о ВИЧ-инфекции,

однако документального подтверждения при этом не было.

Формы заболевания: Удельный вес легочного туберкулеза без поражения других органов в этой группе был небольшим и составил около 11% (табл 3). Преобладали генерализованные формы заболевания — 89%, куда вошли: легочный туберкулез с прогрессированием и различными видами диссеминации, острейший туберкулезный сепсис (ОТС), общий милиарный туберкулез (ОМТ) и т.н. генерализованный крупноочаговый туберкулез, удельный вес которого составил более 2/3 от общего числа аутопсий. Основными характеристиками этой формы были крупные очаги казеоза (более 0,5 см) и распространенный характер поражения, причем не редко процесс приобретал тотальный характер. Микроскопическая картина изменений в этих случаях была нетипичной и в большинстве случаев характеризовалась крупными фокусами творожистых некрозов без клеточных и тканевых реакций. В некоторых наблюдениях в очагах казеоза обнаруживались лейкоциты. Иногда с трудом обнаруживались единичные гигантские клетки, которые в отличие от классических были меньших размеров, угловатой или треугольной формы, число ядер в них было снижено. Окраска срезов по Циль-Нильсену для выявления микобактерий зачастую была либо отрицательной, либо сомнительной. В целом макро- и микроскопическая картина изменений в этих случаях не давали представлений ни о динамике структурных изменений ни о первичности поражения. По сути, эта форма больше напоминала первично генерализованный туберкулез взрослых.

Таблица 3

Формы туберкулеза, выявленные при аутопсиях в соматических стационарах

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
1	Легочный туберкулез без поражения других органов	26(11,5%)
Генерализованные формы:		
2	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	37 (16,5%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС и ОМТ)	7 (3%)
4	Костно-суставной с гематогенной диссеминацией	5(2%)
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	153(67,5%)
6	Всего	228 (100%)

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток в этой группе были высокими и составили 32% и 50% соответственно. Преобладание генерализованных форм и короткие сроки пребывания в стационаре обеспечили в итоге высокую большую летальность, которая составляла в различные годы от 42 до 68%, а в некоторых стационарах превысила 75%.

Сличение клинического и патологоанатомического диагнозов. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в этой группе было 87 — 38%. Чаще в рубрике основного заболевания фигурировал клинический диагноз внебольничной пневмонии — 35 случаев (40%), токсический гепатит и цирроз — 17 наблюдений (19,5%), сепсис — 7 (8%), рак легкого, менингит и острый панкреатит по 3 случая (суммарно 10,3%). Язва желудка, хронический отит, ИБС, сахарный диа-

Таблица 2

Распределение умерших по возрасту

Прозектура	Возраст и число аутопсий								Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и >	
МАУЗ КБ№1	1	42	58	19	11	5	1	4	141
ОПАБ	3	134	201	64	51	19	4	1	477
Всего	4	176	259	83	62	24	5	5	618

Таблица 5

Результаты генотипирования

№ п/п	Генотип	Число и процент
1	Beiging	108 (65%)
2	non-Beiging	55 (35%)
Из них:		
3	LAM	17 (10, 4%)
4	T	14 (8,5%)
5	Orphan	11 (6,7%)
	Ural	6 (3,7%)
6	Harlem	5 (3%)
7	S	2 (1,2%)

Таблица 6

Результаты генотипирования больных (живые лица)

№ п/п	Генотип	Число и процент
1	Beiging	101 (58%)
2	non-Beiging	73 (42%)
Из них:		
3	Orphan	23 (13%)
4	Ural	20 (11%)
5	LAM	17 (10%)
	Harlem	9 (5%)
6	T	4 (2%)

бет, колит, забрюшинная флегмона, и ОНМК по 1-2 наблюдения, суммарно 19 случаев (22%).

Специализированные стационары. В специализированные стационары пациенты поступали в плановом порядке по направлениям поликлиник, или переводились из соматических стационаров после консультации врача-фтизиатра. Из 390 умерших 238 (61%), имели ВИЧ-положительный статус.

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток были низкими и не превышали соответственно 6% и 13%.

Сличение клинического и патологоанатомического диагнозов. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в этой группе было 28 (7%). Чаще других при аутопсиях выявлялись опухолевые поражения легких, пневмонии и генерализованные бактериальные инфекции 24 случая (86%), микотические поражения легких — 4 (14%).

Формы заболевания. Преобладали случаи туберкулеза легких без поражения других органов — 116 наблюдений — 43% (табл. 4). Общее число случаев легочного туберкулеза в этой группе было 245 (63%). Генерализованные формы заболевания встретились в 224 наблюдениях (57%), из них на долю генерализованного крупноочагового туберкулеза пришлось около 1/3 от общего числа случаев.

Таблица 4

Формы туберкулеза, выявленные в соматических стационарах

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
1	Легочный туберкулез без поражения других органов	166(43%)
Генерализованные формы:		
2	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	79 (20%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС, ОМТ и др)**	24(6%)
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	121 (31%)
6	Всего	390 (100%)

**1 случай туберкулеза селезенки (только) и 14 случаев туберкулеза головного мозга (только).

Этиология

В 163 наблюдениях (26,4%) методом ПЦР был определен генотипы микобактерий туберкулеза, ставшие причиной заболевания. В 77 случаях забор производился в группе умерших в соматических стационарах и в 86 наблюдениях в специализированных. В общей сложности было выделено 7 генотипов. Значительных различий в группах не было, поэтому результаты приведены в общей таблице (табл. 5). В обеих группах преобладал наиболее вирулентный пандемический штамм «Пекин» (Beiging). Среди умерших в специализированных стационарах он выявлен в 63% наблюдений, в соматических в 66%.

При сравнении генотипов микобактерий туберкулеза, выделенных в различных возрастных группах, было установлено, что наименее вирулентные штаммы микобактерий (не пекинские генотипы) чаще становились причиной развития заболевания в возрастной группе от 40 лет и старше (74%). В то время как наиболее вирулентный генотип «Пекин» (Beiging) чаще выявлялся в возрастной группе от 20 до 39 лет, где его удельный вес был более 80%. В 23 наблюдениях, исследованных с помощью тестов Speed-oligo, ДНК нетуберкулезных микобактерий не обнаружена.

Мы располагаем результатами генотипирования 174 пациентов (живых лиц), находившихся на лечении в исследуемый период в ОПТД (табл. 6). Из них мужчин — 141 (81%) и женщин 33 (19%).

При сопоставлении результатов генотипирования в группе живых лиц и в группе умерших от туберкулеза выявлены некоторые различия. Соотношение числа наиболее вирулентного штамма «Пекин» (Beiging) и не пекинских генотипов в группе умерших, значительно выше (65% против 35%), чем у живых (58% и 42% соответственно). Однако эта тенденция в анализируемой выборке не достигает значимых величин при уровне достоверности 95% ($\chi^2=2,4$; $p=0,06$).

Из 618 аутопсий умерших от туберкулеза в различных стационарах г. Иркутска в период 2008-2011 гг., 390 вскрытий (63%) пришлось на умерших в специализированных лечебных учреждениях (ИОИКБ и ИОПТД) и 228 (37%) на умерших в соматических стационарах.

Число ВИЧ-инфицированных, в группе умерших в соматических стационарах ниже в сравнении с умершими в специализированных лечебных учреждениях (22,3% против 61%). Это можно объяснить несколькими причинами: отсутствием соответствующей документации на момент госпитализации и намеренным сокрытием информации о своем ВИЧ-статусе. Кроме того, по данным медицинской документации часть больных, до поступления в стационар, не обращались за медицинской помощью и не были обследованы.

В обеих группах преобладали генерализованные формы заболевания. Однако чаще они выявлялись среди умерших в соматических стационарах — 89% против 57% в специализированных.

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток в соматических стационарах были выше и составили 32% и 50% соответственно, против 6% и 13% в специализированных. Это может свидетельствовать о запущенности случаев и неудовлетворительном качестве клинической диагностики туберкулеза на догоспитальном этапе.

Процент расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в соматических стационарах был значительно выше чем в специализированных (38% против 7%). Основной причиной расхождений диагнозов была краткость пребывания в стационаре. А наиболее частой нозологической единицей, которая фигурировала в заключительном клиническом диагнозе в качестве основного заболевания, была пневмония.

Значительных различий по этиологии в обеих группах не было. Чаще заболевание вызывалось эндемичным генотипом Beiging — 65%. Однако, при сравнении

генотипов микобактерий, выявленных в различных возрастных группах установлено, что не пекинские штаммы, чаще встречались в возрастной группе от 40

лет и старше (74%), в то время как в возрастной группе до 39 лет этиология заболевания более чем в 80% была связана с генотипом «Пекин».

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная борьба с туберкулезом (доклад) / ВОЗ. — 2009. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/index.html.
2. Онищенко Г.А. Глобальная профилактика туберкулеза и малярии в свете решений «Большой восьмерки» // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2008. — Т. 3. — С. 19-22.
3. Погодаева С.В., Белялов Ф.И., Свистунов В.В. и др. Медицинская демография и причины смертности населения Иркутска. Изд.3, перераб. и доп. Иркутск, 2010. 42 с.

Информация об авторах:

Владимир Владимирович Свистунов — заведующий отделением, к.м.н., 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118;
Олег Борисович Огарков — к.м.н.;
Людмила Петровна Гришина — начальник, доцент, к.м.н.;
Олег Витославович Каня — заведующий отделением.

© БОЯРЧУК О.Р., БАНАДЫГА Н.В., ГАРИЯН Т.В. — 2013
УДК: 616.98:578.825.11+616-002.77

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА И ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА *HERPESVIRIDAE* — СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?

Оксана Романовна Боярчук, Наталья Васильевна Банадыга, Татьяна Викторовна Гариян
(Тернопольский государственный медицинский университет, ректор — чл.-корр. НАМН, д.м.н., проф. Л.А.Ковальчук, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Банадыга)

Резюме. У 123 детей (16 — с острой ревматической лихорадкой, 62 — с хронической ревматической болезнью сердца и у 45 с выздоровлением после острой ревматической лихорадки) в возрасте от 4 до 17 лет определяли IgG и IgM антитела к вирусам семейства *Herpesviridae*: цитомегаловирусу, вирусу герпеса I-II типа и Эпштейна-Барр вирусу. У 37,1% детей с хронической ревматической болезнью сердца отмечали реактивацию Эпштейна-Барр вирусной инфекции, что может иметь значение в развитии и течении болезни. Инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* коррелировала с возрастом детей и продолжительностью болезни.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, вирусы семейства *Herpesviridae*, дети.

ACUTE RHEUMATIC FEVER AND HERPESVIRIDAE VIRUSES — IS THERE A RELATION?

O.R. Boyarchuk, N.V. Banadyga, T.V. Hariyan
(Ternopil State Medical University named after I.Ya.Horbachevsky)

Summary. In 123 children (16 — with acute rheumatic fever, 62 — with chronic rheumatic heart disease and 45 with recovery after acute rheumatic fever) at the age of 4 to 17 years were determined IgG and IgM antibodies to the Herpesviridae viruses: cytomegalovirus, herpes virus I-II and Epstein-Barr virus. In 37.1% of children with rheumatic heart disease the reactivation of Epstein-Barr virus infection was determined, which may be important in the development and course of the disease. Persistence of Herpesviridae viruses correlated with children's age and duration of illness.

Key words: acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, Herpesviridae viruses, children.

На сегодня ни у кого не возникает сомнений роль стрептококковой инфекции в развитии острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у детей [1, 10]. Однако, значительный процент формирования болезни даже при попадании в организм человека ревматогенных штаммов стрептококка [5] побудили ученых к поиску и других причин развития заболевания. Вирусная теория возникла еще в 30-х годах прошлого века [10] и поиск вирусов, способствующих развитию болезни остается актуальным до сих пор [6, 8, 9].

Большое значение придается вирусам семейства *Herpesviridae* и выявлению их влияния на развитие ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных и кардиальной патологии [2, 3, 7]. Персистенция вирусов в организме человека требует напряжения ее регулирующих систем, обуславливая их повышенную функциональную активность [4].

На сегодня не до конца остаются выясненными механизмы формирования хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). У 65,6% больных с ХРБС было выявлено наличие вирусного антигена простого герпеса в структуре клапана, а ДНК вируса наблюдали у 46,9% больных против 20% и 0% соответственно пациентов контрольной группы [6, 9].

Целью нашего исследования было определить частоту инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* у больных с ОРЛ и ХРБС для установления возможного влияния на развитие болезни.

Материалы и методы

Проведено комплексное исследование у 123 детей с ОРЛ и ХРБС в возрасте от 4 до 17 лет, которые находились на стационарном лечении в Тернопольской городской и обласной детских больницах на протяжении последних 6 лет. У 16 пациентов было диагностировано ОРЛ, у 62 — ХРБС и у 45 детей была перенесена ОРЛ, без формирования порока сердца или других признаков ревматического поражения сердца (у этих детей было констатировано выздоровление). В группе больных с ХРБС период от момента ОРЛ составлял от 1 до 13 лет, средняя продолжительность — (5,80±0,36) лет. У детей с выздоровлением период после перенесенной ОРЛ составлял от 2 до 10 лет, средняя продолжительность — (4,96±0,36) лет. Контрольную группу составили 25 относительно здоровых школьников, сопоставимых по возрасту и полу основной группе.

Таблица 1

Ig G та Ig M антитела к вирусам *Herpesviridae* у детей с ОРЛ и ХРБС

Показатели	Контрольная группа		ОРЛ		ХРБС		ОРЛ, выздоровление	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
n	25		16		62		45	
Цитомегаловирус								
Ig M	1	4,0	1	6,3	10	16,1	6	13,3
Ig G	12	48,0	12	75,0	42	67,7	32	71,1
Вирус герпеса I-II								
Ig M	2	8,0	1	6,3	13	21,0	9	20,0
Ig G	10	40,0	11	68,8	41	66,1	27	60,0
ЭБВ								
Анти-VCA Ig M	1	4,0	2	12,5	23	37,1*	7	15,6
Анти-VCA Ig G	12	48,0	10	62,5	58	93,5	35	77,8
Анти-EBNA Ig G	12	48,0	9	56,3	58	93,5	35	77,8

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Диагностику ОРЛ проводили за критериями Джонса (в модификации Ассоциации ревматологов России, 2003), ХРБС — при наличии порока сердца или поражения сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок [1]. Всем детям было проведено общепринятое клинико-лабораторное обследование, электрокардиографию и доплер-эхокардиографию.

Проводилось количественное определение IgG и IgM антител к цитомегаловирусу (ЦМВ); IgG и IgM антител к вирусу герпеса I-II типов (VG I-II); IgG и IgM антител к капсидному (VCA) антигену вируса Эпштейн-Барр (ЭБВ) и IgG антител к ядерному антигену (EBNA) ЭБВ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа типу ELISA с использованием тест-систем. Наличие IgG антител к вирусам свидетельствовало об инфицированности тем или иным вирусом и хронической инфекции, наличия IgM антител — об острой первичной инфекции или реактивации хронической инфекции в зависимости от обнаружения IgG антител.

Проводимое исследование, согласно Хельсинской декларации, осуществлялось при подписании информированных согласий родителями, было одобрено этическим комитетом учреждения.

Для статистического анализа данных использовали общепринятые в медицине методы статистики с использованием пакета программ «Statistica- 6,0». Для выявления статистически значимых различий использовали непараметрический χ^2 -критерий для сравнения частотных величин. Корреляционный анализ (r) осуществляли с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота инфицированности больных разных групп вирусами семейства *Herpesviridae* представлена в таблице 1.

У больных с ОРЛ не наблюдалось существенной разницы инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae*, также как и в группе детей с выздоровлением после ОРЛ, по сравнению с контролем. У пациентов с ХРБС статистически значимо чаще наблюдали реактивацию ЭБВ-инфекции, которая наблюдалась у 37,1% больных ($\chi^2=6,33$; $df=1$; $p=0,0119$). В этой группе отмечали тенденцию к более частой инфицированности ЭБВ по сравнению с контролем ($\chi^2=2,89$; $df=1$; $p=0,0889$).

Нами не установлено статистически значимой разницы между обнаружением антител класса G к вирусному капсидному антигену (анти-VCA Ig G) и к ядерному антигену ЭБВ (анти-EBNA Ig G), что может свидетельствовать о длительной хронической инфекции у обследованных больных.

Тенденция к инфицированию ЭБВ имела место у пациентов с ХРБС, у них статистически значимо чаще наблюдалась активация этой инфекции, что может указывать как на ее роль в возникновении ХРБС, так и на значение сниженной реактивности организма у детей с ревматической болезнью в реактивации внутриклеточной инфекции, что требует дальнейшего изучения ее влияния на течение заболевания. Только в группе пациентов с ХРБС реактивация ЭБВ-инфекции встречалась существенно чаще, чем реактивация ЦМВ-инфекции ($\chi^2=4,07$; $df=1$; $p=0,0436$). В остальных группах статистически значимой разницы между инфицированностью одним из трех возбудителей семьи *Herpesviridae* или их реактивацией не установлено.

Антитела Ig G к вирусам семьи *Herpesviridae* обнаружены у 19 (76,0%) детей контрольной группы. Один возбудитель оказывался в 6 (24,0%), ассоциации двух вирусов — у 11 (44,0%); трех вирусов — у 2 (8,0%) де-

тей (рис. 1). У детей с ОРЛ антитела Ig G к вирусам семейства *Herpesviridae* обнаружены у 15 (93,8%) детей. В 3 (18,8%) больных определялись IgG-антитела к одному возбудителю, у 6 (37,5%) детей — до двух возбудителей и у 6 (37,5%) подростков оказывалось носительство всех трех вирусов данного семейства. У детей с ОРЛ установлена прямая средняя корреляционная связь между возрастом ребенка и количеством возбудителей, которыми инфицирован ребенок ($r=0,51$, $p=0,044$).

Инфицированность персистирующими внутриклеточными возбудителями семейства герпес обнаружено у всех детей с ХРБС, причем у 20 (32,2%) из них было установлено наличие IgG-антител ко всем трем вирусам, у 39 (62,9%) — к двум возбудителям и у 3 (4,8%) — к одному представителю вирусов. У детей с перенесенной выздоровлением после ОРЛ инфицированность возбудителями семейства герпес наблюдалась также у всех больных: у 15 (33,3%) — персистенция всех трех вирусов, у 19 (42,2%) — антитела IgG к двум вирусам, а у 11 (24,5%) — носительство одного вируса. Инфицированность одним вирусом из семейства герпес у детей с ОРЛ, выздоровлением встречалась статистически значимо чаще ($\chi^2=6,64$; $df=1$; $p=0,01$), чем у детей с ХРБС.

Отмечали тенденцию к более частому сочетанию инфицированности вирусами герпеса I-II типа и ЭБВ по сравнению с контролем у детей с ХРБС — соответственно у 17 (27,4%) детей с ХРБС против 2 (8,0%) детей контрольной группы ($\chi^2=2,72$; $df=1$; $p=0,0989$). Ассоциация данных вирусов у детей с ХРБС наблюдалась статистически значимо чаще, чем у детей с ОРЛ, у которых ассоциации данных возбудителей нами не было выявлено ($\chi^2=4,19$; $df=1$; $p=0,0406$). Наблюдалась тенденция к более частому выявлению ассоциации трех возбудителей семейства *Herpesviridae* по сравнению с контролем во всех трех группах больных — соответственно у 37,5% детей с ОРЛ ($\chi^2=3,5$; $df=1$; $p=0,0613$); у 32,2% детей с ХРБС ($\chi^2=3,64$; $df=1$; $p=0,0565$) и у 33,3% детей с выздоровлением после ОРЛ ($\chi^2=3,67$; $df=1$; $p=0,0556$).

Инфицированность вирусами у детей с ХРБС коррелировала с возрастом детей статистически значимой сильной прямой связью: ЦМВ — $r=0,78$ ($p < 0,001$), гер-

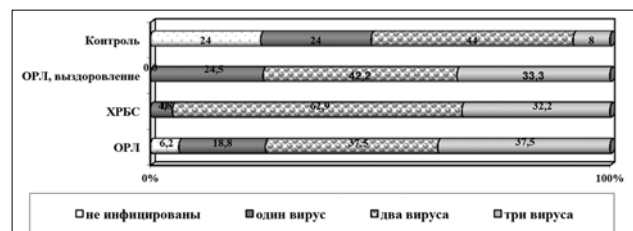


Рис. 1. Частота (%) инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* у обследованных детей.

пес I-II типа — $r=0,71$ ($p<0,001$), ЭБВ — $r=0,75$ ($p<0,001$). Выявление антител класса М, которые говорят об активации внутриклеточных инфекций, имело такое же соотношение к возрасту, как и антитела класса G. У 10 (16,1%) детей с ХРБС наблюдалась одновременная реактивация двух возбудителей.

Определяли зависимость инфицированности вирусами семейства герпес от продолжительности ХРБС. Соотношение инфицированности ЦМВ у детей с ХРБС длительностью болезни более 5 лет и до 5 лет было 1,6, герпесом I-II типов — 1,4 и ЭБВ — 2,0, что может свидетельствовать об определенной зависимости инфицированности вирусами от длительности болезни. Однако, в данном случае имел значение также возраст ребенка, так как с возрастом росла инфицированность. Зависимость инфицированности от длительности болезни не имела линейного характера, о чем говорят и установленные средней силы прямые корреляционные связи между длительностью болезни и инфицированностью ЦМВ ($r=0,42$, $p=0,00065$), вирусом герпеса I-II типа ($r=0,59$, $p<0,001$) и ЭБВ ($r=0,47$, $p=0,00015$). Реактивация герпетической и цитомегаловирусной инфекции мало зависела от продолжительности основного заболевания, однако реактивация хронической ЭБВ-инфекции вдвое чаще встречалась при длительности болезни более 5 лет. Установлено статистически значимую сильную прямую корреляционную зависимость между продолжительностью ХРБС и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции ($r=0,92$, $p<0,001$). Выявление инфицирования одним или ассоциацией двух вирусов не зависело от длительности болезни, тогда как ассоциации трех возбудителей вдвое чаще наблюдались у детей с длительностью ХРБС более 5-ти лет.

Таким образом, наиболее часто наблюдали инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* у детей с ХРБС. Среди последних наиболее существенное значе-

ние имел ЭБВ. Литературные источники чаще указывают на роль вируса простого герпеса в возникновении ОРЛ и ХРБС [6, 9]. Данные исследователи сделали предположение, что стрептококковая инфекция может быть вторичной по отношению к герпетической, с локальными повреждениями тканей и цитокиновым воспалительным ответом на стрептококковую инфекцию, которая есть потенциальным фактором реактивации латентной герпетической инфекции. В другом исследовании ДНК ЭБВ было выявлено только у пациентов с ОРЛ и ХРБС, тогда как в контрольной группе не было выявлено ДНК ЭБВ, что побудило авторов к выводу о необходимости дальнейших исследований с увеличением количества пациентов [8].

Мы предполагаем двустороннее влияние персистенции и реактивации вирусов и основного заболевания, о чем свидетельствуют корреляционные связи между инфицированностью вирусами и возрастом детей и длительностью болезни. Безусловно, инфицированность и реактивация вирусов влияет на формирование болезни, но и длительное течение заболевания, частые стрептококковые инфекции ведут к сложным иммунологическим нарушениям, которые могут привести к реактивации вирусной инфекции и отяготить течение основного заболевания.

Выводы. Среди вирусов семейства *Herpesviridae* наибольшее значение у детей с ХРБС имеет ЭБВ, реактивация которого наблюдалась у 37,1% детей. Ассоциации вируса герпеса I-II типа и ЭБВ также чаще встречались у детей с ХРБС, чем у детей с ОРЛ, что может указывать на их более существенную роль в развитии именно ХРБС. Инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* у детей с ОРЛ и ХРБС коррелировала с возрастом детей и продолжительностью болезни, что свидетельствует о двустороннем влиянии персистенции и реактивации вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С., Насонова В.А., Кузьмина Н.Н. Острая ревматическая лихорадка: современные этиопатогенетические аспекты // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №5. — С. 51-58.
2. Золотницкая О.Ю. Влияние препаратов с противовирусной активностью на клиническое течение и иммунологическую картину больных ревматоидным артритом с персистенцией вирусов семейства *Herpesviridae* // Украинський ревматологічний журнал. — 2005. — №4 (22). — С. 71-74.
3. Нагорная Н.В., Юлиш Е.И., Виноградов К.В., Пшеничная Е.В. Роль герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии у детей // Современная педиатрия. — 2007. — №2 (15). — С. 115-118.
4. Юлиш Е.И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций // Здоровье ребенка. — 2010. — №6. — С. 97-103.
5. Guilherme L., Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease // J. Clin. Immunol. — 2010. — N30. — P. 17-23.
6. Li Y., Pan Z., Ji Y., et al. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvar disease // Heart. — 2005. — N91. — P. 87-88.
7. Mitrofanova L.B., Karev V.E., Shliakhto E.V., Kovalskii G.B. Mesenchymal dysplasia of heart valves, cystic medianecrosis of the aorta and herpetic infection // Arkh. Patol. — 2005. — N67(5). — P. 20-23.
8. Olgunturk R., Okur I., Cirak M.Y., et al. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever // Clin. Rheumatol. — 2011. — N30. — P. 15-20.
9. Pan Z.G., Wang X.N., Li Y.W., et al. Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue // Chin. Med. J. — 2005. — N118(5). — P. 360-361.
10. Seckler M.D., Hoke T.R. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease // Clinical Epidemiology. — 2011. — N3. — P. 67-84.

Информация об авторах: 46011, Украина, г. Тернополь, майдан Воли, 1,

Тернопольский государственный медицинский университет, тел. +38 0352527855;

Боярчук Оксана Романовна — к.м.н., доцент кафедры, e-mail: boyarchuk_oksana@mail.ru; Банадыга Наталия Васильевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Гариян Татьяна Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры.

© СУСЛОВА М.Ю., КРАВЧЕНКО О.С., КОСТОРНОВА Т.Я., ПАРФЕНОВА В.В. — 2013

УДК 579.63

САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОД В МЕСТАХ ВЫХОДОВ МИНЕРАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ ДОЛИНЫ РЕКИ ШУМАК (ТУНКИНСКИЕ ГОЛЬЦЫ, ВОСТОЧНАЯ СИБИРЬ)

Мария Юрьевна Сулова, Ольга Сергеевна Кравченко, Татьяна Ярославовна Косторнова,
Валентина Владимировна Парфенова

(Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, директор — акад. РАН, д.б.н., проф. М.А. Грачев, отдел микробиологии, зав. — к.б.н., доц. — В.В. Парфенова)

Резюме. Впервые проведен анализ на наличие потенциально-патогенных бактерий природной воды в местах выходов минеральных источников долины реки Шумак (Тункинских гольцов) на основе которого дана реальная оценка качества данного водного ресурса. Согласно ГОСТу 13273-88 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые» на момент отбора проб (сентябрь 2012 г.), из 44 исследуемых проб воды минеральных источников соответствовало требованиям только 4 источника — это № 58, 61, 63, 64, на левобережной части реки Шумак. При учёте дополнительного показателя свежего фекального загрязнения, как энтерококки, все исследуемые источники не рекомендуется употреблять для питьевых целей. Две стоковые минеральные ванны, расположенных на левом берегу в зоне А и В, могут использоваться по назначению, а третья — радоновая ванна содержала высокое число энтерококков.

Ключевые слова: Тункинские гольцы, минеральные источники долины р. Шумак, качество воды, общее микробное число, колиформные бактерии, энтерококки.

SANITARY-BACTERIOLOGICAL CONTROL OF QUALITY OF WATER IN EXIT POINT OF MINERAL SPRINGS OF VALLEY OF THE SHUMAK RIVER (THE TUNKINSKY RIDGE, EASTERN SIBERIA)

M. Yu. Suslova, O.S. Kravchenko, T.Ya. Kostornova, V.V. Parfenova
(Limnological Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences)

Summary. The first analysis of presence of potentially pathogenic bacteria in the natural mineral springs of valley of the Shumak River (the Tunkinsky Ridge) was investigated. The realistic evaluation of water quality was done taking account of the data obtained. 44 investigated water samples of mineral springs were taken in September 2012. According to the Russian national standard GOST № 13273-88 «Drinking medicinal and medicinal-table mineral waters» only 4 samples were satisfied the requirements of the standard. These were samples in the left area of the Shumak River with the numbers: 58, 61, 63, 64. Taking into account the additional marker of fecal contamination, bacteria of the group *Enterococcus*, all of these mineral sources are not recommend for drinking. Two runoff mineral balneums located in the left area in zone A and B can be used for the purpose intended, the third radon balneum was contaminated by high numbers of enterococci.

Key words: the Tunkinsky Ridge, the mineral springs of valley of the Shumak River, quality of water, total bacterial count, coliforming bacteria, bacteria of *Enterococcus*.

В высокогорной части Восточных Саян в долине р. Шумак расположены выходы уникальных минеральных термальных источников. Минеральные источники — это места активной деятельности микроорганизмов, которое осуществляют сложные геохимические преобразования. Особое значение принадлежит микробному сообществу в создании лечебного фактора минеральных вод. Шумакские минеральные источники остаются неизученной экосистемой в микробиологическом аспекте. В 2004 г. О.Ф. Вятчиной представлено сообщение о гетеротрофных микроорганизмах почв, формирующихся в местах выхода минеральных источников долины р. Шумак [1]. В отделе микробиологии ЛИН СО РАН была проведена работа по подбору сред для культивирования органотрофных микроорганизмов, выделенных из проб воды Шумакских минеральных источников, и создана коллекция, которая храниться в лаборатории (Suslova, 2008) [6]. Полных и обобщающих данных по микробному сообществу минеральных вод, бактериальных матов и донных осадков Шумакских источников нет.

В связи с увеличением числа туристов в район Тункинских гольцов, становится актуальным проведение санитарно-бактериологической оценки вод, большинство из которых используются, как источники питьевой минеральной воды. Система эксплуатации источников без надлежащего контроля может привести к изменению биоценоза и состава вод. Одной из сторон пристального исследования состава и функционирования микробных сообществ термальных экосистем является изучение микроорганизмов, определяющих или влияющих на качество воды. В связи с этим, цель данного исследования провести оценку качества минеральных вод на наличие условно-патогенных микроорганизмов по ГОСТ 13273-88 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые», которая даст возможность оценить и отследить происходящие изменения в термальных источниках.

Материалы и методы

В 2012 г. 28 сентября были отобраны 47 проб воды минеральных источников долины р. Шумак (рис.1А), 44 из которых используются туристами как источники питьевой минеральной воды и 3 пробы воды стоковых

минеральных ванн. Выходы минеральных источников регистрировали по обоим берегам р. Шумак, общее их число составляет более ста. Территория выходов минеральных источников делится на три зоны: А, В и С. По правому берегу расположены источники зоны С, а по левому А и В (рис.1А). Температурный режим данных экосистем находится в пределах от 16 до 32°C, за исключением источника №64, где температура воды составила 10.3°C и источник №28, где температура равна 37.6°C (табл.1). Все пробы были отобраны и транспортированы на вертолете в лабораторию водной микробиологии ЛИН СО РАН, согласно ГОСТу 18963-73 [2].

Определение общего микробного числа (ОМЧ) — мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили на мясопептонном агаре (МПА), посевы экспонировали при 37°C в течение 24 ч [3]. Результаты представляли числом колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл исследуемой пробы воды.

Определение общих колиформных бактерий (ОКБ). Метод основан на фильтрации трех объемов воды (25, 100 и 333 мл) через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром 47 мм и диаметром пор 0.45 мкм. Фильтры помещали на среду Эндо. Чашки с фильтрами инкубировали в термостате при температуре 37±1°C в течение 24±2 ч. На фильтрах отмечали рост изолированных типичных лактозоположительных колоний — темно-красных, красных с металлическим блеском или без него, или других подобного типа колоний с отпечатком на обратной стороне фильтра. Подсчитывали число колоний каждого типа отдельно с подтверждением их принадлежности к ОКБ (грамотрицательные колонии, при отрицательном оксидажном тесте и ферментации лактозы при температуре 37°C с образованием кислоты и газа).

Для санитарно-бактериологической оценки минеральных вод мы использовали стандартные показатели: 1) **общее микробное число (ОМЧ)** — группа является чувствительным индикатором вторичного загрязнения; 2) **общие колиформные бактерии (ОКБ)** — показатель постоянного фекального загрязнения. Согласно ГОСТу 13273-88 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые», число ОМЧ не должно превышать 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) в мл, ОКБ не более 3 КОЕ в 1 л.

Таблица 1

Численность общего микробного числа (ОМЧ), колиформных бактерий (ОКБ) и бактерий рода *Enterococcus* в воде минеральных источников долины р. Шумак

Наименование источника	Температура, °С	ОМЧ, КОЕ/мл	ОКБ, КОЕ/100мл	Энтерококки, КОЕ/100мл
Минеральные источники зоны С				
«Глазной»	24.1	150	газон	4
№99 «Селен»	29.7	34	190	1
№100 «Радон»	32.5	14	4	1
№101 «Радон»	31.6	45	4	40
Радоновая ванна	22.4	960	47	133
Минеральные источники зоны А				
№43 «Туберкулёз»	23.6	5	26	0
№37 «Похмелье»	32.2	248	95	36
№36 «Нервы»	22.5	7	308	1
№35 «Нервы»	26.1	48	400	8
№34 «Кишечник»	26.7	9	216	3
№30 «Язва желудка»	27.6	32	58	1
№ 28 «Повышенная кислотность»	37.6	45	292	3
№25 «Нос»	21.6	761	42	70
№24 «Ангина»	23.8	4720	газон	664
№23 «Ухо, горло, нос»	25.4	54	342	9
Стоковая ванна	16.2	300	240	40
№236 «Зубы»	22.5	113	0	127
№22 «Ухо, горло, нос»	20.8	60	240	0
№23а «Зубы»	16.8	225	384	18
№15 «Кишечник»	30.4	1076	6	488
№9	19.4	25	40	50
№10	19.4	157	220	3
№8 «Повышенное давление»	22.8	407	76	129
№7 «Желудок»	17.6	1	75	33
№5 «Лёгкие»	27.5	3	140	2
№6 «Нервы»	22.2	46	360	10
№4 «Почки»	19.5	77	18	0
№21 «Порок сердца»	23.5	186	200	8
№18-19 «Желудок»	32.2	93	210	2
№02Е «Красота»	24.5	238	296	140
№1 «Рак»	21.2	216	412	2
№117 «Головная боль»	17.7	174	116	11
Минеральные источники зоны В				
№46 «Желчь»	28.6	171	264	3
№44 «Мочевой пузырь»	29.8	104	240	50
№49 «Почки»	28.5	60	200	14
№118	29.5	217	0	19
№51 «Мужское упрямство»	29.9	216	160	37
№52 «Мужское упрямство»	28.7	388	290	0
№53	30.3	1256	0	920
№55	28.4	1328	296	17
№57	30.2	31	160	87
№58	31.9	15	0	19
№61	30.1	88	0	2
№63 «Бронхит»	29.8	91	0	56
№65 «Сердце»	27.7	1110	0	39
Стоковая ванна	18.8	216	50	13
№64 «Женские капризы»	10.3	0	0	2

Примечание: КОЕ — колониеобразующая единица, выделенный шрифт — данные превышающие нормы.

Определение бактерий рода *Enterococcus*. Метод основан на фильтрации трех объемов воды (25, 100 и 333 мл) через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром 47 мм и диаметром пор 0.45 мкм. Фильтры с посевами

помещали на чашки с азидной средой Slanetz and Bartley и инкубировали при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 48 ч. Фильтры с проросшими колониями перекладывали на чашки с эскулином на 2 часа в термостат при $44 \pm 1^\circ\text{C}$, колонии энтерококков детектировали по чёрному отпечатку на обратной стороне фильтра (рис. 1г) [3,5].

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов только 50% проб воды минеральных источников по **общему микробному числу (ОМЧ)** соответствовало норме, в остальных — численность варьировала от 104 до 4720, с максимальным значением в пробе № 24 — 4720 КОЕ/мл (таб. 1).

Общие колиформные бактерии (ОКБ) выделяли в большинстве исследуемых проб. Только восемь источников № **236, 65, 118, 58, 53, 61, 63, 64**, в которых исследуемая группа бактерий не обнаружена, по данному критерию соответствуют требованиям питьевой воды (таб. 1).

С учетом полученных показателей в качестве питьевой минеральной воды согласно требованиям ГОСТа 13273-88 можно использовать только четыре минеральных источника — № **58, 61, 63, 64**, расположенных (в зоне В) на побережной части реки Шумак.

Дополнительным критерием оценки качества питьевой воды использовали бактерии рода *Enterococcus*. Это связано с тем, что Европейским Союзом (European Community, ЕС) нормы качества определяет директива «По качеству питьевой воды, предназначенной для потребления человеком» 98/83/ЕС, где отсутствие энтерококков — обязательное условие качества питьевой воды.

Бактерии рода *Enterococcus* выделяли из большинства проб, отрицательный результат наблюдали только в пробах № **43, 22, 4, 52**. Минимальная численность 1 — 4 КОЕ/100 мл в четырнадцати пробах № 1, 5, 10, 18-19, 28, 30, 34, 36, 46, 61, 64, 99, 100, «Глазной», а максимальные значения: 488, 664 и 920 КОЕ/100 мл в пробах № 15, 24 и 53, соответственно.

Стоковые минеральные ванны, согласно СанПиН 2.1.5.980-00 — «Гигиенические требования к охране поверхностных вод» [4] были отнесены к водам II категории водопользования — это водные объекты или их участки для использования в рекреационных целях. По требованиям данного СанПиН, нормам соответствовали две стоковые ванны, расположенные в зоне А и В по левому берегу р. Шумак. Пробы воды, отобранные в радоновой ванне, превышали нормативы по количеству энтерококков (более 50 КОЕ/100 мл), а их численность составила 133 КОЕ/100мл.

Таким образом, по результатам анализа всех показателей загрязнения питьевой воды (общее микробное число, количество бактерий кишечной палочки и бактерий рода *Enterococcus*), исследуемые минеральные источники на момент отбора проб не рекомендуется применять в качестве питьевой воды. Две стоковые ванны в зоне А и В могут быть использованы по назначению; а вот радоновая ванна не соответствует требованиям СанПиН.

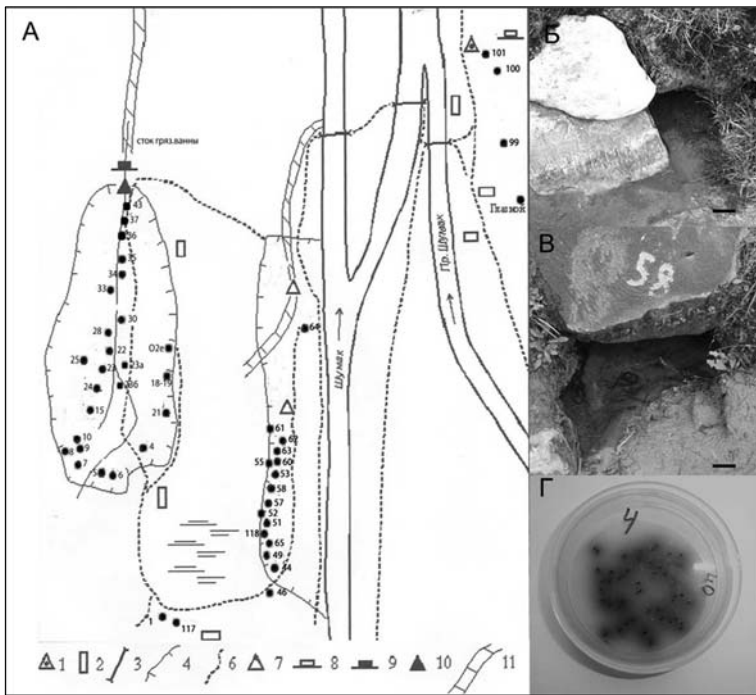


Рис. 1. А — схема отбора проб (1 — Дацан, 2 — дома и зимовья, 3 — мосты, 4 — заборы, 6 — тропинки, 7 — ванны, 8 — радоновые ванны, 9 — грязевая ванна, 10 — общеоздоровительная ванна, 11 — травертиновые реки), Б — фото источника № 24, В — фото источника № 58, Г — идентификация энтерококков на среде с эскулином). Масштаб: 5 см (Б, В).

Наличие постоянного и свежего фекального загрязнения, в данном водном ресурсе, скорей всего, связано с доступностью к минеральным источникам животных (лошадей), близостью наличия несанкционированных туалетов туристов. Кроме того, создание благоприятных температурных условий для существования условно-патогенных микроорганизмов в местах выхода воды из источников, способствует сохранению высокой жизнеспособности этих микроорганизмов. По нашему мнению, минеральные источники, используемые в лечебных целях, необходимо максимально оградить от возможного попадания условно-патогенных бактерий в места выхода минеральных вод.

Следует отметить, что минеральные источники Тункинских гольцов отнесены к особо охраняемой природной территории. Результаты, полученные в данной работе, могут быть положены в основу информационной базы для принятия решений по реализации природоохранных мероприятий, направленных как на снижение влияния загрязнения этих уникальных водных объектов, так и организацию постоянного контроля над их качеством.

Данная работа выполнена в рамках бюджетного проекта № VI.51.1.9 при поддержке гранта РФФИ №12-04-31823мол_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вятчина О.Ф., Лопатовская О.Г., Кирина А.А. Гетеротрофные микроорганизмы почв, формирующихся в местах выхода минеральных источников долины реки Шумак. // Биология микроорганизмов и их научно-практическое использование. — Иркутск, 2008. — С. 128.
2. ГОСТ 18963-73 «Вода питьевая. Методы санитарно-бактериологического анализа». // Государственный контроль качества воды. — М.: ИПК Изд-во стандартов, 2003. — С. 641-655.
3. МУК 4.2.1884 — 04. Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. — С. 25-58.
4. СанПиН 2.1.5.980-00 Гигиенические требования к охране поверхностных вод. — М.: Минздрав России, 2000.
5. EN ISO 7899-2: 2000. Detection and enumeration of intestinal enterococci. Part 2: Membran filtration method.
6. Suslova M.Yu., Parfenova V.V., Terkina I.A., et al. Bacillus in Ecosystems of Hot Springs of Pribaikalya and Zabaikalya. // Journal of International Scientific Publication: Ecology and Safety. — Bulgaria, 2008. — Part 2. — С. 54-60.

Информация об авторах: Суслова Мария Юрьевна — к.б.н., с.н.с. отдела микробиологии, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3, ЛИИ СО РАН, тел. (3952) 425415, e-mail: msuslova1979@mail.ru;

Кравченко Ольга Сергеевна — к.б.н., н.с. отдела микробиологии, e-mail: ok.c@mail.ru;

Косторнова Татьяна Ярославна — вед. спец. отдела микробиологии, e-mail: kostornovat@lin.irk.ru; Парфенова Валентина Владимировна — к.б.н., доцент, заведующий отделом микробиологии, e-mail: parf@lin.irk.ru

© КАПУСТИНА Т.А., МАРКИНА А.Н., КИН Т.И., ПАРИЛОВА О.В., БЕЛОВА Е.В. — 2013
УДК 614.2:616.21:616.98

МЕРОПРИЯТИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С ВЕРИФИЦИРОВАННОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Татьяна Анатольевна Капустина, Анжела Николаевна Маркина,

Татьяна Ильинична Кин, Ольга Владимировна Парилова, Елена Валентиновна Белова

(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение патологии ЛОР-органов, зав. — д.м.н. Т.А. Капустина)

Резюме. Хламидийная инфекция в настоящее время является серьезной медицинской и социальной проблемой для здравоохранения многих стран мира. При этом в России организационные медицинские мероприятия, направленные на снижение заболеваемости хламидиозом, разработаны только для урогенитальной хламидийной инфекции. Основными обстоятельствами, являющимися предпосылками для научного обоснования представленных в статье мероприятий по оказанию медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом, являются результаты обследований 1329 человек, показавшие его высокую распространенность, отрицательное влияние этой инфекции на состояние здоровья населения, а также наличие недостатков в работе амбулаторно-поликлинической службы по выявлению, лечению и профилактике хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта.

Ключевые слова: хламидийная инфекция верхнего отдела дыхательного тракта, медицинская помощь населению с респираторным хламидиозом.

MEASURES FOR IMPROVING MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH VERIFIED CHLAMYDIA INFECTION OF UPPER RESPIRATORY TRACT

T.A. Kapustina, A.N. Markina, T.I. Kin, O.V. Parilova, E.V. Belova
(Medical SRI for Northern Problems, SD RAMS, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. At present Chlamydiae infection is a serious medical and social problem for health care in many countries of the world. In Russia organizational medicinal measures, aimed at the lowering of Chlamydiae morbidity had been worked out only in regard to urogenital Chlamydiae infection. The main reasons are the bases for scientific rationale of the structure of providing medical assistance to patients with respiratory Chlamydiae, which follow the results of examinations provided to 1329 patients. The research show high prevalence and negative influence of this infection on health state of the population, as well as defaults in the work of organized outpatient care in terms of revealing, treatment and prophylaxis of Chlamydiae infection of upper respiratory tract.

Key words: Chlamydia infection of upper respiratory tract, medical care for respiratory Chlamydiae.

В последние два десятилетия во всем мире наблюдается рост числа воспалительных заболеваний респираторного тракта, во многом обусловленный перераспределением роли основных инфекционных агентов и повышением этиологической роли внутриклеточной инфекции, в том числе и хламидий [7, 10, 15, 16]. По степени опасности для человека хламидии относятся к абсолютным паразитам, обладающими всеми атрибутами патогенных микроорганизмов и, несмотря на вероятность многократного инфицирования, они не классифицируются как условно-патогенные микроорганизмы, составляющие факультативную часть микрофлоры нормального биоценоза слизистых оболочек [3]. Это обусловлено биологическими свойствами хламидий, которые являются облигатными внутриклеточными, энергетическими и метаболическими паразитами, способными вызывать первичную инфекцию, индуцировать или задерживать апоптоз инфицированной клетки, легко трансформироваться в L-формы со склонностью к персистенции, продуцировать белок теплового шока-60, являющийся доминантным белком у большинства патогенных микроорганизмов.

В России пристальное внимание государственных органов управления здравоохранения к хламидийной инфекции распространяется только на население с урогенитальным хламидиозом, пути предупреждения которого декларируются в ряде приказов Минздрава Российской Федерации (№286 от 07.12.1993 г., №91 от 27.03.1998 г., №315 от 07.08.2000 г., №400 от 21.09.2000 г.), хотя борьба с хламидиозом различной локализации уже во многих странах мира (США, Англия, Франция) возведена в ранг национальных программ. На необходимость разработки мероприятий, направленных на улучшение качества медицинской помощи лицам с респираторным хламидиозом указывает то, что многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия зарубежными и российскими учеными, доказали важную этиопатогенетическую роль хламидий в развитии воспалительных заболеваний верхнего отдела дыхательного тракта [4, 8, 13, 14 и мн. др.]. Таким образом, разработка приказов и рекомендаций регламентирующих систему качественной и доступной медицинской помощи лицам с респираторным хламидиозом в настоящий момент времени крайне необходима.

Цель представленного исследования, состояла в разработке комплекса мероприятий, направленных на улучшение медицинской помощи лицам с заболеваниями верхнего отдела респираторного тракта, ассоциированными с хламидийной инфекцией.

Материалы и методы

Установление частоты выявления хламидийной инфекции со слизистой оболочки верхнего отдела респираторного

тракта осуществлялось обследованием 1329 организованных лиц (детей — 846, взрослых — 483), 498 больных с различной патологией верхнего отдела дыхательных путей. Частота выявления хламидий со слизистой оболочки верхнего отдела дыхательного тракта в очагах респираторного хламидиоза изучалась на примере 44 семей ЛОР-больных с идентифицированными хламидиями. Анализ работы поликлинического звена осуществлялся на основании опроса 245 стационарных ЛОР-больных по анкете, включающей вопросы по качеству амбулаторного обслуживания населения. Репрезентативный объем групп определялся по методике В.И. Паниотто [11]. По полу и возрасту выборочные совокупности, сформированные по признаку наличия или отсутствия респираторного хламидиоза, были сопоставимыми. Научное исследование было одобрено на заседании комитета по биомедицинской этике ГУ НИИМПС СО РАМН (протокол №4 от 16 мая 2005 года). Всеми обследуемыми лицами было подписано информационное согласие на участие в научном исследовании по форме, утвержденной на заседании комитета.

Верификация *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* осуществлялась одновременным использованием 3 тестов: прямого иммунофлуоресцентного анализа (для выявления антигенов хламидий), полимеразно-цепной реакции (для выявления ДНК хламидий) и иммуноферментного анализа (для выявления противохламидийных антител). Иммунофлуоресцентный анализ проводился с использованием тест-системы «ХламиСлайд» («Галарт»-Диагностикум), для полимеразно-цепной реакции и иммуноферментного анализа использовались тест-системы «ВекторХлами-ДНК-амли» и «ХламиБест-стрип» («Вектор-Бест»). Биологическими образцами для проведения анализов являлись слизистое отделяемое глотки и носа и венозная кровь для определения показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Для описания бинауральных признаков вычислялись их относительные частоты и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для описания количественных данных использовались медиана, нижний и верхний квартили. Сравнение бинауральных признаков проводилось с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Для сравнения количественных данных применялись критерии Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки 1 рода (α) была принята величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

Результаты и обсуждение

Одной из ведущих причин, указывающей на важность разработки комплекса мероприятий, направленных

ных на улучшение диагностики и лечения респираторного хламидиоза, является его высокая распространенность в различных группах населения. Так, согласно нашим исследованиям, хламидийная инфекция у детей дошкольного и школьного возрастов и у служащих различных учреждений была верифицирована соответственно в 14,2% (95% ДИ 11,9-16,6%) и в 11,0% (95% ДИ 8,3-13,9%). Стандартизированные показатели составили соответственно 12,9% и 10,4% [9].

При этом хламидийное инфицирование верхнего отдела респираторного тракта у этой категории населения определяет склонность к более частому возникновению ЛОР-патологии по сравнению с неинфицированными лицами (в 72,5% против 38,6% у детей, в 52,8% против 33,0% у взрослых лиц, $p < 0,01$) за счет превалирования острых (в 37,5% против 12,3%, $p < 0,001$) и хронических (в 35,0% против 26,3%, $p = 0,05$) заболеваний у детей, хронических заболеваний (в 41,5% против 27,2%, $p = 0,04$) у взрослых лиц. Различия в частоте выявления хронической патологии обуславливались патологией глотки за счет аденоидита и гипертрофии небных миндалин у детей и за счет тонзиллита у взрослых лиц.

У пациентов с острым верхнечелюстным синуситом, обострением хронического гнойного верхнечелюстного синусита, различными формами хронического ринита, обострением хронического аденоидита, лечившихся в стационаре, вследствие неэффективного амбулаторного лечения, хламидии в слизистой оболочке верхних дыхательных путей были обнаружены у 48,5%-53,9% у детей и в 33,0%-40,7% у взрослых лиц [2, 12].

Нами было установлено, что клиническая картина заболеваний носа и околоносовых пазух, ассоциированных с хламидийным инфицированием, характеризуется более тяжелым течением, чем у пациентов с неподтвержденной хламидийной инфекцией. Это проявляется большим числом пациентов, имеющих обострение хронического верхнечелюстного синусита один раз в год и чаще (в 67,9% против 4,3%, $p = 0,02$), непрерывно-рецидивирующее течение хронического гипертрофического ринита (в 83,3% против 64,3%, $p = 0,02$), неспецифическую реакцию в виде интоксикации и субфебрильной температуры при остром и обострении хронического синусита, аденоидите.

Кроме этого на фоне гематологических и иммунологических изменений, характерных для воспалительного процесса инфекционного генеза, у больных с острым и хроническим верхнечелюстным синуситом, хроническим гипертрофическим ринитом, ассоциированных с хламидийной инфекцией, были установлены особенности, проявляющиеся повышением активности неспецифического клеточного иммунитета за счет увеличения относительного и абсолютного содержания CD16+ лимфоцитов и депрессией системного гуморального ответа за счет снижения сывороточного IgG.

Результаты по идентификации хламидий в семьях инфицированных хламидиями ЛОР-больных показали, что в 63,6% семей отмечалось заражение ими других членов семьи, прирост инфицированных лиц составил 44,1%. Инфицированность всех членов семьи имела место в 42,9%, более двух третей от ее состава — в 46,4%, от 50 до 60% — в 10,7% [5].

Хламидийная инфекция верхних отделов дыхательных путей в значительном большинстве случаев не является единственным этиологическим фактором воспалительного процесса, а сочетается с разнообразными внеклеточными патогенами. Это было подтверждено нашими исследованиями качественного и количественного состава микрофлоры у больных с синуситами. У лиц с верифицированной хламидийной инфекцией было выявлено обеднение видового состава микрофлоры при остром синусите, снижение концентрации условно-патогенных и патогенных внеклеточных бакте-

рий и усиление факторов вирулентности у выделенных штаммов стафилококков при остром и хроническом синусите. Эти факты объясняются межвидовой конкуренцией и проявлением антагонизма между хламидиями и другими микроорганизмами в целях сохранения своей экологической ниши.

Результаты проведенного анкетирования показали, что половина респондентов (51,6%) признала качество медицинской помощи неудовлетворительным. Основными причинами являлись очереди к врачу (74,1%, 95% ДИ 67,4-80,4%) и недостатки в работе регистратуры (47,7%, 95% ДИ 40,3-55,1%). При наличии острой и обострения хронической патологии носа и глотки только 57,5% (95% ДИ 50,1-64,7%) респондентов обращаются в поликлинику, остальные занимаются самолечением (31,0%, 95% ДИ 24,4-38,1%) или вообще ничего не предпринимают (5,8%, 95% ДИ 2,8-9,7%).

Таким образом, учитывая вышеизложенное нами была разработана программа по оптимизации медицинской помощи населению с хламидийным инфицированием верхнего отдела дыхательных путей, включающая комплекс мероприятий, основные направления которых представлены 4 разделами.

I. Организационно-исполнительный раздел ориентирован на разработку инструктивных приказов, исходящими от государственных органов управления здравоохранения Российской Федерации и муниципальных образований, регламентирующих текущую и перспективную работу по развитию медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом. Основной точкой приложения этих директив должно стать амбулаторно-поликлиническое звено, решающее задачи по: а) ранней клинической и лабораторной диагностике респираторного хламидиоза; б) проведению комплексного лечения респираторного хламидиоза; в) диспансерному наблюдению; г) первичной и вторичной профилактике респираторного хламидиоза.

II. Информационно-аналитический раздел ориентирован на планирование лечебно-профилактических мероприятий населению с респираторным хламидиозом на основе проведения систематического анализа сведений о частоте его выявления в различных группах населения и на создание единой электронной базы данных и документальной отчетной информации, отражающей уровень и территориальную динамику заболеваемости.

III. Лечебно-диагностический и профилактический раздел включает три группы мероприятий, направленных на разработку: а) диагностических лабораторных стандартов верификации респираторного хламидиоза и порядка отбора пациентов на лабораторную идентификацию хламидийной инфекции; б) стандартов лечебной помощи населению с респираторным хламидиозом и тактики диспансерного наблюдения; в) мероприятий по устранению очагов респираторного хламидиоза с акцентированием на борьбу с внутрисемейным инфицированием.

В качестве стандарта лабораторной диагностики хламидийной инфекции нами была разработана модель, включающая два прямых метода и один непрямой метод индикации возбудителя [6]. В качестве стандарта лечения можно использовать разработанную нами схему этиотропного лечения, включающую цикловое использование двух антибиотиков макролидной группы (джозамицин и азитромицин) с обязательным включением иммунокорректирующих средств разной направленности [1].

IV. Учебно-методический раздел предусматривает с целью повышения уровня знаний врачей различных специальностей и медицинских работников среднего звена введение в программы обучения студентов и курсантов факультета повышения квалификации материа-

лов по эпидемиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению респираторного хламидиоза, проведение регулярных обучающих семинаров и научно-практических конференций по различным проблемам хламидийной инфекции, внедрение новых медицинских технологий диагностики и лечения заболеваний, сопряженных с хламидиями.

Представленная программа может являться основой для разработки органами здравоохранения субъектов Российской Федерации системы медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом, способствующей повышению эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Е.В. Клинико-эпидемиологические аспекты хламидийного инфицирования верхнего отдела респираторного тракта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2008. — 22 с.
2. Белова Е.В., Манчук В.Т., Капустина Т.А., Маркина А.Н. Хламидийное инфицирование верхних отделов дыхательных путей у детей, посещающих организованные коллективы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) — 2008. — № 1. — С. 48-50.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. — М.: МИА, 2002. — 734 с.
4. Гавалов С.М. Хламидиоз — дисбиоз, интегральные взаимоотношения. — Новосибирск: РТФ, 2003. — 220 с.
5. Капустина Т.А., Маркина А.Н., Парилова О.В., Кин Т.И. Внутрисемейное хламидийное инфицирование верхних дыхательных путей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — №1(83). — С. 23-25.
6. Капустина Т.А., Савченко А.А., Парилова О.В. и др. Иммунопатологические нарушения у больных с хроническим риносинуситом, сопряженным с хламидийной инфекцией // Якутский медицинский журнал. — 2010. — №3. — С. 31-35.
7. Лайко А.А., Бредун А.Ю., Яновская В.Г. Роль хламидийной инфекции в хронической патологии околоносовых пазух у детей // Журнал ушных, носовых, горловых болезней. — 2004. — №1. — С. 40-43.
8. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. — СПб.: Фолиант, 2003. — 396 с.
9. Маркина А.Н. Совершенствование медицинской помощи населению с хламидиозом верхнего отдела респираторного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2011. — 23 с.
10. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Чиквин В.Ю. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в заболеваниях верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии. — 2006. — №5. — С.60-61.
11. Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. — Киев: Здоровье, 1982. — 160 с.
12. Парилова О.В., Капустина Т.А., Коленчукова О.А. и др. Хронические гаймориты хламидийной этиологии: частота выявления, клинико-иммунологические особенности // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2007. — №4. — С. 54-57.
13. Bartolome C., Bernardez I., Mata M. Importance of Chlamydia pneumoniae as a new respiratory pathogen // J. Microbiol. — 1996. — Vol.12, №1. — P. 51-54.
14. Coock P.J., Honeybourne D. Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection // Presse Med. — 1995. — V.24, № 5. — P. 278.
15. Hammerschlag M.R. Diagnosis of chlamydial infection in the pediatric population // Immunol. Invest. — 1997. — №26 (1-2). Suppl. — P. 151-156.
16. Principi N., Esposito S. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae cause lower respiratory tract disease in paediatric patients // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2002. — №15(3). Suppl. — P. 295-300.

Информация об авторах: Капустина Татьяна Анатольевна — д.м.н., научный руководитель, e-mail: TAK34@yandex.ru; Маркина Анжела Николаевна — к.м.н., старший научный сотрудник тел. (3912) 2125288, e-mail: angel.lor.ru@mail.ru; Кин Татьяна Ильинична — к.м.н., старший научный сотрудник; Парилова Ольга Владимировна — к.м.н., ведущий научный сотрудник; Белова Елена Валентиновна — к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: belova.ev@bk.ru.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЛУБСАНДОРЖИЕВА П.Б., БОЛДАНОВА Н.Б., СОКТОЕВА Т.Э. — 2013
УДК 665.52/54

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СБОРА

Пунцък-Нима Базыровна Лубсандоржиева¹, Наталья Батлаевна Болданова², Туяна Эрдэмовна Соктоева²
(¹Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;
²Байкальский институт природопользования СО РАН, директор — чл.-корр. РАН А.К. Тулохонов)

Резюме. Методом ГХ/МС изучен компонентный состав эфирного масла гепатопротекторного сбора, в котором преобладают монотерпеновые соединения. Основными веществами эфирного масла сбора являются (в %): ментон (19,34%), алантолактон (18,41%), изоалантолактон (11,37%), изоментон (10,76%), ментол (5,45%), пиперитон (4,51%), терпинен-4-ол (3,74%), пулегон (2,48%), изоментилацетат (2,45%), кариофиллен (1,69%), β-элемен (1,58%), γ-терпинен (1,24%), гермакрен D (1,16%).

Ключевые слова: гепатопротекторный сбор, эфирное масло.

CHEMICAL COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL OF HEPATOPROTECTIVE HERBAL TEA

P. B. Lubsandorzhiyeva¹, N. B. Baldanova², Soktoeva T.E.²

(¹ The Institute of General and Experimental Biology SD RAS, ² The Baikal Institute for Nature Management SD RAS)

Summary. The essential oil composition of hepatoprotective herbal tea was analyzed by GC/MS method and showed that monoterpenoid substances prevailed. The major substances of essential oil are menthone (19,34 %); alantolactone (18,41 %), isoalantolactone (11,37 %), isomenthone (10,76 %), menthol (5,45 %), piperitone (4,51 %), terpinen-4-ol (3,74 %), pulegone (2,48 %), isomenthylacetate (2,45 %), caryophyllene oxide (1,69 %), β-elemene (1,58 %), γ-terpinene (1,24 %), germacrene D (1,16 %).

Key words: hepatoprotective herbal tea, essential oil.

Ранее была разработана рецептура гепатопротекторного сбора для лечения и профилактики алкогольного гепатита и абстинентного синдрома, в состав которого входят трава сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.s.l.), листья мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.), корневища девясила высокого (*Inula helenium* L.), корни элутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* Rupr.et Maxim.), плоды шиповника (*Rosa* L.), боярышника (*Crataegus* L.) [3]. Листья *M. piperita* и корневища *I. helenium* являются эфирномасличными растениями, и содержание эфирного масла (ЭМ) в них является одним из основных показателей качества этих видов сырья. Применение сочетанного метода хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) позволяет надежно идентифицировать летучие компоненты ЭМ растительного сырья, облегчает поиск соединений, присущих составу ЭМ конкретного вида («хемотаксономических или биохимических маркеров») [6, 13].

Цель данной работы — определение химического состава ЭМ гепатопротекторного сбора.

Материалы и методы

Для опытов использованы образцы сбора, приготовленные из аптечного сырья (производитель — ОАО «Красногорсклексредства»). ЭМ из средства получали по методу Клевенджера. Анализ ЭМ проводили на газовом хроматографе Agilent Packard HP 6890 N с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5973) в качестве детектора. Параметры хроматографирования: кварцевая колонка HP-5 MSD с внутренним диаметром 0,25 мм; толщина пленки — 0,25 μм; газ-носитель — гелий (1,0 мл/мин); температура испарителя — 280 °С; колонки 70-310 °С; источника ионов — 170 °С; энергия ионизирующих электронов — 70 эВ; объем пробы — 1 мкл раствора с разделением потока 20:1. Идентификацию компонентов проводили по индексу удерживания и сравнением их масс-спектров с данными библиотеки.

Результаты и обсуждение

Выход ЭМ гепатопротекторного сбора, представляющего бесцветную эмульсию составил 0,36-0,78 % от массы сырья. В составе ЭМ исследуемого средства идентифицированы 48 соединений, содержание которых составило 95,86 % от состава ЭМ (табл. 1).

Монотерпеновые соединения *M. piperita* и сесквитерпены *I. helenium* формируют состав эфирного масла, при этом монотерпеновые соединения, доля которых составляет 56,33%, преобладают в составе ЭМ исследуемого сбора. Доля сесквитерпеновых соединений составляет 39,23% от общего содержания ЭМ, остальное — алифатические и ароматические соединения (табл. 1).

Основными веществами в составе ЭМ исследуемого сбора являются следующие соединения (в %): ментон — 19,34; алантолактон — 18,41 %; изоалантолактон — 11,37; изоментон — 10,76; ментол — 5,45; пиперитон — 4,51; терпинен-4-ол — 3,74; пулегон — 2,48; изоментилацетат — 2,45; кариофиллен — 1,69; β-элемен — 1,58; γ-терпинен — 1,24; гермакрен D — 1,16. Доля основного состава летучих веществ составляет 84,18 % от общего состава ЭМ.

При гидродистилляции, на стадии элюирования смесей веществ на колонке с высокой температурой образуются артефакты, которые присутствуют в составе ЭМ исследуемого сбора (табл. 1): кариофиллена оксид, спатуленол, п-цимол и др. Так, производное элеманового ряда β-элемен образуется при превращении изомерного гермакранового соединения гермакрена А, лабильное циклопропановое производное цис-сабинен-гидрат частично превращается в терпинен-4-ол, п-цимол образуется при окислении сопряженных диеновых углеводородов α-фелландрена и γ-терпинена [7]. В ЭМ исследуемого сбора присутствует в минорном количестве транс-пиперитол (табл. 1), который обычно сопровождает цис-форму, являющуюся в натуральных маслах основной формой, но в данном опыте цис-пиперитол отсутствует.

Из основных веществ рекомендуемого состава ЭМ *M. piperita* [1] в составе ЭМ исследуемого сбора отсут-

Таблица 1

Состав эфирного масла гепатопротекторного сбора

№№ п/п	Название компонентов	Индекс удерживания	Содержание, %	Источник [Литература]
1	акоренон	1694	0,15	<i>I. helenium</i> [9]
2	алантолактон	1905	18,41	<i>I. helenium</i> [9, 11]
3	изоалантолактон	1905	11,37	<i>I. helenium</i> [9, 11]]
4	σ-аморфен	1509	0,18	
5	β-бурбонен	1387	0,35	<i>M.piperita</i> [2, 8, 16]
6	гермакрен А	1507	0,83	<i>M.piperita</i> [10, 16]
7	гермакрен Д	1483	1,16	<i>M.piperita</i> [8, 16]
8	бициклогермакрен	1500	0,90	
9	камфен	946	0,05	<i>M.piperita</i> [2]
10	карвакрол	1302	0,32	<i>M.piperita</i> [4]
11	карвон	1245	0,27	<i>M.piperita</i> [1, 16]
12	кариофиллен	1422	1,69	<i>M.piperita</i> [2, 16], <i>I. helenium</i> [9]
13	кариофиллен оксид	1586	0,89	<i>M.piperita</i> [16]
14	α-куркумен	1485	0,34	
15	лимонен	1029	0,53	<i>M.piperita</i> [10, 16]
16	линалоол	1100	0,19	<i>I.helenium</i> [9], <i>M. piperita</i> [16]
17	<i>n</i> -цис-мент-2-ен-1-ол	1121	0,22	<i>M. piperita</i> [10]
18	<i>n</i> -транс-мент-2-ен-1-ол	1141	0,21	<i>M. piperita</i> [10]
19	изоментилацетат	1309	2,45	<i>M.piperita</i> [1, 14]
20	ментол	1175	5,45	<i>M.piperita</i> [1, 10]
21	ментон	1154	19,34	<i>M.piperita</i> [1, 10]
22	изоментон	1165	10,76	<i>M.piperita</i> [1, 10]
23	β-мирцен	991	0,17	<i>I.helenium</i> [9], <i>M.piperita</i> [4, 10]
24	(Е) неролидол	1565	0,22	<i>M.piperita</i> [12]
25	октан-3-ол	996	0,06	<i>M.piperita</i> [1]
26	цис-β-оцимен	1038	0,05	<i>M.piperita</i> [12]
27	α-пинен	934	0,36	<i>I.helenium</i> [9], <i>M.piperita</i> [8, 10]
28	β-пинен	976	0,51	<i>M.piperita</i> [10],
29	транс-пиперитол	1207	0,08	<i>M. piperita</i> [5]
30	пиперитон	1455	4,51	<i>M. piperita</i> [1, 10, 16]
31	пулегон	1240	2,48	<i>M.piperita</i> [1, 16]
32	сабинен	974	0,16	<i>M.piperita</i> [16]
33	транс-сабинен-гидрат	1066	0,53	<i>M.piperita</i> [1, 10]
34	селина-4,11-диен	1477	0,33	<i>I. helenium</i> [9]
35	спатчуленол	1580	0,95	<i>M. piperita</i> [16], <i>I. helenium</i> [9]
36	α-терпинен	1017	0,74	<i>M. piperita</i> [12], <i>I.helenium</i> [9]
37	γ-терпинен	1058	1,24	<i>M.piperita</i> [12]
38	Терпинен-4-ол	1177	3,74	<i>M.piperita</i> [1]
39	α-терпинеол	1191	0,61	<i>I.helenium</i> [9], <i>M. piperita</i> [16]
40	терпинолен	1088	0,28	<i>M. piperita</i> [16]
41	тимол	1292	0,27	<i>M. piperita</i> [1, 4]
42	α-фелландрен	1004	0,05	<i>M.piperita</i> [16]
43	хамигрен	1479	0,21	
44	<i>n</i> -цимол	1024	0,26	<i>M.piperita</i> [16]
45	1,8-цинеол	1031	0,28	<i>M.piperita</i> [1. 16], <i>I. helenium</i> [9]
46	эвгенол	1359	0,08	<i>M. piperita</i> [2]
47	дигидроэдулан	1288	0,16	
48	β-элемен	1394	1,58	<i>I. helenium</i> [9], <i>M. piperita</i> [5]
Соединения идент.		48		
Общая масса, %		95,97		

ствуют изоментол, камфора, ментофуран, неоментол, неоизоментол (табл. 1). Индикаторными веществами, подтверждающими присутствие *M. piperita* в составе

исследуемого сбора могут выступать мажорные компоненты: ментон, изоментон, ментол, пиперитон, пулегон, изоментилацетат (табл. 1). Для *I. helenium* в качестве веществ — маркеров можно принять алантолактон, изоалантолактон (см. табл.), которые наряду с β-элементом являются основными компонентами ЭМ этого растения [9].

Таким образом, методом ГХ/МС изучен компонентный состав эфирного масла гепатопротекторного сбора, в котором преобладают монотерпеновые соединения. Основными веществами эфирного масла сбора являются (в %): ментон — 19,34; алантолактон — 18,41 %; изоалантолактон — 11,37; изоментон — 10,76; ментол — 5,45; пиперитон — 4,51; терпинен-4-ол — 3,74; пулегон — 2,48; изоментилацетат — 2,45; кариофиллен — 1,69; β-элемен — 1,58; γ-терпинен — 1,24; гермакрен D — 1,16.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. — М.: Пиш. пром-ть, 1999. — 282 с.
2. Кузьменко А.И., Паукова Е.Б., Пирогов А.В. и др. Изучение состава растительного лекарственного сбора методом газо-жидкостной хроматографии с хромато-масс-спектрометрическим детектированием. // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. — 2010. — Т. 51. № 2. — С. 132-138.
3. Лекарственный сбор для профилактики и лечения алкогольного абстинентного синдрома и алкогольного гепатита: Патент РФ № 2178706 / Николаев С.М., Найданов С.А., Дашинамжилов Ж.Б. и др. // Заявка №2000106213/14. Заявл. 13.03.2000. Оpubл. 27.01. 2002. Бюл. № 3.
4. Машанов В.И., Покровский А.А. Пряноароматические растения. — М.: Агропромиздат, 1991. — 287 с.
5. Оленников Д.Н., Дударева Л.В. Химический состав и антирадикальная активность эфирного масла российских образцов *Mentha piperita* L. // Химия растит. сырья. — 2011. — № 4. — С. 109-114.
6. Разживин Р.В. Определение веществ — маркеров при исследовании комплексных препаратов из лекарственного растительного сырья: Автореф. дис. ... к. фарм. наук. — М. 2008. — 23 с.
7. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. — Новосибирск: Офсет, 2008. — 969 с.
8. Стреляева А.В., Курилов Д.В., Гагарян Э.Г. и др. Перспективность применения комплексных лекарственных препаратов петролеума и мяты перечной. // Традиционная медицина. — 2011. — № 1 (24). — С. 54-61.
9. Deriu A., Zanetti S., Sechi L.A. Antimicrobial activity of *Inula helenium* L. essential oil against Gram-positive and Gram — negative bacteria and candida spp. // Inter. J. of Antimicrobial Agents. — 2008. — V. 31. — P. 581-592.
10. Gherman C., Culea M., Cosar O. Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS. // Talanta. — 2000. — V. 53. — P. 253-262.

11. Konishi T., Shimada Y., Nagao T., et al. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium*. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2002. — V. 25. N. 10. — P. 1370-1372.
12. Kumar P., Mishra S., Malik A., Satya S. Efficacy of *Mentha x piperita* and *Mentha citrate* essential oils against housefly *Musca domestica* L. // *Industrial Crops and Products.* — 2012. — V. 39. — P. 106-112.
13. Lazarević J.S. Chemotaxonomical validation of volatile secondary metabolites. Chemometric approach. // Niš (Serbia). — 2011. — 320 p.
14. Mucciarelli M., Camusso W., Berteau C.M., et al. Effect

of (+)-pulegone and other pol components of *Mentha piperita* on cucumber respiration. // *Phytochemistry.* — 2001. — V. 57. — N. 1. — P. 91-98.

15. Sousa A.A.S., Soares P.M.G., Almeida A.N.S., et al. Antispasmodic effect of *Mentha piperita* essential oil on tracheals smooth muscle of rats. // *J. of Ethnopharmacology.* — 2010. — V. 130. — P. 433-436.

16. Tyagi A.K., Malik A. Antimicrobial potential and chemical composition of *Mentha piperita* oil in liquid and vapour phase against food spoiling microorganisms. // *Food Control.* — 2011. — V. 22. — P. 1707-1714.

Информация об авторах: Лубсандоржиева Пунцык-Нима Бадыровна — старший научный сотрудник, к.ф.н., 670047, Улан-Удэ, Сахъяновой ул., 6. ИОЭБ СО РАН, bprunic@mail.ru; Болданова Наталья Батлаевна — старший научный сотрудник, к.б.н.; Сокоцова Туяна Эрдэмовна — инженер, к. фарм. н.

© ГОРЯЧКИНА Е.Г., ГОРДЕЕВА В. В., КАХЕРСКАЯ Ю.С., ФЕДОСЕЕВА Г.М. — 2013
УДК 615.012:582.688.3

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА СУХОГО ЛИСТЬЕВ ГРУШАНКИ КРУГЛОЛИСТНОЙ

Елена Геннадьевна Горячкина, Валентина Васильевна Гордеева,
Юлия Сергеевна Кахерская, Галина Михайловна Федосеева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. — д.ф.н. В.М. Минович)

Резюме. В работе представлены результаты технологических исследований сухого экстракта, полученного из листьев грушанки круглолистной (*Pyrola rotundifolia* L.). Исследования проведены на 5 партиях сырья, заготовленных в экологически чистых районах Иркутской области. Партии сырья соответствовали требованиям нормативной документации. Установлены следующие показатели эффективности процесса экстракции: оптимальный экстрагент — спирт этиловый 60%, степень измельченности сырья — от 4,0 до 5,0 мм, соотношение сырья: экстрагент — 1 : 12, температура — 60 °C при трёхкратной экстракции. Установлено, также что эффективность экстракции разработанной технологии практически не отличается от классической схемы.

Ключевые слова: *Pyrola rotundifolia* L., сухой экстракт, технология.

DEVELOPMENT OF THE MAIN INDICATORS OF RESEARCH TECHNOLOGY OF EXTRACT OF DRY PYROLA ROTUNDIFOLIA L. LEAVES

E.G. Goryachkina, V.V. Gordeyeva, J.S. Kakherskaya, G.M. Fedoseeva
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the work the results of technological researches of the dry extract, received from raw materials of a *Pyrola rotundifolia* L. leaved have been presented. The investigations have been carried using 5 batches of raw materials, prepared in ecologically clean regions of Irkutsk region. The batches of raw materials satisfied the requirements of standard documentation. The following indicators of efficiency of the process of extraction have been established: optimum extragent — ethyl alcohol 60%, size of raw materials — from 4,0 to 5,0 mm, a ratio raw materials: extragent — 1:12, temperature — 60 °C in a triple extraction. It has been established also that efficiency of extraction of the developed technology practically doesn't differ from the classical scheme.

Key words: *Pyrola rotundifolia* L., dry extract, technology.

Одной из актуальных проблем современной медицины являются воспалительные заболевания мочеполовой системы. Для их лечения наряду с синтетическими препаратами используются средства, получаемые из лекарственного растительного сырья. Такие средства, как правило, обладают меньшей токсичностью, не вызывают аллергических реакций и привыкания, отличаются хорошей переносимостью в терапевтических дозах и отсутствием побочных эффектов. Кроме того растительные средства лучше переносятся детьми и больными пожилого возраста. Полученные на базе растений лекарственные препараты, обладающие вышеперечисленными свойствами, создают предпосылки для их более широкого использования в клинической практике. Перспективным растением в этом отношении является грушанка круглолистная (*Pyrola rotundifolia* L.), семейства грушанковых (*Pyrolaceae*), обладающая противовоспалительным и мочегонным действием, благодаря чему растение используется в тибетской и народной медицине при заболеваниях мочеполовой системы. Химический состав грушанки круглолистной представлен в основном соединениями фенольной природы —

флавоноиды, фенологликозиды (арбутин), дубильные вещества и другие [3].

В настоящее время наблюдается активное внедрение грушанки круглолистной на фармацевтический рынок в виде сборов, а также сырья ангро [2]. Преимуществом сухих экстрактов (в том числе и над жидкими и густыми) является также их значительный срок хранения, составляющий от 2 до 5 лет.

Цель работы: Разработать оптимальную технологию экстракта сухого из грушанки круглолистной листьев для дальнейшего внедрения её в медицинскую практику.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами проведён товароведческий анализ 5 партий сырья — грушанки круглолистной листьев, заготовленных в Иркутской области, а также технологические исследования по выбору оптимальных параметров экстрагирования лекарственного растительного сырья.

Товароведческие показатели исследуемого сырья оценивали по методикам Государственной фармакопей

Товароведческий анализ образцов листьев грушанки и круглолистной (цельное сырьё)

Наименование показателей/ требования НД	№ партии				
	1	2	3	4	5
Внешний вид, цвет, запах	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Влажность/ не более 10%	7,17	7,21	7,29	7,52	7,34
Листьев с черешками длиной более 5 мм/ не более 30%	20,80	20,90	25,20	23,43	24,77
Зола общая/ не более 6%	3,54	4,02	4,15	3,77	3,80
Органическая примесь/ не более 1%	0	0	0,51	0,50	0,55
Минеральная примесь/ не более 0,5%	0	0,11	0,10	0	0
Золы, не растворимой в 10 % соляной кислоте/ не более 1%	0,14	0,22	0,17	0,19	0,20
Флавоноидов в пересчёте на кверцетин/ не менее 0,5%	1,35	1,65	1,43	1,65	1,38
Экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом этиловым 60%/ не менее 30%	40,18	39,75	38,77	39,25	40,01
Экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной/ не менее 25%	35,80	34,67	34,51	36,53	36,12

XI издания [1]. Результаты представлены в таблице 1.

Оценку результатов при установлении таких техно-

Таблица 2

Влияние кратности экстрагирования на выход экстрактивных веществ и эффективность экстракции

Ступени	Время экстракции, час	Масса сухого остатка в 10 мл извлечения, г	Масса экстракта*, г	Выход экстракта к сырью, %	Эффективность экстракции, %
1	0,5	0,2842	1,85	19,55	52,62
	1,0	0,2846	1,93	20,43	54,97
	1,5	0,2874	2,12	22,48	60,49**
	2,0	0,2984	2,02	21,44	57,71
	2,5	0,3106	1,93	20,36	54,78
2	0,5	0,1400	0,78	8,28	22,30
	1,0	0,1684	0,86	9,08	24,43**
	1,5	0,1430	0,84	8,92	24,00
3	0,5	0,0795	0,38	4,01	10,81**
	1,0	0,0760	0,32	3,36	9,04

** — рассчитана теоретически; ** — эффективность экстракции.

логических показателей как оптимальный экстрагент, степень измельченности, кратность экстракции, а также при сравнении предлагаемой технологии и классической схемы, проводили по экстрактивным веществам.

На следующем этапе проводили выбор оптимального экстрагента, обеспечивающего эффективность процесса экстракции. Для этого сырьё экстрагировали спиртом этиловым в концентрациях от 20 до 90%.

Общеизвестно влияние степени измельченности растительного материала, являющейся важным фактором повышения выхода экстрактивных веществ и интенсификации процесса экстрагирования. С этой целью сырьё измельчали до размеров частиц фракции: 0,5-1,0 мм; 2,0-3,0 мм и 4,0-5,0 мм. Соотношение между сырьём и экстрагентом во всех опытах составляло 1 : 10.

Изучено также влияние на полноту извлечения экс-

трактивных веществ из грушанки круглолистной листьев такого параметра, как соотношение сырья и экстрагента. При этом в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 60%.

Существенную роль на процесс выхода веществ из сырья оказывает и кратность экстракции. Для изучения этого параметра навеску из 10 г сырья помещали в экстрактор, заливали спиртом этиловым 60% (1 : 12), экстрагировали при помешивании с помощью магнитной мешалки при температуре 60°C (оптимальная температура выбрана на основании экспериментальных исследований). Экстрагирование проводили в три ступени. Через определённые промежутки времени каждого контакта фаз, извлечения сливали, сушили и анализировали. Результаты представлены в таблице 2.

Для сравнения также получен экстракт сухой из грушанки круглолистной листьев по классической схеме при экспозиции настаивания на первой ступени 2, 0 часа, на второй — 1,5 часа и на третьей — 1,0 час и проведена оценка эффективности экстракции. Результаты представлены в таблице 3.

Из этой же партии сырья по разработанной нами схеме получены лабораторные образцы экстракта сухого с использованием в качестве экстрагента воды очищенной при температуре 80 °С. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 4.

Стандартизация экстракта сухого проведена по содержанию влажности и флавоноидов в пересчёте на кверцетин.

Результаты отражены в таблице 5.

Результаты и обсуждение

Из представленной таблицы видно, что влажность в исследуемых партиях сырья составляла от 7,17 до 7,52%. Норма по этому показателю — 10%. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной, составило от 34,67 до 36,53%, извлекаемых спиртом этиловым 60% — от 39,25 до 40,18%. Норма по этому показателю — не менее 25 и 30% соответственно. Содержание золы общей — от 3,54 до 4,02%, при норме по этому показателю не более 6%. Золы, не растворимой в кислоте соляной 10%, — от 0,14 до 0,22%, при норме не более 1%. Содержание органических примесей составило от 0 до 0,55%, нормируется не более 1%, минеральной примеси обнаружено от 0 до 0,11%, что не превышало требования по этому показателю (не более 0,5%). Количественное содержание флавоноидов, в пересчёте на кверцетин, варьирует от 1,35 до 1,65% при норме не менее 1,25%. А содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной и спиртом этиловым 60%, составило от 34,51 до 36,53% (при норме не менее 25%) и от 38,77 до 40,18% (при норме не менее 30%). Следовательно, все образцы (партии) заготовленного сырья соответствуют требованиям НД [5].

Результаты проведённых исследований позволили выбрать в качестве оптимального экстрагента спирт этиловый 60%, обеспечивающий максимальный выход экстрактивных и биологически активных веществ.

Данные опытов позволили выбрать рациональную степень измельченности грушанки круглолистной листьев 4,0-5,0 мм.

Также, экспериментально установлено соотношение сырья: экстрагент — 1:12, позволяющее выделить максимальное количество действующих и экстрактивных веществ.

Результаты изучения кратности экстракции, представленные в таблице 2, показали, что равновесное

Оценка эффективности экстракции грушанки круглолистной листьям спиртом этиловым 60% по классической схеме

Ступени	Время экстракции, час	Масса сырья, г	Влажность, %	Содержание экстрактивных веществ, %	Объём спирта этилового 60%, мл	Объём слитого извлечения, мл	Объём извлечения, взятого на анализ, мл	Масса сухого остатка, г	Теоретически рассчитанный выход, г	Процентный выход к сырью, %	Эффективность экстракции, %
1	2,0	10,0	5,4	37,2	120,0	68,0	10,0	0,298	2,028	21,45	57,71
2	1,5				68,0	60,0		0,143	0,844	8,92	24,00
3	1,0				60,0	50,0		0,076	0,380	4,01	10,81
Итого:								3,202	34,38	92,52	

Таблица 3

этом трёхкратная экстракция обеспечивала практически полное истощение сырья (93%).

Анализ результатов, представленных в таблицах 2 и 3 показал, что эффективность экстракции по усовершенствованной нами технологии (93%) практически не отличается от эффективности экстракции по классической схеме (92,52%).

Из полученных результатов (табл. 4) следует, что оптимальный выход сухого экстракта и максимальная эффективность процесса экстракции наблюдается при использовании спирта этилового 60%.

Результаты стандартизации, представленные в таблице 5, свидетельствуют, что количественное содержание флавоноидов в экстракте сухом, полученном на спирте этиловом 60% превышает данный показатель водного экстракта. При этом влажность готового продукта составила не более 5%.

Таким образом, на основании результатов физико-химических исследований научно-обоснована и усовершенствована технология экстракта сухогона основе грушанки круглолистной листьев. Изучено влияние основных факторов на процесс экстракции и проведена его стандартизация по содержанию влажности и основных действующих веществ — флавоноидов.

Оценка эффективности процесса экстракции грушанки круглолистной листьев в зависимости от экстрагента

Вид экстракции	Ступень	Выход экстракта*, г	Выход экстракта**, %	Эффективность экстракции***, %
Экстракция водой очищенной	1	1,551	16,39	44,12
	2	0,882	9,34	25,09
	3	0,339	3,58	9,66
	Итого:	2,772	29,31	78,87
Экстракция спиртом этиловым 60%	1	1,964	20,75	55,84
	2	0,859	9,08	24,43
	3	0,318	3,36	9,04
	Итого:	3,141	33,19	89,31

Таблица 4

* — рассчитан теоретически; ** — по отношению к сырью; *** — по экстрактивным веществам.

состояние при первом контакте фаз достигается за 1,5 часа, при втором — за 1 час и третьем — за 0,5 часа. При

Показатели качества сухих экстрактов в зависимости от экстрагента

Исследуемый объект	Влажность сырья, %	Количество флавоноидов, в пересчёте на кверцетин*, %
Экстракт водный	4,95	2,17 ± 0,02
Экстракт на спирте этиловом 60%	4,02	2,97 ± 0,03

Таблица 5

* - $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — XI изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 440 с.
2. Федосеева Г.М., Минович В.М., Горячкина Е.Г. и др. Возможности использования лекарственных растений народной медицины для оздоровления населения // Проблемы экологии: Чтения памяти профессора М.М. Кожова. — Иркутск, 2010. — С. 344.
3. Федосеева Г.М., Пилипчук Я.Г., Кахерская Ю.С. и др. Лекарственные растения Восточной Сибири, перспективные для создания препаратов, обладающих противовоспалительным, противовоспалительным, противоопухолевым иммуностимулирующим действием // Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны: Материалы 1-го Международного конгресса. — Душанбе, 2004. — С. 37-44.

Информация об авторах: Горячкина Елена Геннадьевна — к. фарм. н., доцент кафедры, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: rosforest@mail.ru; Гордеева Валентина Васильевна — к. фарм. н., доцент, заведующий кафедрой; Кахерская Юлия Сергеевна — аспирант; Федосеева Галина Михайловна — д. фарм. н., профессор кафедры.

© ЗЫКОВА И.Д., КОНДРАТЮК Т. А., ЕФРЕМОВ А.А. — 2013
УДК 615.322 :547.913

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *TAGETES PATULA L.*, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

Ирина Дементьевна Зыкова, Татьяна Алексеевна Кондратюк, 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, кафедра технологии и организации общественного питания, зав. — д.э.н. О.А. Яброва)

Резюме. Методом хромато-масс-спектрометрии проанализирован компонентный состав эфирного масла надземной части *Tagetes patula L.*, полученного методом исчерпывающей гидропародистилляции. В составе масла идентифицировано 37 компонентов. Установлено, что основным компонентом масла является кариофиллен.

Ключевые слова: *Tagetes patula L.*, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия.

THE STUDY OF THE ESSENTIAL OIL OF AERIAL PARTS *TAGETES PATULA L.*, CULTIVATED IN SIBERIA

I.D. Zyкова, T.A. Kondratyuk, A.A. Efremov
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. By means of the method GC-MS was investigated the component composition of essential oil from *Tagetes patula* L., cultivated in the vicinity of Krasnoyarsk. 37 components of the essential oil were identified. The main component is caryophyllene.

Key words: *Tagetes patula* L., essential oil, method GC-MS.

Растительные средства, широко используемые в народной медицине, всегда привлекали внимание ученых. Одним из таких растительных объектов являются бархатцы распростертые. Это всем известные цветы, они растут повсеместно на клумбах. В Грузии бархатцы называют имеретинским шафраном, в Сибири просто шафраном, хотя к настоящему шафрану, у которого используют только рыльца пестиков, наши цветы никакого отношения не имеют.

Бархатцы распростертые (Бархатцы мелкоцветковые) *Tagetes patula* L. — однолетнее сильно пахучее травянистое растение семейства сложноцветные (*Compositae*) с ветвистыми стеблями, образующими широкие густые кусты. Листья перисто-рассеченные, листочки узкие, ланцетные, острые. Цветочные корзинки желтые, буро-оранжевые. Краевые цветки в корзинках язычковые, срединные — трубчатые [7].

Бархатцы распростертые происходят из Южной Америки и Южной Африки. Широко культивируются на Кавказе. В Европе выращиваются как садовые декоративные растения. Это теплолюбивые растения. Хорошо переносят жару, но не выдерживают заморозков. Тем не менее, эти цветы хорошо растут и цветут даже в Сибири, где они культивируются преимущественно на дачных участках горожан.

Цветки бархатцев очень богаты каротином, витаминами С, Р и Е. характеризуются высоким содержанием биологически активных соединений, в частности флавоноидами [2], полисахаридами [5], и издавна применяются в народной медицине в качестве водного настоя цветков бархатцев, как мочегонное, потогонное и противоглистное средство [3]. Эфирное масло из бархатцев избавляет от неврозов, циститах, уретрите, задержке мочеиспускания, глистах. В народной медицине настоем цветков бархатцев распростертых применяют при «куриной слепоте», мочекаменной болезни.

Согласно литературным данным химический состав эфирного масла бархатцев довольно непостоянен. На него влияют не только селекционные особенности растения и срок его уборки, но и география места выращивания [1]. Обычно масло содержит до 50% монотерпеновых кетонов, в том числе тагетон (15-20%), дигидротагетон (10-18%), бета-оцименон (до 15%), который иногда называют дегидротагетоном, и карвон (до 6%). Присутствуют также бета-оцимен, линалоол и линалилацетат, а также некоторые монотерпеновые и сесквитерпеновые углеводороды. Масло обладает противомикробной активностью [2].

Цель работы: получение эфирного масла из надземной части бархатцев распростертых, культивируемых в окрестностях г. Красноярска, и изучение его компонентного состава с использованием метода хромато-масс-спектрометрии.

Материалы и методы

Исследуемый материал — надземную часть бархатцев распростертых — заготавливали в окрестностях г. Красноярска на территориях дачных участков в экологически чистых районах в июле-августе 2012 г. Сырьё сушили на воздухе при температуре окружающей среды в затененном месте.

Эфирное масло получали методом исчер-

пывающей гидропародистиляции из воздушно-сухого сырья как описано в [4]. На основании изучения динамики изменения выхода эфирного масла во времени было установлено, что продолжительность процесса гидропародистиляции составляет не менее 10 часов.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975 С в качестве детектора. Применяли 30-метровую кварцевую колонку HP-5 (сополимер 5%-дифенил — 95%-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280 °С, температура источника ионов 173 °С, газ-носитель — гелий — 1 мл/мин. Температура колонки: 50 °С (2 мин), программируемый нагрев от 50 до 270 °С (со скоростью 4°С в мин), изотермический режим при 270 °С 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) [8] и атласа масс-спектров и линейных индексов удерживания [6]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Показатель преломления масла определяли на приборе Mettler Toledo RE 40D Refractometer с четырьмя значащими цифрами после запятой при 20 °С.

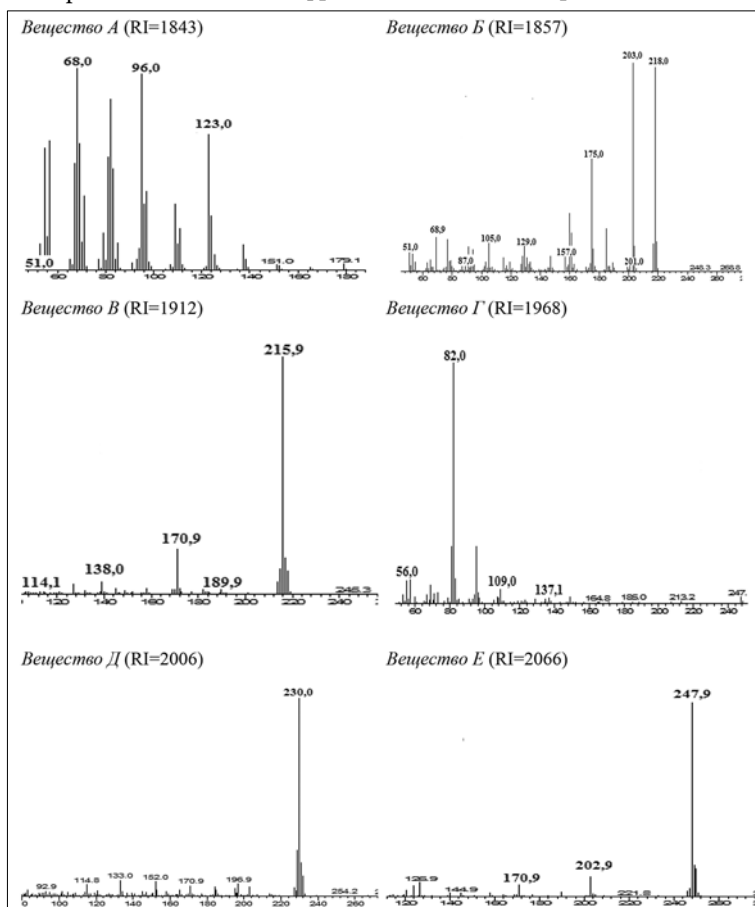


Рис. 1. Масс-спектры неидентифицированных компонентов эфирного масла *T. Patula*, (RI-линейный индекс удерживания).

Таблица 1
Содержание основных компонентов эфирного масла
Tagetes patula L.

№	Линейные индексы удерживания	Компонент	Содержание, в % от цельного эфирного масла
1	932	α-пинен	0,3
2	1028	Лимонен	3,8
3	1033	Бензиловый спирт	0,4
4	1038	β-цис-оцимен	4,2
5	1048	β-транс-оцимен	0,6
6	1088	Терпинолен	11,2
7	1129	Алло-оцимен	0,3
8	1133	(Z)- мироксид	0,5
9	1138	транс-пинокарвеол	1,3
10	1175	транс-кар-2-ен-4-ол	0,9
11	1184	мета-цимен-8-ол	0,6
12	1254	Анисовый альдегид	2,6
13	1255	Пиперитон	3,5
14	1292	Тимол	0,5
15	1315	Кар-3-ен-5-он	5,5
16	1361	2-октил 3-метилбутаноат	0,7
17	1422	Кариофиллен	16,7
18	1437	Периллацетат	0,4
19	1456	Гумулен	0,3
20	1463	9-эпи-кариофиллен	0,6
21	1464	Алло-аромадендрен	0,3
22	1465	цис-муурола-4(14),5-диен	3,1
23	1500	Бициклогермакрен	2,6
23	1510	(E,E)-α-фарнезен	1,1
24	1517	γ-кадинен	0,5
25	1527	δ-кадинен	1,5
26	1535	(Z)-неролидол	0,5
27	1580	Спатуленол	2,1
28	1586	Кариофилленоксид	2,3
29	1644	τ-мууролол	2,3
30	1658	α-кадинол	1,5
31	1671	Диэпоксид-δ-кадинен	0,6
32	1730	Хамазулен	0,3
33	1843	Вещество А*	13,7
34	1846	Пентадеканон-2	0,5
35	1857	Вещество Б*	4,0
36	1869	Диизобутилфталат	0,8
37	1912	Вещество В*	0,6
38	1965	Дибутилфталат	1,1
39	1968	Вещество Г*	0,5
40	2006	Вещество Д*	0,5
41	2113	Фитол	1,9
42	2066	Вещество Е*	1,9
43	2100	Генейкозан	0,4
ИТОГО:			99,7

Примечание: * – компонент не идентифицирован.

Результаты и обсуждение

Эфирное масло, полученное из надземной части бархатцев распротертых, культивируемых в Сибирском регионе, представляет собой маслянистую жидкость желтого цвета легче воды со своеобразным пряным запахом. При хранении темнеет и полимеризуется. Причина этого — склонность ненасыщенных ациклических кетонов, входящих в состав масла, к реакциям конденсации, диенового синтеза и окислительной порчи [2].

Выход масла в условиях эксперимента по итогам трех отгонов составил $0,32 \pm 0,03$ % от воздушно су-

хого сырья. Показатель преломления масла 1, 4985.

Состав эфирного масла, согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа, представлен более чем 50 индивидуальными компонентами, из них 43 компонента, с содержанием каждого более, чем 0,1%, составляют 99,7% (табл. 1). 6 компонентов из них не идентифицированы. Содержание остальных компонентов не превышало 0,1%.

Анализируя компонентный состав полученного масла можно отметить, что содержание сесквитерпенов превалирует над монотерпенами (табл.1). В составе масла не были обнаружены линалоол, линалилацетат, карвон и тагетон, характерные, например, для эфирного масла *Tagetes minuta* [2], но обнаружены лимонен, цис- и транс-изомеры β-оцимена (монотерпена с антисептическим, антибактериальным, слабым антивирусным, седативным эффектом) — компоненты, характерные для эфирного масла различных видов бархатцев.

Мажорными компонентами масла *Tagetes patula*, культивируемых в Сибирском регионе, являются терпинолен, кариофиллен и неизвестное вещество (Вещество А в табл. 1) с содержанием 13,7%. Масс-спектр этого вещества, а также остальных неидентифицированных компонентов приведены на рис.1.

Таким образом, результаты исследования компонентного состава эфирного масла бархатцев распротертых Сибирского региона, показали, что далеко не все масс-спектры компонентов эфирных масел содержатся в известных базах данных, что не позволяет полностью установить состав масла. И это — общая проблема идентификации компонентов эфирных масел растительного сырья. Но на основании полученных данных можно сделать вывод о возможном применении эфирного масла, полученного из надземной части *Tagetes patula*, культивируемых в Сибирском регионе, как в медицинской практике (благодаря наличию β-оцимена, спатуленола, тимола и др. компонентов), так и при создании средств для ароматерапии, учитывая доминантное присутствие в составе масла кариофиллена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодруг М.В. Биологические особенности, урожайность и химический состав эфирного масла *Tagetes signata Bartl.* при выращивании в Молдавии // Раст. ресурсы. — 1983. — Т. 19, № 3. — С. 323-327.
2. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. — М.: Пищевая химия, 1999. — 282 с.
3. Капелев И.Г. Бархатцы — эфиромасличные растения // Раст. ресурсы. — 1971. — Т. 7, Вып. 4. — С. 571-574.
4. Ефремов А.А., Струкова Е.Г., Нарчуганов А.Н. Компонентный состав эфирного масла лапки хвойных Сибирского региона по данным хромато-масс-спектрометрии // Журнал Сибирского федерального университета. Серия «Химия». — 2009. — Т.2, № 4. — С. 335-350.
5. Оганесян Э.Т. и др. Полисахариды цветков бархатцев отклоненных (*Tagetes patula L.*) // Достижения, проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: материалы региональной, науч.-практич. конф. — Курск, 2007. — С. 304-306.
6. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. — Новосибирск: Наука, 2008. — 969 с.
7. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона в 82 тт. — М.: Терра, 2001. — Т. 40. — 726 с.
8. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. — London: Interscience, 1989. — 563p.

Информация об авторах: Зыкова Ирина Дементьевна — к.т.н., доцент, доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Кондратюк Татьяна Алексеевна — к.т.н., доцент кафедры; Ефремов Александр Алексеевич — д.х.н., профессор, профессор кафедры, заведующий лабораторией.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© АЛЕКСЕЕВ И.В., ВОРОПАЕВ А.В., ЗАЙЦЕВ А.П., ИСАЕВ Ю.С. — 2013
УДК: 616-001.4/.6-079.6:612.018:340.6-073.55

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ИНТОКСИКАЦИИ АЛКОГОЛЕМ И ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА У ТРУПОВ, ОБНАРУЖЕННЫХ НА ПОЖАРАХ

*Игорь Владимирович Алексеев¹, Артем Валерьевич Воропаев¹,
Александр Петрович Зайцев², Юрий Сергеевич Исаев¹*

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра судебной медицины и правооказания, зав. — к.м.н., доц. А.В. Воропаев;

²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, нач. — к.м.н., доц. В.Н. Проскурин)

Резюме. Предложен сравнительный метод исследования количественного содержания этанола и окиси углерода в различных жидких средах организма лиц, погибших в условиях пожара, значительно повышающий достоверность заключения о степени алкогольной и окиси углерода интоксикации.

Ключевые слова: пожар, окись углерода, алкоголь.

SOME ASPECTS OF MEDICO-LEGAL EVALUATION OF DEGREE OF INTOXICATION WITH ALCOHOL AND CARBON OXIDE IN THE CORPSES, FOUND ON FIRES

I. V. Alexeev¹, A. V. Voropaev¹, A. P. Zaycev², J. S. Isaev¹

¹Irkutsk State Medical University, ²Department of Forensic Medicine of Irkutsk Region)

Summary. The comparative method of research of the quantitative content of ethanol and carbon oxide in various liquid environments of an organism of the persons, who died on fire, considerably raising reliability of the conclusion about degree of alcoholic and oxides of carbon of intoxication is offered.

Key words: fire, carbon oxide, alcohol.

В судебно-медицинской практике нередким видом исследований является экспертиза трупов обнаруженных на пожаре. Ежегодно, по данным Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, такие случаи составляют около 5-6% в категории насильственной смерти.

Ожоги составляют значительную часть травм мирного времени, составляя от них 10%. Основная масса термических поражений мирного времени (80-82%), падает на бытовые. Производственные же случаи встречаются лишь в 18-20%. Наибольшее количество (около 66%) приходится на поражение кипятком, горячей пищей, около 17% — ожоги огнем, воспламенившимся бензином, горячим паром. При этом верхние конечности, лицо, туловище поражаются чаще, чем остальные части тела [1].

Основная задача судебно-медицинской экспертизы состоит в том, чтобы оказать помощь правоохранительным органам по реконструкции обстоятельств происшествия, на основании ретроспективного анализа полученной экспертом объективной информации, включающей результаты токсикологических исследований. При этом всегда возникает вопрос, наступила ли смерть в условиях действия высокой температуры и непосредственно от нее или же термическому воздействию подвергался труп? Необходимость решения данного вопроса подтверждается наблюдениями из экспертной и следственной практики, когда криминальные элементы пытаются скрыть убийство последующим поджогом помещения или прямым сжиганием тела. Общеизвестно, что чем больше обгорело мертвое тело, тем труднее установить бесспорную причину смерти.

Немаловажен тот факт, что нарушение законности и основная масса преступлений совершаются в состоянии алкогольного опьянения.

Несчастные случаи в быту, на производстве и транспорте в подавляющем большинстве связаны с алкогольной интоксикацией. По данным Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, из 877 трупов лиц обнаруженных в очагах пожара за 10 лет 572(65,2%) были в состоянии алкогольного опьянения.

Злоупотребление этиловым алкоголем в классе насильственных причин смерти в России играет ведущую роль в связи с чем, установление степени токсического действия этилового спирта и наступление смерти в результате алкогольной интоксикации составляет наиболее частый и не менее сложный вид экспертизы.

Постоянно взаимодействуя с правоохранительными органами, судебно-медицинские эксперты, помимо решения ряда других вопросов должны в каждом конкретном случае помогать проследить причинно-следственные отношения между совершенным преступлением и алкогольной интоксикацией. Детальное освещение вопросов, связанных с экспертизой алкогольной интоксикации, окажет существенную помощь следственным и судебным органам в расследовании совершенных преступлений.

Общеизвестно, что одним из ведущих факторов, значительно снижающих уровень психофизиологических возможностей человека в зоне очага возгорания, является окись углерода (СО). Осуществляя токсическое воздействие на организм, как кровяной яд, СО блокирует гемоглобин, превращая его в карбоксигемоглобин, недоступный для кислорода за счет резкого снижения процессов диссоциации в связи с высокой тропностью гемоглобина к угарному газу. Данный процесс вызывает выраженные признаки гипоксии и аноксии головного мозга, приводя к резким нарушениям в интеллектуально-волевой сфере психической деятельности человека, существенно снижая степень его психофизиологической дееспособности.

В связи с этим мы провели ретроспективный анализ результатов химических исследований, направленных на обнаружение алкоголя и карбоксигемоглобина в крови лиц, погибших в очагах пожара, который показал, что с учетом обстоятельств, установленных следственными органами, получаемые показатели концентрации этанола и карбоксигемоглобина часто противоречат ожидаемым. Наши наблюдения позволили установить, что происходящие изменения концентрации алкоголя и карбоксигемоглобина связаны не только с прижизненными процессами метаболизма (обменные процессы),

но и с воздействием на тело погибшего человека высокой температуры, в том числе и открытого пламени. В связи с этим возникла необходимость в разработке объективного метода оценки степени алкогольной и СО интоксикации у лиц, которые погибли в условиях действия высокой температуры.

Целью нашей работы явилась разработка и обоснование судебно-медицинских критериев оценки степени алкогольной и СО интоксикации у лиц, погибших на пожарах. Работа была основана на статистическом анализе всей структуры смертности по г. Иркутску. Кроме того, она включала собственные судебно-медицинские исследования, которые были разделены на 2 самостоятельные группы наблюдений. В первую группу вошли погибшие в очагах пожара с выраженными термическими изменениями тканей в результате действия открытого пламени. Вторую группу составили погибшие в очагах возгорания без признаков высокотемпературного воздействия окружающей среды на ткани, либо умершие от травления угарным газом при других обстоятельствах.

Проведенные ранее исследования по особенностям оценки степени алкогольной и СО интоксикации у трупов обнаруженных на пожарах в определенной степени повысили объективность экспертных выводов по обоснованию степени алкогольной и СО интоксикации.

Изучение особенностей влияния высокотемпературного фактора на концентрацию этанола в жидких биологических средах показал, что происходит достоверное повышение уровня этанола во всех объектах исследования. Данное явление, по нашему мнению, связано с термической коагуляцией покровных тканей, нарушением водного баланса — потерей жидкости и сгущением крови. Результаты проведенных исследований

также показали, что при значительном воздействии высокотемпературного фактора, с формированием большой площади термических повреждений тканей возникает тенденция к снижению уровня этанола в жидких средах трупа. Это явление обусловлено значительными повреждениями покровных тканей и возможностью выхода этанола, как легколетучего вещества из жидких биологических сред.

Влияние высокотемпературного фактора на уровень содержания карбоксигемоглобина в крови трупов, обнаруженных в зоне пожара, показало, что происходит существенное снижение его концентрации в крови при значительных термических повреждениях тканей. Полученные данные не противоречат собственным экспериментальным исследованиям, когда отмечалось существенное снижение карбоксигемоглобина в крови при ее нагревании в интервале 60-80°C и его исчезновение при 80-100°C.

Дальнейший анализ изменений в соотношении концентрации этанола в различных биологических жидкостях трупа могут быть отражены в математической модели, которые позволят определять «истинное» содержание этилового алкоголя в организме на момент наступления смерти, при воздействии на труп высокой температуры с предварительной интоксикацией угарным газом и другими продуктами горения, обеспечивая объективный подход судебно-медицинских экспертов к оценке степени алкогольной и СО интоксикации перед смертью.

Таким образом, на конкретных экспертных наблюдениях наглядно иллюстрируется позитивный характер и практическая значимость применения новых авторских научных разработок, существенно расширяющих возможности специалистов (экспертов) в решении вопросов, помогающих следствию в установлении истины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г.* Ожоги: Рук-во для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 488с.

Информация об авторах: Алексеев Игорь Владимирович — доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра судебной медицины с основами правоведения, тел. (3952)243348, e-mail: artemvoropaev@mail.ru; Воропаев Артем Валерьевич — заведующий кафедрой, к.м.н., доцент; Зайцев Александр Петрович — заведующий танатологическим отделом, к.м.н.; Исаев Юрий Сергеевич — профессор кафедры судебной медицины, д.м.н., профессор.

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., БУТОРИНА М.Н., ТЕЛЕГИНА Л.В., ЗИМИНА Л.А. — 2013
УДК: 61:34:616-053.31

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ УСТАНОВЛЕНИЯ ХАРАКТЕРА ФОРМИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ НА КОСТЯХ ЧЕРЕПА ПРИ ПРЕБЫВАНИИ ТРУПА В ВОДОЕМЕ С ПРОТОЧНОЙ ВОДОЙ

*Николай Федорович Неделько¹, Мария Николаевна Буторина²,
Лариса Владимировна Телегина², Лилия Александровна Зимина²*

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. — к.м.н., доц. А.В. Воропаев; ²Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник — к.м.н., В.Н. Проскурин, отдел судебно-медицинской экспертизы трупов, зав. — к.м.н., А.П. Зайцев)

Резюме. В статье приводится информация об установлении характера и механизма образования повреждений на костях черепа при длительном пребывании трупа в проточной воде.

Ключевые слова: череп, повреждения, дырчатый дефект, жировоск, трение, песчаник.

A RARE CASE OF IDENTIFICATION OF A NATURE OF FORMATION OF DAMAGES ON SKULL BONES IN STAY OF THE CORPSE IN THE RESERVOIR WITH RUNNING WATER

N.F. Nedel'ko¹, M.N. Butorina², L.V. Telegina², L.A. Zimina²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medical Expertise)

Summary. The paper is presented the information of establishment of a nature and a mechanism of formation of damages on skull bones in long stay of a corpse in running water.

Key words: skull, damages, perforated defect, adipocere, friction, sandstone.



Фото 1, 2, 3.

В октябре 2011 года на берегу Братского водохранилища был обнаружен труп неизвестного мужчины частично скелетированный, сохранившиеся кожные покровы находились в состоянии жировоска. Труп располагался лежа на животе. На трупе была следующая одежда: тельняшка, футболка голубого цвета, трико темно-синего цвета, трусы темного цвета и короткие резиновые сапоги. Из Заключения эксперта (экспертиза трупа) Братского СМО: «... кости лицевого и мозгового отделов оголены. Мягкие ткани в области левого плеча и правого плеча оголены... При исследовании костей черепа определяется дефект лобной кости округлой формы размерами 2х2,7 см, расположенный на расстоянии 6 см от венечного шва, слева определяется подобный дефект 0,7х0,5 см, расположенный на расстоянии 6,5 см от венечного шва. Вокруг дефектов имеется красноватое окрашивание. Головной мозг отсутствует...».

У следствия возникло подозрение на огнестрельную травму, в связи с этим перед экспертом были поставлены следующие вопросы:

1. Каков механизм образования повреждений, имеющих на черепе?
2. Возможно ли высказаться о предмете (орудии), которым причинены повреждения на черепе?
3. Возможно ли причинение обнаруженных на черепе повреждений при падении потерпевшего из вертикального положения и ударе о тупую твердую поверхность, либо поверхность с выступающими гранями?
4. Являются ли повреждения, обнаруженные на черепе прижизненными либо посмертными?
5. Возможно ли образование повреждений, на черепе, в результате выстрела из огнестрельного оружия, если да то из какого (пулевого, дробового)?

В судебно-медицинском отделении г. Братска установить характер и механизм формирования повреждений на черепе из-за отсутствия специальной техники не представилось возможным и череп следственными органами по постановлению был передан в отделение медицинской криминалистики (ОМК) г. Иркутска.

В исследовательской части «Заключения эксперта» (экспертиза вещественных доказательств) специалистом ОКМ было установлено следующее: «...Объектом исследования является череп с нижней челюстью, светло-желтого цвета, сухой, без мягких тканей. На лицевом отделе черепа расположено повреждение 120х152 мм, захватывающее следующие анатомические образования: лобную кость, правую и левую носовые, скуловые, верхнечелюстные кости и нижнюю челюсть (фото 1, 2, 3). Наружная пластинка лобной кости утрачена на участке размерами 88х77 мм, захватывающим переднюю

стенку лобной пазухи и левую надбровную дугу. На фоне повреждения справа в 57 мм от венечного шва и в 44 мм от лобно-скулового шва, на расстоянии 22 мм друг от друга расположены два дырчатых дефекта неправильной овальной формы, размерами 6х8 и 27х23 мм. Края дефектов неровные, мелкозубчатые, истончены до состояния полупрозрачности. Со стороны внутренней костной пластинки лобной кости края дефектов имеют относительно ровный вид. На расстоянии от 4 до 17 мм от краев дефектов располагаются разделенные на разном уровне ячейки губчатого вещества. На задней стенке лобной пазухи и в ее ячейках имеются наложения вещества красно-коричневого цвета с вкраплениями бесцветных микрочастиц полигональной

формы каменной плотности — песчаник. Носовые кости отсутствуют, края грушевидного отверстия имеют заovalенный вид. Подносовой шип, передние стенки альвеолярных отростков до клыков на верхней челюсти справа и слева, и до премоляров на нижней челюсти, утрачены с обнажением ячеек губчатого вещества по бокам альвеолярных лунок и подбородочного края (состояние зубов неизвестно, так как ни один зуб не был представлен с черепом). На боковых поверхностях обеих скуловых костей расположены повреждения в виде разрушения наружной костной пластинки с обнажением губчатого вещества. Все повреждения на лицевом черепе располагаются во фронтальной плоскости. На поверхности повреждений располагаются местами параллельные, местами пересекающиеся между собой валики и бороздки неравномерные по высоте, ширине и глубине. В полостях глазниц, в носовой полости, в альвеолярных лунках, в поврежденных ячейках губчатого вещества наложения песчаника».

Таким образом, морфологические признаки в повреждениях на лицевом черепе характерны для повреждений, образующихся при трении (стачивании) кости в результате длительного контакта стачиваемого объекта с твердой шероховатой поверхностью.

Из представленных обстоятельств и Акта судебно-медицинского исследования известно, что труп неизвестного мужчины был обнаружен на берегу Братского водохранилища в состоянии жировоска (позднего трупного изменения); установлено также, что труп длительное время пребывал в водоеме с проточной водой, прибой и волны могли явиться источником энергии для поступательно-возвратного перемещения трупа и трения костей черепа о твердые камни — песчаник.

В связи с тем, что труп был обнаружен в состоянии жировоска, высказаться о при жизни поврежденный не представляется возможным.

При спектрографическом исследовании в области краев дырчатых повреждений металлов, характерных для огнестрельной травмы, не обнаружено.

Также была исключена возможность образования повреждений на черепе при падении с высоты собственного роста и ударах о тупую твердую поверхность, тупые предметы.

Таким образом, в результате использования современных методов исследований представленного на экспертизу черепа огнестрельная травма была исключена, и был установлен истинный характер и механизм формирования повреждений, который возможен был только в условиях длительного пребывания трупа в водоеме с проточной водой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностикум механизмов и морфологии переломов при тупой травме скелета. — Т. 5. — Новосибирск: Наука, 2000. — 213с.
2. Лисицин А. Ф. Судебно-медицинская экспертиза повреж-

дений выстрелами из гладкоствольного ружья. — М., 1968. — 236 с.
3. Муханов А. И. Атлас-руководство по судебной медицине. — Киев, 1988. — 230 с.

4. Попов В.Л., Шигеев В.Б., Кузнецов Л.Е. Судебно-медицинская баллистика. — СПб., 2002. — 655 с.
5. Смушин Я.С. Судебно-медицинская экспертиза повреж-

дений выстрелами из охотничьего ружья. — Л., 1971. — 191 с.
6. Эйдлин Л.М. Огнестрельные повреждения. — Ташкент, 1963. — 331 с.

Информация об авторах: Неделко Николай Федорович — к.м.н., доцент; 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра судебной медицины с основами правообразования; Буторина Мария Николаевна — врач судебно-медицинский эксперт; Телегина Лариса Владимировна — врач судебно-медицинский эксперт; Зимина Лилия Александровна — врач судебно-медицинский эксперт.

© ЧАРЫШКИН А.Л., СОЛДАТОВ А.А., ДЕМЕНТЬЕВ И.Н. — 2013
УДК 616-089:616-08

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАРАПРОКТИТОМ

Алексей Леонидович Чарышкин, Александр Александрович Солдатов, Иван Николаевич Дементьев
(Ульяновский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н., проф. Б.М. Костишко, Институт медицины, экологии и физической культуры, директор — д.м.н., проф. В.И. Мидденко, кафедра факультетской хирургии, зав. — д.м.н., проф. А.Л. Чарышкин)

Резюме. Исследовано 102 больных с диагнозом хронический рецидивирующий парапроктит в период с 2000 г. по 2012 год. Средний возраст больных у мужчин $29,1 \pm 6,2$ лет, у женщин $24,5 \pm 12,2$ лет. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от способа хирургического лечения экстрасфинктерных ректальных свищей. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Применение разработанного способа закрытия внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита, позволило улучшить результаты лечения, снизить ранние послеоперационные осложнения, рецидив заболевания.

Ключевые слова: хронический парапроктит, экстрасфинктерные ректальные свищи.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT PARAPROCTITIS

A.L. Charyshkin, A.A. Soldatov, I.N. Dementyev
(Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk)

Summary. 102 patients with the diagnosis chronic recurrent paraproctitis have been investigated during the period from 2000 to 2012. Average age of patients in men was $29,1 \pm 6,2$ years, in women — $24,5 \pm 12,2$ years. Patients were divided into 3 groups depending on a way of surgical treatment of extrasphincter rectal fistulas. Between the groups there was no revealed any significant difference on sex, age and character of accompanying pathology. Application of the developed way of closing of an internal opening of fistula in complex forms of paraproctitis, allowed to improve results of treatment, to reduce early postoperative complications, disease recurrence.

Key words: chronic paraproctitis, extrasphincter rectal fistulas.

Больные хроническим парапроктитом составляют 0,5-4% от общего числа стационарных хирургических больных и 30-35% среди пациентов с заболеваниями прямой кишки [1,2].

Вопросы лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки до настоящего времени остаются актуальными [3, 4, 5, 8]. Это обусловлено высоким риском развития рецидива свища, который составляет от 4,7 до 33%, а также анальной инконтиненции, отмечаемой в 5-83% после предпринятых оперативных вмешательств [6,7].

Ликвидация внутреннего свищевого отверстия является наиболее ответственным этапом операции, так как от этого в большей степени зависят непосредственные и функциональные результаты лечения [7,8].

Разработка и внедрение оптимальных методов хирургического лечения рецидивных, сложных экстрасфинктерных свищей прямой кишки является актуальной задачей.

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения больных хроническим рецидивирующим парапроктитом с экстрасфинктерными ректальными свищами.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», на кафедре факультетской хирургии.

В исследование включены 102 больных с диагнозом хронический рецидивирующий парапроктит, опериро-

ванных по поводу экстрасфинктерных ректальных свищей, в период с 2000 г. по 2012 год.

Для решения поставленных задач были использованы клиничко-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический, УЗИ-методы исследования.

В лабораторных исследованиях определяли общий анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле В.К. Островского.

Сфинктерометрия выполнялась по методике А.М. Аминова (1973). Клиническую оценку функционального состояния замыкательного аппарата прямой кишки проводили по Ю.В. Дульцеву и К.Н. Саламову (1981).

Лечение было двухэтапным: вначале производили вскрытие и дренирование параректального абсцесса, затем, после стихания острых воспалительных процессов проводили радикальную операцию.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от способа хирургического лечения экстрасфинктерных ректальных свищей при рецидивирующем парапроктите. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. 1 группа — 60 пациентов, оперированных традиционным методом оперативного лечения, применяли модификации операции А.Н. Рыжиха с трубчатым выделением свища, при этом свищевой ход препарирован со стороны промежности в виде тяжа до стенки прямой кишки, после выделения, иссечения свища и ликвидации внутреннего отверстия (иссечения содержащей отверстие крипты), с пластикой внутреннего отверстия участком слизистой оболочки, всем больным подшивали по периметру П-образный лоскут слизистой.

Таблица 1

Возрастно-половая структура исследуемых больных

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	Число больных	%	Число больных	%
до 20	9	11	7	35
20-29	22	26,8	8	40
30-39	26	31,7	2	10
40-49	11	13,4	-	-
50-59	8	9,8	2	10
60 и старше	6	7,3	1	5
Всего	82	100	20	100

2 группа — 36 пациентов, оперированных предложенным способом закрытия внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита (патент РФ на изобретение № 2472457). На первом этапе хирургического лечения проводили вскрытие, дренирование, санацию гнойного очага и послеоперационную терапию. После стихания воспалительного процесса в верхнем наружном квадранте ягодичной области после обработки операционного поля антисептиком трижды и под местным обезболиванием производили вертикальный разрез кожи, в подкожножировом слое тупо формировали ложе и помещали полипропиленовую сетку на 25-30 суток до начала второго этапа хирургического лечения, для того, чтобы сетка проросла соединительной тканью и в последующем не было воспалительной реакции. На втором этапе хирургического лечения, через 25-30 суток после помещения полипропиленовой сетки в ложе, послеоперационный рубец в верхнем наружном квадранте ягодичной области иссекали и полипропиленовую сетку извлекали из ложа.

Затем внутреннее отверстие свища иссекали до мышечного слоя двумя полуовальными разрезами. В проекции внутреннего отверстия свища на перианальной коже производили дугообразный разрез длиной 2-3 см до границы мышечного и подслизистого слоев анального канала. С помощью шпателя тупо отсепаровывали слизистую анального канала в виде тоннеля проксимальнее дефекта слизистой до 12 мм, на ширину до 2,5 см, или немного шире. Внутреннее отверстие в мышечном слое иссекали и ушивали. Через подслизистый тоннель вводят пророщенную соединительной тканью полипропиленовую сетку и укладывали на шов мышечного слоя. Дефект слизистой оболочки над полипропиленовой сеткой восстанавливали путем сшивания неизмененных краев. Швы накладывали на дугообразный разрез кожи перианальной области, кожную рану ушивали до резинового выпускника.

3 группа — 6 пациентов, оперированных по способу В.П. Лыско и соавт., пластика внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита, включающий иссечение внутреннего отверстия или криптэктомии, выскабливание острой ложечкой и ушивание внутреннего отверстия в мышечном слое прямой кишки биодegradуемым шовным материалом, укрытие его пластиной из полимерного материала.

Заключение этического комитета ИМЭиФК УлГУ от 7.12.2010 г.: проведение клинических исследований по применению разработанного способа хирургического лечения внутреннего отверстия свища при сложных формах парапроктита, предполагаемая эффективность и безопасность научно обоснованы. Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета программ Statistica 6. При сравнении полученных параметров нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых парных выборок и χ^2 -тест. Статистически значимыми признавались различия с уровнем доверительной вероятности не менее 95% с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты и обсуждение

Возрастно-половая структура исследуемых больных представлена в таблице 1.

Анализируя эти данные видно, что среди пациентов статистически значимо ($p < 0,05$) преобладают мужчины (80,4%), женщины составляют (19,6%). Эта особенность заболевания отмечена в большинстве исследований посвященных хроническому рецидивирующему парапроктиту.

Следует отметить что, как среди мужчин, так и среди женщин, заболевание преимущественно встречается в трудоспособном возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст больных у мужчин $29,1 \pm 6,2$ лет; у женщин $24,5 \pm 12,2$ лет).

Все, включенные в исследование, перенесли в прошлом острый парапроктит, который заканчивался либо самопроизвольным вскрытием абсцесса (4,3%) или экстренной операцией (95,7%).

Из-за отторжения полимерного материала у 6 пациентов в 3 группе больных, данная группа исключена из дальнейшего исследования.

Продолжительность послеоперационного болевого синдрома оценена по продолжительности потребности больных в ведении анальгетических препаратов и составила $6,5 \pm 2,1$ суток в первой группе и $4,1 \pm 1,4$ суток во второй группе (табл. 2). Различия сроков является статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 2

Потребность больных во введении анальгетических препаратов (сут.)	
1 группа	2 группа
$6,5 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,4^*$

Примечание: * - межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Частота осложнений в группах пациентов распределилась следующим образом: 31,7% (19 больных) в первой, 11,1% (4 больных) во второй. Различия этих показателей статистически значимо ($p < 0,05$).

Структура ранних послеоперационных осложнений представлена таблице 3.

Таблица 3

Структура ранних послеоперационных осложнений

Показатель	Первая группа (n=60)	Вторая группа (n=36)
Частота осложнений (общая), %	31,7	11,1 *
Нагноение раны и серомы, %	26,7	2,8*
Расхождение краёв раны, %	1,7	2,8
Кровотечение, %	3,4	5,5

Примечание: * - межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$).

При рассмотрении этих данных видно, что максимальное число ранних послеоперационных осложнений наблюдается в первой группе, а минимальное количество во второй группе больных.

В первой группе с высокой частотой (26,7%) возникали нагноения ран и серомы, кровотечения (3,4%), расхождение краев раны (1,7%).

Во второй группе, в виду особенности способа операции возникали кровотечения (5,5%), расхождение краев раны (2,8%), нагноение раны (2,8%).

Проведенный анализ ЛИИ у исследуемых больных показал, что в первой группе больных (таблица 4) ЛИИ на 2-е сутки составил $7,9 \pm 0,3$, а во второй группе $5,7 \pm 0,2$, что статистически значимо меньше, чем в группе сопоставления ($p < 0,05$), на 6-е сутки ЛИИ во второй группе ниже, чем в первой и на 10 сутки в обеих группах был в пределах нормы.

Таблица 4
Динамика ЛИИ в послеоперационном периоде

Группы больных n-92	ЛИИ после операции		
	2 сут.	6 сут.	10 сут.
1-группа n-60	7,9±0,3	6,2±0,3*	2,2±0,2*
2-группа n-36	5,7±0,2-1	4,1±0,1*·1	2,1±0,2*

Примечание: * — различия с исходным фоном статистически значимы ($p < 0,05$); · — межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$). Номер группы сравнения указан после значка.

Средние сроки госпитализации при проведении радикальной операции в первой группе 15,4±3,2 суток, а во второй — 12,3±2,1 суток, что в среднем на 3 суток меньше, чем в первой группе ($p < 0,05$).

Анализ данных о типах заживления ран среди исследуемых групп больных показал, что в первой группе у всех пациентов рана заживала вторичным натяжением на всем протяжении.

Во второй группе у подавляющего большинства пациентов (94,5%) рана зажила первичным натяжением, и лишь у 2 (5,5%) — вторичным натяжением.

Таким образом, из полученных результатов видно, что наилучшие результаты наблюдаются во второй группе больных, где заживление раны у большинства больных проходило по типу первичного заживления раны, что способствует сокращению сроков заживления раны.

В первой группе средний срок временной нетру-

доспособности составил 33,4±9,1 суток, во второй — 16,1±8,7 суток ($p < 0,05$).

Средние сроки временной нетрудоспособности коррелируют со сроками полного заживления ран. Во второй группе они меньше в 2 раза, что в очередной раз свидетельствует о преимуществе предложенного способа операции.

Для клинической оценки отдаленных результатов оперативного лечения в сроки до 3 лет нами использованы критерии А.М. Кузьминова (2004), включающие отсутствие и возникновение рецидивов, наличие признаков недостаточности анального сфинктера. Хорошие результаты наблюдали у 27 (45%) больных 1 группы, во 2 группе у 35 (97,2%) — при отсутствии рецидива и недостаточности анального сфинктера, удовлетворительные — у 21 (35%) в 1 группе, у 1 (2,8%) во 2 группе при недостаточности анального сфинктера с отсутствием рецидива. Неудовлетворительные результаты выявлены только в 1 группе у 12 (20%) больных вследствие рецидива свища в сроки до 3 лет.

Таким образом, улучшение результатов лечения у больных с хроническим рецидивирующим парапроктитом, оперированных по поводу экстрасфинктерных ректальных свищей с помощью предложенного способа связано с полным закрытием внутреннего отверстия свища, малой травматичностью операции, что позволяет уменьшить число рецидивов заболевания, обеспечить профилактику послеоперационной недостаточности анального сфинктера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.М.О. Оптимизация лечения больных острым и хроническим парапроктитом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2008. — 23 с.
2. Ан В.К., Ривкин В.Л. Неотложная проктология. — М.: Медпрактика, 2003. — 140 с.
3. Болквадзе Э.Э. Сложные формы острого парапроктита (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 38 с.
4. Болквадзе Э.Э., Коплатадзе А.М., Проценко В.М. и др. Объем некрэктомии и лечение послеоперационной раны при анаэробном парапроктите. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — Т. 84. №1. — С. 84-85.
5. Воробьев Г.И., Камаева Д.К., Коплатадзе А.М. Результаты лечения больных острым парапроктитом. // Анналы хирургии. — 2001. — №1. — С. 54-58.
6. Кусьминова С.В., Ачкасов Е.Е. Влияние способа хирургического лечения у больных с послеоперационными стриктурами анального канала на качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде. // Московский хирургический журнал. — 2010. — № 6(16). — С. 4-8.
7. Кусьминова С.В., Ачкасов Е.Е. Лечение послеоперационных стриктур анального канала. // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Серия 11. Медицина. — СПб., 2010. — Прил. — С. 369.
8. Чарышкин А.Л., Солдатов А.А., Дементьев И.Н. Результаты хирургического лечения больных острым парапроктитом. // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2011. — №4. — С. 49-53.

Информация об авторах: 432970 г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, тел. (8422) 41-20-88, e-mail:charyshkin@yandex.ru Чарышкин Алексей Леонидович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Солдатов Александр Александрович — аспирант кафедры; Дементьев Иван Николаевич — аспирант кафедры.

© ЯКУБОВИЧ А.И., ЧАЩИН А.Ю., БОБКОВА Е.Н. — 2013
УДК: 616.5-053.2

СЛУЧАЙ КРАСНОГО ВОЛОСЯНОГО ОТРУБЕВИДНОГО ЛИШАЯ

Андрей Игоревич Якубович, Александр Юрьевич Чащин, Елена Николаевна Бобкова
(Иркутский государственный медицинский институт, ректор — д.м.н., д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, зав. — д.м.н., проф. А.И. Якубович, кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС, зав. — д.м.н., проф. И.О. Малова)

Резюме. Описана остроразвившаяся форма красного отрубевидного волосяного лишая у больного 62 лет. Достигнут быстрый регресс высыпаний при комплексной терапии, включающей ре-ПУВА терапию.

Ключевые слова: красный волосяной отрубевидный волосяной лишай, неотигазон, ПУВА-терапия, дифференциальный диагноз, псориаз.

A CASE OF PITIRIASIS RUBRA PILARIS

A.I. Yakubovich, A.Yu. Chashchin, E.N. Bobkova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. An acutely developed form of pityriasis rubra pilaris in the patient of 62 years old has been described. The rapid regression of lesions in the complex therapy, including re-PUVA therapy has been reached.

Key words: pityriasis rubra pilaris, neotigason, PUVA therapy, differential diagnosis, psoriasis.

Красный волосяной лишай Девержи является редким заболеванием кожи и встречается с частотой 0,03% среди дерматозов. В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные болезням Девержи [1, 2, 3, 7].

Учение о красном отрубевидном лишае берет начало с 1815 г., когда Т. Vateман в своем учебнике «Руководство по кожным заболеваниям», описывает, что данное заболевание «... наблюдается чаще всего в преклонных годах и представляет результат легкого воспаления пораженной кожи, отчасти напоминая диффузный псориаз. Поверхностная часть кожи в начале заболевания бывает только красноватой и шероховатой, но скоро становится как бы посыпанной мукой и покрытой чешуйками, шелушится, оставляя красноватую кожу» [6].

А. Девержи описал этот дерматоз как самостоятельное заболевание в 1857 г. под названием « *pityriasis pilaris*». Автор обращал внимание на то, что «... краснота кожи может появляться на любом месте, но преимущественно начинается с передней поверхности туловища, внутренней части конечностей и, распространяясь дальше, принимает более насыщенный цвет» [6].

Клинически в настоящее время выделяют пять типов заболевания: классический (I) и атипичный (II) взрослых, классический (III) и ограниченный (атипичный) (IV) детей, ассоциированный с ретровирусной инфекцией (V). Наиболее распространены I, III, IV типы заболеваний [7].

Первые признаки появляются обычно на коже волосистой части головы: на слабо эритематозном фоне образуются желтоватые и асбестовидные толстые чешуйки, напоминающие проявления себореи, псориаза, что вызывает большие затруднения в диагностике на ранних этапах заболевания [4].

В дальнейшем (иногда через несколько месяцев или лет) развивается основной симптом болезни Девержи — характерные множественные остроконечные мелкие фолликулярные желтовато-красного цвета папулы с роговыми чешуйками на вершине, в которых можно обнаружить скрученные пушковые волосы. При поглаживании пораженной кожи возникает ощущение терки. Сыпь локализуется главным образом на коже разгибательных поверхностей конечностей, туловище, шею, реже лицо. Папулы могут сливаться в бляшки бледно-красного цвета с белесоватыми плотно сидящими чешуйками на поверхности, что особенно выражено в области локтевых и коленных суставов. Такая клиническая картина может напоминать псориаз, однако при болезни Девержи в окружности бляшек близко к их границам видны характерные мелкие фолликулярные конусовидные папулы («спутники»). На коже ладоней и подошв нередко возникает стойкая эритема с пластинчатыми белесоватыми чешуйками на поверхности. Возможно также образование глубоких трещин. На коже тыльной поверхности пальцев рук появляются остроконечные мелкие папулы или черноватые роговые пробки в устьях волосяных фолликулов (конусы Бенье).

Лечение больных амбулаторное, при остром течении и универсальном поражении стационарное. Назначают аевит, ретиноиды, которые эффективны у большинства больных [5, 8].

Мы наблюдали острое развитие болезни Девержи у мужчины, с появлением первых высыпаний на волосистой части головы и лице, симулирующий себорейный дерматит, и прогрессирующий на фоне применения системных кортикостероидов.

Больной М., 62 лет, поступил в клинику кожных болезней с жалобами: на высыпания, сопровождающиеся сильным зудом и жжением.

Считает себя больным с октября 2012 года, когда впервые на волосистой части головы и лице появилось шелушение, затем появились высыпания в виде покраснения и мелких элементов, сопровождающиеся значительным зудом и жжением. Затем высыпания распространились на туловище, верхние и нижние конечности.

Начало заболевания больной ни с чем не связывает. В конце ноября проходил стационарное лечение по месту жительства. Диагноз указать не может. Было назначено: тиосульфат натрия 30%-10,0 в/в, физиологический раствор с преднизолоном 90 мг N 7, лоратадин 10 мг, дипроспан 1,0 в/м №1, наружно: крем адвантан. Наблюдалась незначительная положительная динамика в виде прекращения появления новых высыпаний и побледнения элементов, но через неделю больной отметил ухудшение кожного процесса: появились новые высыпания, увеличились размеры предыдущих элементов, после чего больной обратился к дерматологу по месту жительства и с диагнозом: Распространенный псориаз был направлен в клинику кожных болезней.

Из анамнеза жизни: родился в Иркутской области, образование — среднее, пенсионер. Профессиональные вредности и вредные привычки — отрицает. Аллергические реакции не отмечает. Семейный анамнез не отягощен.

Данные объективного осмотра: рост 172 см; вес 75 кг; состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, температура тела 36,6°C. Сознание ясное. Региональные лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная и мышечная системы без особенностей. Дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы. Язык чистый. Границы печени в пределах нормы, пальпация безболезненна. Мочиспускание свободное, безболезненное.

Локальный статус. Патологический процесс носит диффузный характер, и локализуется на волосистой части головы, на лице, туловище, верхних и нижних конечностях. На волосистой части головы и лице диффузная эритема с отрубевидным шелушением. На туловище, верхних и нижних конечностях высыпания представлены в виде множественных мелких желтовато-красного цвета фолликулярных конусовидных папул, размером от 0,2 см до 0,5 см в диаметре с роговыми чешуйками на вершине. Наряду с папулами отмечаются инфильтрированные бляшки ярко-красного цвета, размером от 5-7 см до более крупных очагов, захватывающие всю поверхность груди, спины и бедер с белесоватыми плотно сидящими чешуйками на поверхности. На коже ладоней и подошв отмечается эритема розово-красного цвета с инфильтрацией. На поверхности пластинчатые белесоватые чешуйки и гиперкератоз. На подошвенной поверхности стоп имеются глубокие трещины.

Результаты лабораторных исследований. Анализ крови на РПГА, маркеры гепатита С и В отрицательные. Общие анализы крови и мочи без патологии. Биохимический анализ крови: сахар 4,6 ммоль/л, билирубин общий 13,3, билирубин свободный 9,3 мкмоль/л. АСАТ 31, АЛАТ 22 ЕД.

Консультация терапевта: Хронический поверхностный антральный гастрит. Фаза ремиссии. Консультация окулиста: Птерицизм II ст. правого глаза. Птерицизм I ст. левого глаза.

Клинический диагноз: Красный отрубевидный волосяной лишай Девержи.

На фоне проводимого лечения: ацитретин 50 мг в сутки, ПУВА-терапия с аммифурином, физиологический раствор натрия хлорида 200 мл и фуросемид 0,02 в/в, клемастин 0,001 по 1 таб. 2 раза в день. Наружное: Кольд-крем с витамином А + Акридерм СК отмечен выраженный регресс процесса.

При дифференциальном диагнозе красного отрубевидного волосяного лишая Девержи от псориаза, необходимо учитывать следующие факторы: в анамнезе отсутствие хронически текущего кожного процесса с периодами ремиссии и обострений, характерного для псориаза. Появление первых клинических признаков на лице и волосистой части головы в виде диффузной эритемы с отрубевидным шелушением. Болезнь Девержи отличается отсутствием характерных для псориаза трех феноменов — стеаринового пятна, терминальной пленки и точечного кровотечения и наличием типич-

ных фолликулярных конусовидных папул. Значительно большая резистентность к терапии характерны для болезни Девержи. При отсутствии типичных элементов, для того чтобы установить диагноз, проводят гистологическое исследование.

Данный случай иллюстрирует развитие заболевания

в пожилом возрасте, острое начало с поражением лица и волосистой части головы и быстрое распространение процесса с поражением всего кожного покрова. Комплексное лечение с использованием ре-ПУВА-терапии способствовало регрессу кожных проявлений в течение двух недель.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкарян А.А., Курбанова А.А., Акимов В.Г., Арифов С.С. Красный волосистой лишаи Девержи. // Вестник дерматологии и венерологии. — 1990. — №6. — С. 20-24.
2. Кряжева С.С., Галустян М.А. Случай красного отрубевидного лишая, имитирующего псориаз, у больной сахарным диабетом. // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2010. — №5. — С. 30-32.
3. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Лугинцов Н.И. К клинике болезни Девержи. // Клиническая дерматология и венерология. — 2005. — №2. — С. 29-32.
4. Суворова К.Н., Ку克林 В.Т., Рукавишников В.М. Детская дерматовенерология. — Казань: Татполиграф, 1996. — 441 с.
5. Dicken Ch.H. Isotretinoin treatment of pityriasis rubra pilaris. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 1987. — Vol. 16 (2). — P. 297-301.
6. Griffiths W.A. Pityriasis Rubra Pilaris — a historical approach. // Clinical and Experimental Dermatology. — 1976. — Vol. 1 (1). — P. 37-50.
7. Griffiths W.A. Pityriasis rubra pilaris: the problem of its classification. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 1998. — Vol. 26 (1). — P. 140-142.
8. Van Voorst Vader P.C., Van Oostveen F., Houthoff H.J., Marrink J. Pityriasis rubra pilaris, vitamin A and retinol-binding protein: a case study. // Acta Dermato-venereologica. — 1984. — Vol. 64 (5). — P. 430-432.

Информация об авторах: 664025, Иркутск, ул. Российская, 16, Клиника кожных болезней ИГМУ, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, тел. 8 (3952) 243126, 242313, e-mail: divanand@mail.ru, Якубович Андрей Игоревич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Чащин Александр Юрьевич — ассистент кафедры, к.м.н.; Бобкова Елена Николаевна — ординатор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС.

© КАЗАКОВА Р.В., РОЖАНСКИЙ А.А., ПОШКАЙТЕ И.А., СЕРГЕЕВА Л.В. — 2013
УДК: 616.36-002-022.6-08

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ ИНТРОНОМ-АЛЬФА БОЛЬНОЙ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОГО С ГЕНЕЗА (ДАННЫЕ ТРИНАДЦАТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Рита Владимировна Казакова¹, Андрей Александрович Рожанский²,
Ирина Антоносовна Пошкайте², Людмила Владимировна Сергеева²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра протопедтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин, ²Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

Резюме. Представлено 13-летнее клиническое наблюдение положительного вирусологического ответа на лечение стандартным интерфероном-альфа больной с циррозом печени вирусного С-генеза.

Ключевые слова: цирроз печени, противовирусная терапия, стойкий вирусологический ответ.

POSITIVE VIROLOGIC RESPONSE TO TREATMENT INTRON-ALPHA PATIENTS WITH CIRRHOSIS VIRAL HEPATITIS C GENESIS (DATA THIRTEEN-YEAR FOLLOW-UP)

Rita Kazakova¹, Andrey Rozhanskiy², Irina Poshkayte², Lyudmila Sergeeva²
(¹Irkutsky State Medical University, ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Russia)

Summary. Presented by the 13-year clinical follow-up of positive virologic response to treatment with standard interferon-alpha cirrhotic patients viral hepatitis C genesis.

Key words: liver cirrhosis, antiviral therapy, SVR.

Инфицирование вирусами гепатита В и С является одной из наиболее частых причин возникновения хронического гепатита, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы.

ЦП, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП — финальная стадия хронических заболеваний печени.

Декомпенсированный ЦП в большинстве развитых стран служит основным показанием для трансплантации печени. В мире более 500 млн человек инфицированы вирусом гепатита С, высока инфицированность и на территории Прибайкалья [4], ЦП входит в число 6-ти основных причин смерти в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения [5].

Сложность ранней диагностики ЦП в большей степени обусловлена разнообразием его первых клинических проявлений. К числу наиболее частых клинических проявлений относятся такие общие симптомы, как слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах. Часто отмечаются метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудание, астенизация. При осмотре выявляется увеличение печени с уплотнением и деформацией ее поверхности, край печени заострен. В начальной стадии отмечается равномерное умеренное увеличение обеих долей печени, в последующем часто преобладает увеличение левой доли. Портальная гипертензия проявляется умеренной спленомегалией.

Период развернутой клинической картины многообразен по своей симптоматике и отражает вовлечение

в патологический процесс почти всех систем организма. Основные, характерные симптомы связаны с наличием печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Усиливается слабость и утомляемость, работоспособность снижается, появляется нарушение сна и раздражительность. Особенно часто отмечается чувство тяжести или боль в животе (преимущественно в правом подреберье), импотенция, зуд кожи, нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастия у мужчин. Наиболее частым объективным симптомом выступает гепатомегалия (70%). Печень имеет уплотненную консистенцию, заостренный край, мало- или безболезненная. У 30% больных пальпируется узловая поверхность органа. В терминальной стадии болезни в 25% случаев отмечается уменьшение размеров печени, спленомегалия у 70% больных. К числу относительно поздних симптомов ЦП, характеризующих выраженную печеночно-клеточную недостаточность и портальную гипертензию, относятся желтуха, асцит, периферические отеки (прежде всего, отеки ног), внешние венозные коллатерали. Гепатолиенальный синдром часто сопровождается гиперспленизмом. Наиболее тяжелые осложнения цирроза печени: печеночная кома, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (реже — желудка, кишечника), тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, формирование рака печени. Нередко наблюдаются инфекционные осложнения — пневмонии, «спонтанный» перитонит при асците, сепсис. Осложнения являются частой причиной летальности больных [1,2].

Прогноз при ЦП трудно предсказуем и определяется многими факторами: причиной болезни, тяжестью течения, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, эффективностью проводимой терапии. У больных, продолжающих употреблять алкоголь (даже в небольших количествах), прогноз всегда неблагоприятный. Продолжительность жизни при ЦП зависит от степени тяжести заболевания. При декомпенсированном ЦП (при наличии осложнений) через 3 года остаются в живых 11-40% больных. У больных, перенесших спонтанный бактериальный перитонит, риск повторного возникновения этого осложнения в течение 6 месяцев составляет 43%; в течение 1 года — 69%; в течение 2 лет — 74%. При наличии асцита продолжительность жизни составляет 3-5 лет. Варикозное расширение вен пищевода, желудка и кишечника обнаруживаются у 90% пациентов с ЦП. В 30% случаев они осложняются кровотечениями. Смертность после первого эпизода кровотечения составляет 30-50%. У 70% пациентов, переживших один эпизод кровотечения из варикозных вен пищевода, кровотечения возникают повторно. Поэтому в современной стратегии лечения хронического гепатита С лежит комбинированная терапия: назначение препаратов пегилированных интерферонов и рибавирином. Известно, что пациенты с 1-м и 4-м генотипами труднее всего поддаются лечению. В последние годы были выполнены исследования, которые позволили индивидуализировать стандартную противовирусную терапию в зависимости от генотипа вируса и динамики вирусной нагрузки в процессе лечения, что приводит к укорочению курса терапии у ряда больных без потери эффективности лечения. Для обеспечения элиминации вируса необходимо поддерживать состояние авиремии (ПЦР РНК HCV в крови) на фоне противовирусной терапии определенное время, в течение которого HCV не удается инфицировать новые гепатоциты, что в конечном итоге приводит к его элиминации.

Позвольте привести Вам пример тринадцатилетнего наблюдения за больной с циррозом печени, ассоциированного вирусом гепатита С, у которой сформировался стойким вирусологический ответ на лечение стандартным интерфероном [1], ранее продемонстрированный нами сразу после проведенной терапии.

Больная Г., 1968 года рождения, в 1976 г. перенесла вирусный гепатит, однако возможностей для уточне-

ния его этиологии в тот момент не было. В мае 1999 г. отметила отеки нижних конечностей (до колен), отеки лица в утренние часы. К врачам не обращалась, самостоятельно принимала мочегонные травы. На этом фоне стала нарастать общая слабость, из-за этого в декабре того же года с трудом поднималась до 2 этажа, начал увеличиваться живот, появилось уменьшение диуреза. В феврале 2000 г. живот стал «как у беременной». Была госпитализирована и после обследования впервые выставлен диагноз ЦП. В дальнейшем при лабораторном исследовании выявлены маркеры HCV. Проведено лечение диуретиками и эссенциальными фосфолипидами. Удалось ликвидировать асцит, периферические отеки, но через 3 месяца после стационарного лечения вновь стала нарастать слабость, появилась одышка при физической нагрузке, в связи с чем, больная поступила в гастроэнтерологическое отделение Клинической больницы №1 г. Иркутска. При обследовании у неё выявлены гепатоспленомегалия, портальная гипертензия (диаметр v. portae 23 мм), варикозное расширение вен пищевода I степени, гипорегенераторная анемия лёгкой степени (Hb 103 г/л), тромбоцитопения (Tr 102x10⁹/л), умеренная трансаминаземия (преимущественно за счёт АлТ). На фоне терапии удалось ликвидировать анемию, хотя сохранялась тромбоцитопения и увеличение уровня трансаминаз. Учитывая молодой возраст, недавнюю диагностику ЦП больной при выписке была рекомендовано экстравазальное портокавальное шунтирование.

Для консультации о возможности проведения хирургической коррекции больная в декабре 2000 г. была направлена в специализированный центр в Санкт-Петербурге, где диагноз был подтверждён. Больной выполнена лапароскопия и биопсия печени (протокол №6020) и выявлена картина мелкоузлового ЦП на фоне активного гепатита. В операции портокавального шунтирования было отказано, проведено лигирование варикозно-расширенных вен пищевода. Рекомендован приём вирусета и бикалита по 1 мл 3 раза в неделю в мышцу. Получала это лечение в течение 3 месяцев без какого-либо эффекта, в это время вновь стала нарастать слабость, периферические отеки и асцит, анемия, возрос уровень трансаминаз, впервые снизилось содержание альбуминов и общего белка плазмы. С такой клинической картиной больная вновь госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Клинической больницы №1 г. Иркутска. Повторно проведено исследование маркеров HCV, при ПЦР была обнаружена РНК вируса, в то время типирование вируса HCV и вирусная нагрузка лабораторных городов не определялись. Учитывая негативную клинику-лабораторную динамику и соответствие критериям Парижского консенсуса (1999) было принято решение о начале интерферонотерапии Интроном-А и избрана стратегия применения более высоких доз интерферона (по 3 млн. МЕ ежедневно в течение двух месяцев, а затем через день). На этом фоне у пациентки возник гриппоподобный синдром, выпадение волос, который первоначально вызвал негативное отношение больной к проводимому лечению, через 4 месяца развилась тяжёлая депрессия. Только силой убеждения врачей и терпения близких родственников удалось убедить пациентку в необходимости продолжить введение интерферонов. Терапия продолжалась на протяжении 6 месяцев. За этот период существенно улучшилось общее самочувствие, больная стала бодрой и жизнерадостной, значительно уменьшился асцит (в положении стоя в малом тазу минимальное количество жидкости), размеры печени стали нормальными (косой вертикальный размер правой доли 12,5 см), стабильно сохранялась спленомегалия площадью 115 см², существенно уменьшился диаметр v. portae (14 мм), исчезла анемия, нормализовался уровень трансаминаз, общего белка плазмы крови. При повторном исследовании в конце 2003 г. клинику-лабораторные показатели стабильные и соответствуют вышеприведённым, HCV- РНК вируса не обнаружено.

Пациентку повторно вызвали на осмотр в 2004 году. Жалоб не предъявляла. Чувствовала себя хорошо. При объективном осмотре: вид цветущей, здоровой женщины, волосы густые, тёмные, кожные покровы чистые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Печень не пальпируется. Селезенка пальпируется лежа на боку, плотная, безболезненная. выполнено УЗИ брюшной полости. Печень 14,8 см, *v. portae* — 18 мм, *v. lienalis* — 10 мм, площадь селезенки 95 см², желчный пузырь обычных размеров, чистый. На ФГДС поверхностный гастродуоденит. При лабораторном обследовании щелочная фосфатаза, трансаминазы, протеинограмма, ГГТП, холестерин, билирубин в пределах нормы, в ОАК явлений панцитопении нет. Больной рекомендована урсодеооксиголевая кислота по 250 мг вечером постоянно. Больная после терапии интерфероном вернулась к прежней работе.

Больная в 2005, 2006, 2009 проходила стационарное обследование с диагнозом: Цирроз печени, ассоциированный с вирусом С, (НСV отрицательный), стойкий вирусологический ответ на интерферонотерапию, компенсированный (класс А по Чайлд-Пью), портальная гипертензия: спленомегалия. Все это время больная отмечала появление слабости после физических нагрузок. При осмотре печеночные знаки отсутствуют, печень не увеличена и при пальпации безболезненна, уплотнена, край закруглен и не ровный. Лежа на правом боку пальпируется увеличенная селезенка, при пальпации безболезненна. При УЗИ брюшной полости увеличения размеров печени нет, диффузно неоднородна. Площадь селезенки 105 см², *v. portae* — 13 мм, *v. lienalis* — 13 мм. С 2006 года выявлена ЖКБ (камень желчного пузыря до 1 см в диаметре). На ФГДС варикозно-расширенные вены пищевода 2 ст. При лабораторном обследовании щелочная фосфатаза, трансаминазы, протеинограмма, ГГТП, холестерин, билирубин в пределах нормы. ПТИ

до 62%, в анализе крови патологии не выявлено. РНК гепатита С не обнаружена, (количественное определение). Больная принимала Урсосан в дозе 500 мг в день, соблюдала диету №5. В 2012 году с приступообразными болями в правом подреберье пациентка доставлена в Клиническую больницу №1 г. Иркутска, при обследовании был выставлен диагноз: ЖКБ, фаза обострения, хронический калькулезный холецистит, болевая-торпидная форма, камень желчного пузыря до 19 мм. Сопутствующий диагноз: цирроз печени, в исходе вирусного гепатита С, компенсация, стойкий вирусологический ответ с 2004 года, стадия регрессии (вирус С не обнаружен), портальная гипертензия: гиперспленизм. На УЗИ: печень не увеличена, площадь селезенки 110 см², ЖКБ, перихолецистит, камень в просвете желчного пузыря 19 мм. На ФГДС поверхностный гастродуоденит. В анализе крови панцитопения: *Er* — $3,9 \times 10^{12}/л$, *Tr* — $108 \times 10^9/л$, *L* — $2,2 \times 10^9/л$, *Hb* — 98 г/л, холестерин — 2,9 ммоль/л, щелочная фосфатаза, билирубин, трансаминазы в пределах нормы. Больной назначен мебеверин по 200 мг 2 раза в день, цефатоксим 2,0 2 раза в день, урсодеооксиголевая кислота 1000 мг в день. Холецистэктомия не выполнена из-за тромбоцитопении. Выписана с положительной динамикой. Рекомендована холецистэктомия в плановом порядке после нормализации тромбоцитов. Больная принимает урсодеооксиголевая кислота 1000 мг в день. Больная обследована в отделении портальной гипертензии Иркутской ОКБ в хирургическом лечении было отказано. Рекомендовано консервативная терапия у гастроэнтерологов.

Данный пример показывает положительную динамику противовирусной терапии с длительным стойким вирусологическим ответом. Противовирусная терапия позволила не только продлить жизнь, но и повысить качество жизни, восстановить работоспособность, вернуться к трудовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калягин А.Н., Рожанский А.А. Осложнения циррозов печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Т. 13. №5. Прил. №21. — С. 87.
2. Калягин А.Н., Рожанский А.А. Осложнения циррозов печени и прогноз при них. // Актуальные вопросы интенсивной терапии. — 2003. — №2(13). — С. 52-54.
3. Калягин А.Н., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Наблюдение эффективного лечения интроном А цирроза печени, ассоциированного с вирусом гепатита С. // 4-я Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические

проблемы заболеваний органов пищеварения» 7-9 апреля 2004 г. Абакан. / Под ред. В.В. Цуканова. — Абакан, 2004. — С. 118-122.

4. Малов С.И., Малов И.В., Дагвадорж Я. и др. Эпидемиология хронической НСV-инфекции в Прибайкалье и Монголии. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 112. № 5. — С. 107-110.
5. Юцук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных с вирусными гепатитами В и С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2010. — №6. — С. 5-60.

Информация об авторах: Казакова Рита Владимировна — ассистент кафедры, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра пропедевтики внутренних болезней ИГМУ, тел. (3952) 229933, e-mail: kazakovarv@yandex.ru; Рожанский Андрей Александрович — заведующий отделением; Пошкайте Ирина Антоновна — врач-гастроэнтеролог; Сергеева Людмила Владимировна — врач-гастроэнтеролог.

© БАКЛАНОВА О.В., БАТОРОВЕВ Ю.К., КИСЛИЦЫНА Л.Ю., КОВАЛЕВ Е.В., ЗАЙГАНОВА Е.А., ПОПОВ И.П., МАНЬКОВА Т.Л., ТАРАНЕНКО А.В. — 2013
УДК: 616.65-002-006.55-085

СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ОПУХОЛИ — МЕТАНЕФРОГЕННОЙ АДЕНОМЫ

Ольга Валерьевна Бакланова^{1,2}, Юрий Климентьевич Батороев^{1,3}, Лада Юрьевна Кислицына¹, Егор Валерьевич Ковалёв¹, Елена Андреевна Загайнова¹, Иван Петрович Попов¹, Татьяна Леонидовна Манькова, Андрей Валентинович Тараненко¹

(¹Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач — д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Статья посвящена описанию клинического случая интраоперационной морфологической диагностики редкой эпителиальной доброкачественной опухоли почки, которая клинически напоминала рак.

Ключевые слова: метанефрогенная аденома, резекция почки, срочное патоморфологическое исследование.

RARE KIDNEY TUMOR — METANEPHRIC ADENOMA (CASE REPORT)

O.V. Baklanova^{1,2}, Y.K. Batoroev^{1,3}, L.Y. Kislitsyna¹, E.V. Kovalev¹, E.A. Zagainova¹, I.P. Popov¹, T.L. Mankova¹, A.V. Taranenko¹
 (¹Irkutsk Regional Oncology Center; ²Irkutsk State Medical University,
³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. The article describes a clinical case of intraoperative diagnosis of a rare morphologic epithelial benign kidney tumor, which clinically resembled carcinoma.

Key words: metanefrogennaya adenoma, partial nephrectomy, urgent pathomorphological study.

В группу дизонтогенетических нефрогенных опухолей почек входят метанефрогенная аденома, аденофиброма и нефрогенная стромальная опухоль.

Метанефрогенная аденома — довольно редкая эпителиальная доброкачественная опухоль почки из мелких мезенхимных клеток, напоминающих эмбриональные [2, 6]. Частота встречаемости от 7 до 22% от всех доброкачественных опухолей почки [3, 5]. Опухоль встречается в любом возрасте, чаще в пятой и шестой декаде. В этом возрасте преобладают женщины (в 2 раза чаще), в возрасте от 5 месяцев до 35 лет преобладают мужчины (в 2 раза чаще) [6]. В 50% случаев опухоль представляет собой случайную находку во время УЗИ, КТ-исследования, при отсутствии клинических проявлений. В половине случаев может быть макрогематурия, полицитемия, боль в животе или боку. В литературе описано несколько случаев опухоли Вильямса и рака, ассоциированные с нефрогенной аденомой. [4] Обычно размеры опухоли 3-6 см, она как правило неинкапсулирована. На разрезе имеют цвет от серого до желтого. Возможны участки геммorrhагий и некрозов, в 20% находят кальцификаты, в 10% — мелкие кисты.

При микроскопическом исследовании в 50% случаев находят папиллярные структуры, напоминающие незрелые клубочки. Иногда присутствуют псаммомные тельца. Микроскопически построена из четко очерченных узелков эмбрионального эпителия с тубулярной, тубулопапиллярной и папиллярной дифференцировкой. Опухолевые клетки иногда напоминают бластемные: клетки со скудной цитоплазмой, округлым гиперхромным ядром. Клеточный атипизм и митозы отсутствуют. В 10% опухолей возможно наличие гиалинизированной стромы и участков костной метаплазии.

В литературе описаны случаи агрессивного течения и метастазирования. Крупнейшее клинико-патологическое исследование данных опухолей проведено в Институте патологии вооруженных Сил США С. J. Davis и соавт. [1]), ими изучены опухоли у 50 пациентов.

Девушка 17 лет была госпитализирована в отделение урологии в плановом порядке, опухоль почки была обнаружена случайно, во время УЗИ. Клинических проявлений опухоли не имела. В ходе дообследования (по данным КТ почек) установлено, что опухоль правой почки около 3 см в диаметре располагалась в среднем сегменте по передней поверхности. Через 1 неделю после госпитализации пациентка с предварительным диагнозом: рак правой почки, T1N0M0, I стадия была взята на операцию. Интраоперационно об-

наружена опухоль по передней поверхности правой почки в среднем сегменте, возвышаясь на 1 см, патологических сосудов не выявлялось; опухоль имела четкие границы, цвет не отличался от цвета почечной паренхимы. Выполнено интраоперационное УЗИ — опухоль одиночная, других образований в почке не выявлено. Для уточнения характера опухоли и определения объема операции выполнена тонкоигольная аспирационная пункция опухоли, получена геморрагическая капля, из которой сделаны мазки на предметные стекла. Мазки направлены в цитологическую лабораторию для экспресс-исследования. При цитологическом исследовании обнаружены многочисленные отчетливые фолликулярные, ацинарные, тубулярные структуры из довольно мелких мезенхимных округло-овальных опухолевых клеток, практически без цитоплазмы или с очень узким ободком цитоплазмы, обращает внимание наличие гиалинового межклеточного матрикса, в том числе в виде глобул, стромальных клеток. Присутствуют единичные псаммомные тельца. Цитологическая картина дизонтогенетической опухоли, вероятно, метанефрической аденомы. Учитывая доброкачественный характер опухоли, принято решение выполнить резекцию, что и было успешно сделано.

Операция завершена. Гистологическое исследование операционного материала: фрагмент правой почки размером 4,5x3,5x2 см, капсула гладкая, на разрезе опухолевый узел 3x2,3 см однородный, с четкими границами. Высота почечной паренхимы по нижнему краю резекции высотой 0,1-0,2 см.

При гистологическом исследовании обнаружена гиперцеллюлярная опухоль из мелких довольно мезенхимных клеток с гиперхромными овальными ядрами, с формированием тубулярных, папиллярных структур, примитивных клубочковоподобных структур, наличием псаммомных телец, псевдокапсула опухоли отсутствует — метанефрическая аденома. Удаление проведено в пределах здоровых тканей.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 8 сутки. По данным УЗИ после операции — опухолевидных образований в почках не выявлено.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной эффективности срочного интраоперационного цитологического исследования опухолевых и опухолевидных образований почек, а так же необходимости совместной слаженной работы онкоурологов и цитологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis C.J. Jr., Barton J.H., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. // Am J Surg Pathol. — 1995. — Vol. 19. — P. 1101-1114
2. Gatalica Z., Grujic S., Kovatich A., Petersen R.O. Metanephric adenoma: histology, immunophenotype, cytogenetics, ultrastructure. // Mod Pathol. — 1996. — Vol. 9(3). — P. 329-333.
3. Kuroda N., Tol M., Hiroi M., Enzan H. Review of metanephric adenoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. // Histol Histopathol. — 2003. — Vol. 18(1). — P. 253-257.
4. Muir T.E., Chevillet J.C., Lager D.J. Metanephric Adenoma, Nephrogenic Rests, and Wilms' Tumor: A Histologic and Immunophenotypic Comparison. // Am J Surg Pathol. — 2001. — Vol. 25. — P. 1290-1296.
5. Paryani J.P., Kayani N., Rafique M.Z., et al. Metanephric adenoma: a rare benign renal tumour. // JPM. — 2005. — №11. — P. 511-512.
6. Renshaw A.A., Freyer D.R., Hammers Y.A. Metastatic metanephric adenoma in a child. // Am J Surg Pathol. — 2000. — Vol. 24(4). — P. 570-574.

Информация об авторах: Бакланова Ольга Валерьевна — к.м.н., заведующая отделением, ассистент кафедры, e-mail: urolog.irk@gmail.com; Ковалев Егор Валерьевич — врач-онкоуролог; Загайнова Елена Андреевна — врач-уролог; Попов Иван Петрович — врач-онкоуролог; Юрий Климентьевич Батороев — д.м.н., ассистент кафедры, e-mail: yuri@batoroev.ru; Кислицына Лада Юрьевна — заведующая лабораторией, e-mail: kai95@mail.ru; Манькова Татьяна Леонидовна — заведующая отделением, e-mail: tmankowa@mail.ru; Тараненко Андрей Валентинович — врач-патологоанатом.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ИНКУБАТОРАХ ИЗ ПОРИСТОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА (ТН-1П)

Олег Викторович Кокорев¹, Валентина Николаевна Ходоренко¹, Сергей Геннадьевич Анিকেев¹,
Георгий Цыренович Дамбаев², Виктор Эдуардович Гюнтер¹

(¹Томский государственный университет, Томск, ректор — д.ф.-м.н., проф. Г.В.Майер, НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, директор — д.т.н., проф. В.Э.Гюнтер; ²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — акад. РАМН, д.м.н., проф. В.В.Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Г.Ц. Дамбаев)

Резюме. Изучено развитие стандартной популяции клеток — линии фибробластов 3Т3 в пористой структуре инкубатора определенного состава, пористости и распределения пор по размерам. Показано, что объем пористого пространства определяет потенциал деления и функционирования клеток. Проанализирована особенность интеграции клеток фибробластов в пористых инкубаторах из никелида титана разного объема. Установлена взаимосвязь заселения клетками и роста тканей в пористых образцах из никелида титана в зависимости от глубины проникновения.

Ключевые слова: пористо-проницаемый инкубатор, никелид титана, тканевая биоинженерия.

CELLS INTEGRATION FEATURES IN INCUBATORS FROM POROUS TINI-BASED ALLOY (ТН-1П)

O.V. Kokorev¹, V.N. Khodorenko¹, S.G. Anikeev¹, G.Ts. Dambaev², V.E. Gunther¹.
(¹Tomsk State University; ²Siberian state Medical University, Tomsk, Russia)

Summary. Developing of standard population of cells — line fibroblasts 3T3 in porous structure of incubator having fixed composition, porousness and pore size distribution has been studied. The volume of scaffold space was shown to determine the potential cell division and its function. The characteristic integration of fibroblasts in porous incubators from TiNi-based alloy having different volumes was analyzed. The relation of colonization by cells and growth of tissues in porous samples from titanium nickel depending on depth of penetration is determined.

Key words: scaffold, titanium-nickel, porous incubator, tissue engineering.

Наиболее перспективными биоинженерными конструкциями для биоинженерии являются объемные трехмерные пористые инкубаторы. Они должны иметь определенную поверхность, обеспечивать начальную адгезию необходимого количества клеток, большое поровое пространство, адекватный размер пор и необходимое распределение пор по размерам для стимуляции пролиферации клеток и повышения их жизнеспособности. Что особенно важно, необходима взаимосвязанная, открытая (проницаемая) поровая система для обеспечения питания и вывода метаболитов. Физико-механические свойства конструкции инкубатора должны иметь сходные с реальной биологической тканью свойства, предполагающей к замещению [5,8,9]. Среди большого числа наиболее изученных биоматериалов требуемым параметрам удовлетворяют пористые сплавы на основе никелида титана, полученные методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) [1,2].

Пористые материалы с проницаемыми порами обеспечивают необходимое пространство для врастания кровеносных сосудов, позволяя тканям образовываться и расти в порах имплантатов. Пористо-проницаемая структура материала особенно необходима на начальных этапах образования тканей для диффузии питательных веществ и вывода метаболитов. Однако конкретная пористость, размер пор, их взаимосвязанность и необходимый объем инкубаторов (скаффолдов) для развития тканей являются индивидуальными, зависящими, к тому же, и от типа клеток [6,7,10]. Выбор определенной комбинации малых и больших пор, т.е. определенного распределения пор по размерам, является необходимым условием для оптимизации роста клеток, их пролиферации и врастания сосудов [9,11].

Создание крупных участков биотканей посредством тканевого инженеринга требует соответствующей техники васкуляризации имплантата, для этого в пористой матрице необходимы связанные каналы для врастания сосудов. Соответственно, проблема доставки питательных веществ и вывода метаболитов для объемных тканеинженерных конструкций является важной задачей. В связи с этим целью работы явилось определение оптимального объема пористого инкубатора, необхо-

димо для наилучшего развития клеток линии 3Т3.

Для исследования данных показателей в пористых матрицах из никелида титана (ТН-1П) проведено сравнение заселения различных по объему инкубаторов клетками — фибробластами линии 3Т3. Фибробласты 3Т3 обладают свойствами мезенхимальных стволовых клеток (адгезия, быстрый рост в культуре), но единообразие и чистота линии могут обеспечить больше воспроизводимых и достоверных результатов по сравнению с мультипотентными мезенхимальными клетками.

Материалы и методы*Пористо-проницаемые инкубаторы.*

Использовали пористо-проницаемые инкубаторы из никелида титана (ТН-1П), разработанные в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) [1,3,4].

Пористые инкубаторы размерами 0,4×10×10мм и 1×10×10мм, с проницаемой пористостью 60-70% получены методом СВС. Для исследования глубины проникновения фибробластов использовали плоские пористые диски размером 15×15мм с аналогичными параметрами пористости. Образцы стерилизовали в сухожарочном шкафу при 180 °С в течение 30 мин. Перед испытанием инкубаторы охлаждали и помещали в полную культуральную среду.

Культивирование клеток линии 3Т3.

Клетки 3Т3-фибробласты культивировались в культуральных флаконах «Nunc» в полной культуральной среде. Клетки в суспензии 50×10³ клеток/мл засевали на образцы и содержали их при 37°С, в условиях 100% влажности, с 5% СО₂, в течение 9 суток.

Сканирующая электронная микроскопия.

Тонкие секции образцов были зафиксированы в течение 1 часа в 2,5% глутаральдегиде (SIGMA), затем промыты 3 раза в PBS (15 мин. каждый). Далее фиксировали 1 час в 1% тетраоксиде осмия (SIGMA), промыли 3 раза в PBS и затем дегидратировали, пропуская через ряд растворов этанола (30%, 50%, 70%, 90%, 100%) по 15 минут в каждом. Фиксированные и дегидратированные образцы были высушены, каждый образец ин-

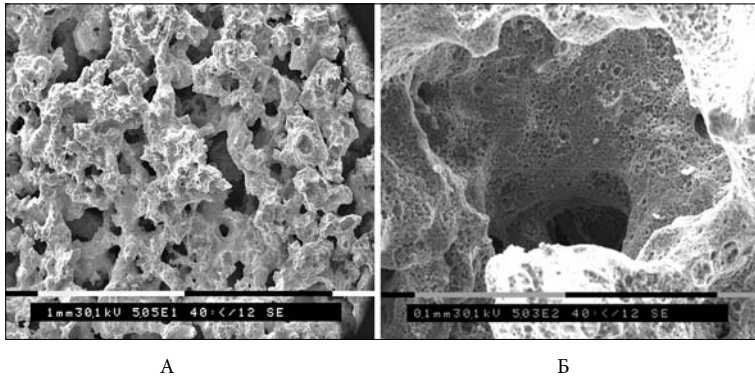


Рис. 1. Структура пористого проницаемого инкубатора из никелида титана
А — макроструктура; Б — микроструктура стенок пор

кубатора был исследован на растровом сканирующем электронном микроскопе Quanta 200 3D.

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета статистических компьютерных программ «Statistica-6». По данным проверки критерием Колмогорова-Смирнова закон распределения числовых показателей отличался от нормального, поэтому различия изучаемых признаков проверяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни (попарные сравнения независимых совокупностей показателей). За статистически значимое принималось значение $p < 0,05$.

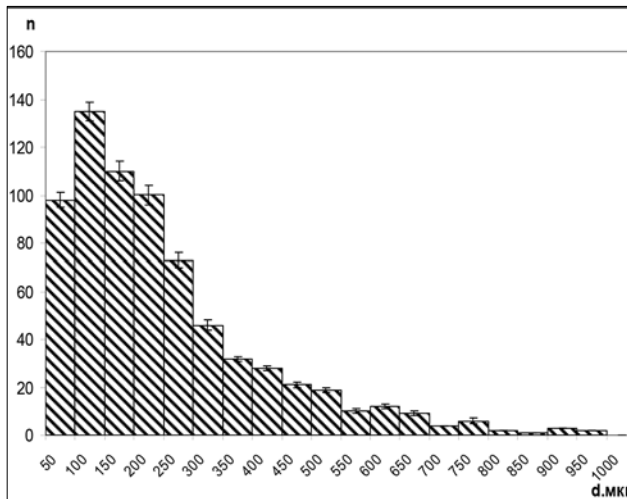


Рис. 2. Гистограмма распределения пор по размерам для образцов (n=15) со средними размерами пор 150 мкм.

Результаты и обсуждение

Структура клеточного инкубатора из пористо-проницаемого никелида титана представляет собой трехмерное поровое пространство, морфологическое строение которого типично для высокопористых материалов, полученных с участием жидкой фазы. Пористый материал имеет большую удельную поверхность, обусловленную наличием в нем системы открытых и взаимосвязанных пор (рис.1,а). За счет открытых пор (более 90%) и гидрофильной поверхности материал обладает высокой степенью проницаемости. Стенки пор имеют рельефную и шероховато-нанопористую поверхность (рис.1,б).

Пористость исследуемого материала составляла 60-70%, размеры пор в диапазоне $10^{-1} - 10^3$ мкм, распределением пор по размерам представлено на рис.2.

При сравнительных исследованиях тонких (0,4 мм) и утолщенных (1 мм) пористых образцов показано, что рост фибробластов в более тонких пористых образцах в течение всего периода культивирования идет

более активно. Это объясняется изначально увеличением концентрации клеток в малом объеме образца. При этом отмечено, что крупные поры в тонких образцах зарастают медленнее по сравнению с утолщенными образцами. Это говорит о несостоятельности фибробластов в короткий промежуток времени обволакивать большие открытые поры создания в больших открытых порах необходимой концентрации ростовых факторов. По сравнению с утолщенными образцами, где пространство в таких порах замкнуто и ограничено, возникает большая возможность создания локально ростовых факторов необходимой концентрации (рис.3).

На рис. 4а показано развитие тканевой структуры фибробластами на глубине 1 мм от поверхности на 9-е сутки после засева клеточной суспензии на образец. По мере увеличения глубины проникновения в пористую структуру инкубатора отмечали уменьшение как темпов роста фибробластов и межклеточного вещества, так и уменьшение количества клеточной массы. На глубине 2 мм видны завершающие этапы формирования монослоя с незаполненным поровым пространством (рис.4б).

На глубине 3 мм от поверхности образца наблюдали редкие очаги новообразованной ткани (рис.5а), а более 4 мм — лишь отдельные прикрепившиеся клетки (рис. 5б).

Необходимо подчеркнуть, что технически трудной задачей является откорректировать распределение клеток во всем пористом пространстве инкубатора. Распределение оседающих из суспензии клеток будет неравномерным: основная масса клеток под действием сил гравитации будет оседать на верхней поверхности образца и, соответственно, наиболее интенсивный процесс роста ткани будет идти в верхних поверхностных слоях инкубатора, что и показала наша работа. Таким образом, наиболее высокая концентрация клеток находится на глубине до 2 мм от верхней поверхности и соответствующее развитие тканей здесь усилено. Глубже 2 мм от поверхности изначально засеянное количество фибробластов снижается и развитие тканевых структур происходит гораздо медленнее. Следовательно, при спонтанном насыщении пористых инкубаторов из никелида титана клетками размер инкубатора должен быть ограничен 3-мя мм от поверхности.

Таким образом, показано, что объем пористого пространства определяет потенциал деления и функционирования клеток. В более тонких материалах плотность клеток больше и, соответственно, процесс инициализации роста гораздо выше. Однако в тонких образцах крупные поры, имеющие большое открытое пространство, заселяются фибробластами медленнее, чем крупные поры в толстых образцах, имеющих чаще всего замкнутую пространственную конфигурацию. Таким образом, регулируя толщину инкубатора, можно ре-

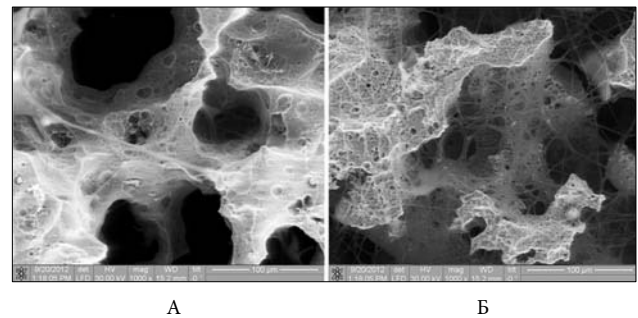
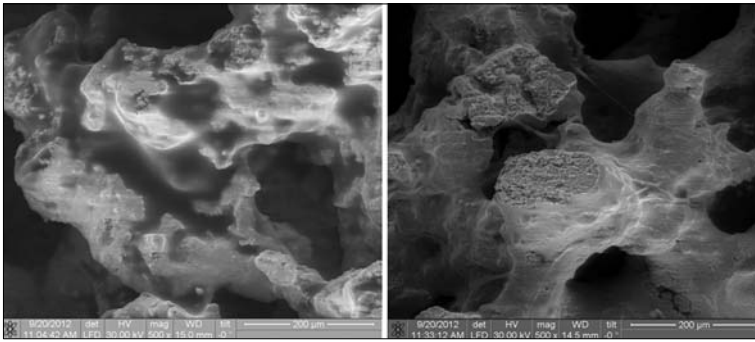


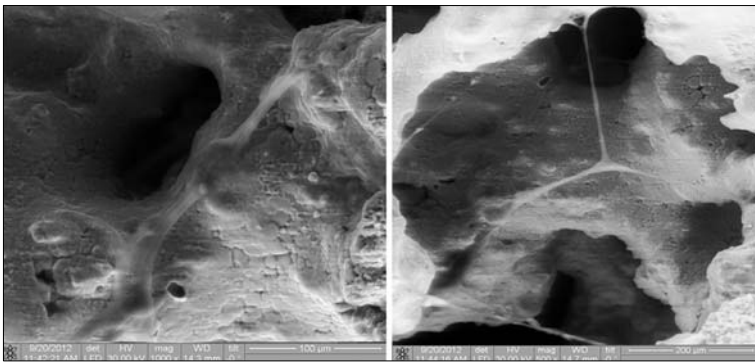
Рис. 3. Рост клеток фибробластов: А — на тонких образцах (0,4мм), Б — на утолщенных образцах (1мм), после 3-х суток культивирования.



А

Б

Рис. 4. Образование тканевой структуры фибробластами: А — на глубине в 1 мм; Б — завершающие этапы формирования монослоя на глубине в 2 мм (9 сутки).



А

Б

Рис. 5. Образование тканевой структуры фибробластами: А — на глубине 3 мм, Б — на глубине 4 мм (9-е сутки).

гулировать механизм пролиферации клеток. Тонкие пористые материалы могут найти применение для экстренной замены дифференцированных тканей, а объемные конструкции могут использоваться в увеличении необходимой недифференцированной клеточной массы, при патологических состояниях, не требующих быстрого восстановления органа или ткани.

Установлено, что образование ткани идет в поверхностных слоях инкубатора гораздо быстрее и интервал нестимулированного клеточного заселения составляет около 3-х мм от поверхности для данного материала.

Информация об авторах: Кокорев Олег Викторович — научный сотрудник, к.м.н.,

634034, г.Томск, ул. 19-Гв.дивизии, 17, тел. (3822) 413815, факс. (3822) 413442, e-mail: kokorevov@yandex.ru; Ходоренко Валентина Николаевна — старший научный сотрудник, к.ф.-м.н.; Анисеев Сергей Геннадьевич — аспирант; Дамбаев Георгий Цыренович — член-корреспондент РАМН и РАТН, доктор медицинских наук, профессор кафедры; Гюнтер Виктор Эдуардович — директор, д.т.н., профессор.

Использование конструкций инкубаторов, имеющих большие размеры, терапевтически неэффективно, так как это приведет или к более долгому заселению имплантированными клетками поровых пространств инкубатора, или даст возможность заселять эти поры ненужными клетками организма-хозяина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.Л. и др. Медицинские материалы с памятью формы. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / Под ред. В.Э. Гюнтера. — Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2011. — Т.1. — 534 с.

2. Материалы с памятью формы и новые медицинские технологии / Под ред. В.Э. Гюнтера. — Томск: Изд-во «НПП МИЦ», 2010. — 360 с.

3. Пат. №2191607, РФ. Носитель клеточных культур искусственных внутренних органов / Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Ходоренко В.Н., Загребин Л.В., Хлусов И.А., Ясенчук Ю.Ф. Опубл. в БИ. 2002. №30.

4. Пат. №2200205, РФ. Пористый проникаемый сплав на основе никелида титана / Гюнтер В.Э. Опубл. в БИ. 2003. №7

5. Bettinger C.J., Bruggeman J.P., Misra A., et al. Biocompatibility of biodegradable semiconducting melanin films for nerve tissue engineering // Biomaterials. — 2009. — Vol.30. №17. — P. 3050-3057.

6. Harley A.C., Kim H.-D., Zaman M.H., et al. Micro-architecture of three-dimensional scaffolds influences cell migration behavior via junction interactions // Biophys. J. — 2008. — Vol.95. — P. 4013-4024.

7. Karageorgiou V., Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis // Biomaterials. — 2005. — Vol.26. №27. — P. 5474-5491.

8. Mitravotri S., Lahann J. Physical approaches to biomaterial design // Nature Mater. — 2009. — №8. — P. 15-23.

9. Murphy C. M., Haugh M. G., O'Brien F. J. Understanding the effect of mean pore size on cell activity in collagen-glycosaminoglycan scaffolds // Cell Adhesion & Migration Vol. 4. №3. — 2010. — P. 377-381.

10. O'Brien F.J., Harley B.A., Yannas I.V., et al. The effect of pore size on cell adhesion in collagen-GAG scaffolds // Biomaterials. — 2005. — Vol.26. №4. — P.433-441.

11. Peroglio M., Gremillard C., Gauthier C., et al. Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives // Acta Biomater. — 2010. — Vol.31. №7. — P. 4369-4377.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШАЛАМОВ В.А. — 2013
УДК 614.2 (47)(091)

САНИТАРНОЕ ПРОСВЕЩЕНИЕ СИБИРИ В 1920-1930-Е ГОДЫ

Владимир Александрович Шаламов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра философии и социальных наук, зав. — к. филос. н., доц. А.И. Круликовский)

Резюме. Освещаются основные виды санитарно-просветительной работы в Сибири 1920-1930-х гг., в условиях становления медицинской службы региона. На конкретных примерах показаны методы пропаганды медицинских знаний и правил здорового образа жизни у широкого круга населения, в том числе не владеющего грамотностью, а также рассмотрены слабые места в работе санпросвета, что позволило уточнить его роль в борьбе с эпидемиями межвоенного периода.

Ключевые слова: санитарное просвещение Сибири, история сибирской медицины, пропаганда медицинских знаний.

SANITARY EDUCATION IN SIBERIA DURING 1920-1930 YEARS

V.A. Shalamov

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The paper covers the main forms of sanitary education in Siberia during 1920-1930 years in conditions of regional medical service development. On the concrete examples the author shows the methods of medical knowledge and healthy life style propaganda among ordinary people including illiterate persons. The paper also considers weak points in sanitary education activity, and it helps to define more exactly the role of sanitary education in the epidemic control during the interwar period.

Key words: sanitary education in Siberia, history of Siberian medicine, medical knowledge popularization.

В исследованиях российских и сибирских историков-советологов довольно часто упоминаются изменения, связанные с культурной революцией. В частности приводится информация о работе в области санитарии, личной и общественной гигиены, а работа в области пропаганды здорового образа жизни и научных знаний отмечается вскользь, чему, по-видимому, способствовали события начала 1990-х гг. и отказ от марксистско-ленинской трактовки исторических событий. Между тем пропаганда санитарно-гигиенических знаний населению, значительная часть которого была неграмотным, сыграло существенную роль в вытягивании региона из зоны сплошных эпидемий. Такая работа не должна предаваться забвению и требует специального исследования.

Санитарное просвещение возникло как насущная необходимость после завершения Гражданской войны, когда Сибирь просто захлестнула волна эпидемий, с которыми было трудно справиться. По данным 6 губерний Сибири по сравнению с 1913 г. интенсивность сыпного тифа увеличилась в 3,7 раза, возвратного тифа в 8 раз, малярии в 4,9 раза и по другим показателям положение было не лучше [16]. Опыт первых лет борьбы с эпидемиями подсказывал, что необходимо бороться не только с самими заболеваниями, но и с причинами их появления. Вследствие этого было решено обратить внимание на профилактическую работу, а именно проводить мероприятия санитарного просвещения, задачами которого являются гигиеническое обучение и воспитание населения, а также пропаганда медицинских знаний в целях сохранения здоровья, высокой трудоспособности и увеличения продолжительности жизни. Угрожающие масштабы эпидемий в 1920-е гг. побудили руководство Наркомата здравоохранения на издание «Санитарных бюллетеней», в которых не только давались медицинские рекомендации, освещалась медико-санитарная ситуация в регионах страны, но и велась статистика заболеваемости. Так, обобщая статистические данные Наркомата здравоохранения на 1924 г., современные исследователи приводят статистику по заразным заболеваниям, представленную в таблице.

Таблица
Данные по заразным заболеваниям на 1924 г. (чел.) [14,15]

Заболевания	Енисейская губерния	Иркутская губерния
Корь	2 862	7 188
Скарлатина	941	2 659
Дифтерит	500	540
Тиф сыпной	3 130	879
Тиф возвратный	1 103	109
Тиф брюшной	2 085	846
Оспа натуральная	1 107	856
Дизентерия	11 043	3 878
Сибирская язва	46	12
Трахома	2 647	3 030
Грипп	23 940	26 536
Туберкулез легких	5 413	3 806
Туберкулез прочих органов	1 677	1 103
Малярия	62 087	35 188
Сифилис 1 степени	591	365
Сифилис 2 степени	3 435	1 301
ВСЕГО	119 415	56 635

Что же включало в себя санитарное просвещение? Прежде всего, это создание домов санитарного просвещения (ДСП). Поскольку не было какого-то единого координирующего органа в регионах, то именно ДСП должны были взять на себя всю работу в этой области. В 1926 г. в Сибири было всего 3 таких заведения: в Барнауле, Красноярске и Томске. В перспективе стояло создание домов санпросвета в каждом районе. Однако достичь такого размаха не удалось. В Иркутской области к 1939 г. их было всего 3: в Иркутске, Усть-Орде и Черемхово. ДСП разрабатывал планы санпросвет работы, координировал планы медицинских организаций региона по санитарному просвещению, учитывая и отражая в своей работе важнейшие задачи и мероприятия здравоохранения. Здесь проводились семинары для медработников и организовывались лекции. При ДСП числилось несколько инструкторов, которые распе-

деляли между собой предприятия города и читали там лекции о санитарной работе. Число лекций доходило до 80-100 в месяц. В Красноярске в 1925 г. было прочитано по различным вопросам 241 лекция в клубах, на общих собраниях, делегатских собраниях и в ДСП. При этом число слушателей достигло 22 007 человек [10]. Конечно же, этого было недостаточно, но для первого времени это было значительным достижением.

Вместе с тем, охватывалось санпросвет работой в основном городское население. Сельская местность стала более планомерно обслуживаться мероприятиями санпросвета только после 1927 г. [12,13]. Однако количественные показатели сильно варьировались по районам. Например, по Канскому округу в 1927 г. имеются следующие данные. В Канском районе было прочитано 96 лекций (4771 слушатель), в Тасеевском соответственно — 95 (5359), в то время как в Н.-Ингашевском районе — 5 (20), а в Богучанском — 7 (591). Всего по округу жителям прочитали 688 лекций с охватом 46554 человека [11]. Конечно же, села и деревни расположенные ближе к административным центрам чаще посещались работниками санпросвета. Требовались более радикальные способы решения проблемы.

По этой причине в 1939 г. в Иркутске организовали Театр санитарной культуры при доме санпросвета, в котором работали артисты-профессионалы. Репертуар этого театра включал в основном пьесы медицинского характера, а его деятельность развертывалась преимущественно в районах области, куда вместе с театром выезжали и врачи ДСП, читавшие перед началом представления лекции на медицинские темы, а также распространяли литературу, памятки и листовки [1]. Таким образом, нивелировалось различие в получении информации между городскими и сельскими жителями, но, к сожалению, подобную практику вели не все сибирские регионы.

На местах работу по санпросвету должны были вести участковые врачи и средний медицинский персонал. Они проводили в клубах и школах собрания сельчан, где им читались популярные лекции, показывались фильмы, ставились театральные постановки, инсценировались суды, организовывались вечера вопросов и ответов, проводились беседы по соблюдению гигиены и поддержанию здоровья. Работа по санпросвету для медицинских работников была добровольной и практически не оплачиваемой. Вследствие этого она велась бессистемно и хаотично. Чтобы облегчить работу местных медиков им в помощь направлялись печатные и визуальные пособия. Как правило, пропаганда приурочивалась к периодам наибольшей угрозы заболеваемости населения. Так, в 1937 г. по борьбе с детскими поносами и дизентерией имелось в Красноярском доме санкультуры: лозунгов 29-и названий — 29011 штук; листовок 6-и названий — 4098 штук; выставок больших и малых 5-и названий — 300 штук и т.д. 90% из этого количества планировалось разослать по районам в течение апреля-мая 1938 г. Также предписывалось пропустить по кино-театрам звуковой фильм «Дизентерия» [5]. Вооруженный подобными пособиями медицинский специалист мог привлечь внимание публики.

Кроме этого в помощь местным медицинским работникам, медицинским кружкам и прочим заинтересованным лицам и организациям направляли специальные библиотечки, в которых была небольшая подборка брошюр, книг, листовок, лозунгов, диапозитивов к проекционным фонарям и т.д. Так, в 1938 г. в колхозы Красноярского края для уборочной кампании было подготовлено к отправке 62 библиотечки, в которых было по 25 книг, 4050 брошюр, 648 плакатов, и 7090 листовок и лозунгов. Причем к рассылке материалов приступили уже в январе 1938 г. [6]. Как правило, такие библиотеки были не стационарными, а передвижными, поэтому и называли их не иначе как «передвижки».

Передвижки играли значительную роль не только для населения, но и для самообразования местных ме-

дицинских работников. Чаще всего они формировались на базе библиотек региональных отделов здравоохранения. Например, при санитарно-просветительном отделе Читинского окрздрава в 1927 г. была открыта библиотека для обслуживания медицинских работников с отделами общей, социальной и профессиональной гигиены, литературой по охматмладу, оздоровлению, а также периодическими журналами. В план работы отдела на 1927 г. была включена «популяризация библиотеки среди врачей окрздрава, переправка на периферию полученных из Далькрайздрава передвижек». И хотя к 1943 г. фонд библиотеки насчитывал 4884 экземпляров книг, кроме обслуживания приходящих читателей и выдачи литературы на дом, библиотека рассылала книги (она их получала централизованно из Москвы) по врачебным участкам и имела передвижки в лечебных учреждениях [9].

Конечно же, не миновала эта работа и СМИ. Здесь была возможность привлечения ведущих медицинских кадров. Трудно переоценить роль радио в пропаганде здорового образа жизни. К примеру, в эфире иркутского радио звучали санитарно-просветительские лекции о туберкулезе, чуме, проказе, алкоголизме, трихомонозе, прочитанные талантливыми врачами Х.-Б.Г. Ходосом и Ф.Л. Юдалевичем [18]. Примерно такие же темы затрагивались в местной периодической печати.

Некоторое внимание просвещению населения уделяли и различные специализированные медицинские заведения. В этом плане особо следует отметить вен- и тубдиспансеры, а также малярийные станции. В 1926 г. Омская малярийная станция раздала больным во время обращения 17 500 листовок, а Красноярская — 14 000. Последняя организовала еще и неделю по борьбе с малярией. При обследовании предприятий проводились широкие доклады и лекции по малярии и борьбе с ней. Всего было прочитано до 500 лекций. Томская малярийная станция использовала для этой цели кинофильм крайздрава «Борьба за жизнь», который продемонстрировали организованным группам 8 раз, пропустив 13 500 зрителей. Кроме того, все станции вели работу в школах, где были организованы энтомологические кружки, проводились показательные обследования водоемов, велась антималярийная пропаганда [2]. Увы, но диспансеры и станции не могли охватить значительную массу людей. К тому же подобные занятия отрывали специалистов от их прямых обязанностей, но при общей санитарной неграмотности населения указанные меры были просто необходимы, чтобы люди могли избежать заболеваний в будущем.

Местные медицинские работники зачастую были перегружены работой (радиус некоторых врачебных участков иногда превышал 60 км), вследствие чего редко могли выступать на общих собраниях. Поэтому любое посещение медиков со стороны сопровождалось пропагандой здорового быта. В период коллективизации было особенно много массовых медицинских обследований, к сожалению, охватывавших в основном членов колхозов. Так, в 1929 г. во время «Недели коллективизации» в Ачинском округе здравотдел организовал санитарно-медицинское обследование в 3-х районах, через которое прошло свыше 400 членов колхозов, а в Куйтунском районе Иркутского округа в 1929-1930 г. осмотр колхозников был произведен двумя бригадами врачей из Иркутска, которые, кроме всего прочего, проводили беседы о санитарии [3,8]. В этих случаях наблюдались все те же недостатки, а именно отсутствовала планомерная постоянная работа, периодические же собрания не всегда закрывали все пробелы в знаниях простых людей.

Обычно причиной проведения массовых обследований, кроме политических кампаний, являлась вспышка заболеваний, как это произошло в с. Больше-Жилкино Усольской волости в 1925 г., когда эпидемия брюшного тифа захлестнула село. Только благодаря участию врача и медсестер эпидемиологического отряда в куль-

тпросветработе (чтение лекций, докладов, участия в постановке спектаклей, в стенной газете) удалось убедить население в необходимости прививок. Между тем в том же селе в 1897 г. умерло несколько сот человек из-за того, что крестьяне по невежеству отказывались ставить прививки, и врачи просто вынуждены были уехать ни с чем [7]. Таким образом, благодаря развитию коммуникации и различных видов агитации, удавалось решать некоторые проблемы превентивным образом.

Все перечисленные мероприятия санпросвета носили эпизодический характер, поэтому при каждом случае медицинские работники агитировали среди населения за создание при избирательных или местном совете кружки по ликвидации санитарной неграмотности или хотя бы сантройки, в обязанности которых входило кроме изучения правил гигиены и санитарии наблюдение за санитарным состоянием населенного пункта и его окрестностей. В Сибирском медицинском журнале в 1931 г. была опубликована примерная программа для подобных кружков. Среди предлагавшихся тем есть анатомия и физиология человека, микробы, паразитарные тифы, туберкулез, алкоголизм, сифилис, гонорея, гигиена женщины, общественно-санитарные мероприятия, физкультура, оказание первой помощи и т.д. [17]. В идеале подобная организация могла обращать внимание общественности на антисанитарное состояние населенных мест. На деле же будучи добровольными, очень скоро после создания они числились только на бумаге, и лишь чрезвычайное событие было способно их оживить.

Медицинские работники периодически указывали на необходимость усиления финансирования мероприятий санпросвета. Власть учитывала эти требования и в течение всего периода, начиная с 1926 г., шел непрерывный процесс увеличения ассигнований на санитарное просвещение. По данным Красноярского крайздрава с 1927 по 1933 г. расходы на здравоохранение выросли более чем в 2,5 раза, в то время как расходы на санпросвет увеличились в 12,5 раз. Однако, несмотря на общий количественный рост, доля расходов на санпросвет от общих расходов возросла только в 5 раз [4]. Тем не менее, это значительное достижение советской медицины тех лет. Подобные сведения подтверждают тезис о том, что советская власть видела в санитарно-просветительной работе значительную пользу.

В целом работу санпросвета нельзя назвать отличной, хотя успехи этого времени по снижению заболеваемости населения, зависели, в том числе и от работы санпросвета. Сама идея превентивной борьбы с болезнями, носящими эпидемический характер, в неблагоприятные годы обращает на себя особое внимание, поскольку благодаря тому, что население знакомилось с причинами недугов, и было проинформировано, как себя вести, чтобы предупредить их, удавалось ликвидировать болезни еще в зародыше. Следует обратить внимание на методы внедрения санитарно-гигиенических норм, которые были тесно увязаны с культурным досугом населения и отличались дешевизной и практичностью. Минусом работы следует признать ее несистематичность и хаотичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова В.В. Санитарное просвещение в Иркутской области // К истории развития здравоохранения Иркутской области: Научные труды Иркутского государственного медицинского ин-та. — Иркутск: ИГМИ, 1968. — Вып. 93. — Ч. 1. — С. 72.
2. Баландин А.И. Малярийные станции Сибири на малярийном фронте // Сиб. мед. журн. — 1926. — №3. — С. 47.
3. ГАИО, ф. р-603, оп. 1, д. 7, л. 40.
4. ГАКК, ф. р-1384, оп. 1, д. 1, л. 27.
5. ГАКК, ф. р-1384, оп. 1, д. 20, л. 43.
6. ГАКК, ф. р-1384, оп. 1, д. 20, л. 66.
7. Ильинский А.Г., Скороход В.П., Шадрин В.М. Крестьянский долг. — Усолье-Сибирское: Обл. типография №1, 2010. — С. 19.
8. История коллективизации сельского хозяйства Восточной Сибири (1927-1937). Документы и материалы: сб. / Под ред. А.П. Косых. — Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1989. — С. 110;
9. Краевая научная медицинская библиотека. — Internet: <http://www.zabmedlibrary.ru/Sheets/history.htm>. — Проверено 19.01.2013.
10. О деятельности санитарно-профилактического подотдела Красноярского окрздрава за 1925 г. // Сиб. мед. журн. — 1926. — №4. — С. 66.
11. Отчет Канского окружного исполкома советов рабочих, крестьянских и красноармейских депутатов 3-му окружному съезду советов. — Канск: Издание Канского окрисполкома, 1928. — С. 81-82.
12. Орлова И.В. Деревня 1920-х гг.: инструменты социальной политики // Вузовская наука — региону: Мат-лы VI Всероссийской научно-технической конференции. — Вологда: ВоГТУ, 2008. — Т.1. — С. 464.
13. Орлова И.В. Классовый подход в реализации социальной политики на селе в годы нэпа // Сибирь в изменяющемся мире. История и современность: материалы Всероссийской научно-теоретической конференции. — Иркутск: Изд-во ИГПУ, 2007. — Кн. 2. — С. 70.
14. Орлова И.В. Создание медико-санитарной сети в Восточно-Сибирском регионе в годы НЭПа // Иркутский историко-экономический ежегодник. — Иркутск: изд-во БГУЭП, 2011. — С. 306.
15. Орлова И.В. Социальные проблемы нэпа: пути их решения в Иркутской и Енисейской губерниях. — Иркутск: Издательство ИрГСХА, 2009. — С. 119.
16. Пулькис В. Эпидемическое состояние Сибири и борьба с эпидемиями // Сиб. мед. журн. — 1925. — №1. — С. 9-10.
17. Слуцкий Ф. Примерная программа для кружков по ликвидации санитарной неграмотности // Сиб. мед. журн. — 1931. — №1-2. — С. 179-188.
18. Шестопалова Е.В. Иркутское радио (1920-1930 гг.): метод. указания. — Иркутск: ИГУ, 2007. — С. 20.

Информация об авторе: Шаламов Владимир Александрович — старший преподаватель, кандидат исторических наук, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, тел. (3952) 328283, e-mail: Wladimir13x@yandex.ru.

© ЛЕВЕНТА А.И., УСОВ Л.А. — 2013
УДК 616-092.9

ИСТОРИЧЕСКАЯ РЕТРОСПЕКТИВА И СОВРЕМЕННОСТЬ КАФЕДРЫ ФАРМАКОЛОГИИ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОБРАЗОВАНИЯ)

Алексей Иванович Левента, Лев Акимович Усов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. — к.фарм.н. А.И. Левента)

Резюме. В статье представлены исторические аспекты развития кафедры фармакологии за 90-лет и её современ-

ное состояние. Приведены биографии сотрудников, которые работали в разное время. Кратко охарактеризованы научная, методическая, учебная и воспитательная работа кафедры.

Ключевые слова: кафедра фармакологии, С.Р. Семенов, Н.П. Шавров, Л.А. Усов.

HISTORICAL RETROSPECTION AND THE PRESENT OF THE DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (TO THE 90 — TH ANNIVERSARY FROM ESTABLISHMENT)

A.I. Leventa, L.A. Usov
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper presents the historical aspects of development of the Department of pharmacology for 90 years and its present state. The biographies of employees, who worked at different times are presented. Scientific, methodological, training and educational work of the Department are described.

Key words: Department of pharmacology, Irkutsk State Medical University, V.R. Semenov, N.P. Shavrov, L.A. Usov.

Кафедра фармакологии и фармхимии была организована при медицинском факультете Иркутского государственного университета в 1922 году. Первыми организаторами кафедры были старший преподаватель, позднее профессор, Н.П. Шавров и ассистент С.И. Верховин, погибший от рук лам в 1928 г. во время научной экспедиции по Тибету в целях изучения тибетской и китайской ламаистской медицины [1,8].

Николай Павлович Шавров, будущий основатель и первый заведующий кафедрой фармакологии и фармхимии, родился 2 (14) декабря 1884 г., станция Оловянная в семье священника-миссионера, служившего в Забайкалье. После блестящего окончания Московского университета в 1910 году он поступает в Военно-медицинскую академию в Санкт-Петербурге.

По окончании академии военврач Н.П. Шавров в 1914 году едет на фронт, где служит вначале врачом 17-го уланского полка, затем 17-го гусарского полка, а далее — врачом 1-го гвардейского батальона. Был ранен на поле боя и награжден 6 боевыми орденами. В годы Гражданской войны Н.П. Шавров — врач Барабинского полка в армии адмирала А.В. Колчака. В декабре 1919 г. после пленения работал ординатором в госпитале в г. Новониколаевск (ныне Новосибирск). В рядах 5-й Армии прибыл в Иркутск, где в 1919-1922 гг. работал лаборантом химико-фармацевтической лаборатории 5-й Армии [7].

С открытием медицинского отделения при физико-математическом факультете Иркутского государственного университета — основатель кафедры фармакологии и фармхимии (1922 г.). Верный своему принципу экспериментальной проверки теоретических предложений он много и успешно экспериментирует, читает лекции для студентов. Научная командировка в Москву в 1923 г. позволила ему завершить диссертационную работу на тему «Катализа и протеаза крови при парентеральном введении хлоралгидрата», которую защищает в 1925 г. и получает звание и должность профессора фармакологии ИГОУНа (рис. 1). С момента основания на кафедре изучался химический состав лекарственных трав и фонд лекарственных и технических растений Сибири. Кроме того, изучали лекарственные средства Тибета и Китая, для чего отправлялись экспедиции [7].

Руководство этими экспедициями осуществлял другой сотрудник кафедры фармакологии ИГМУ, ученик профессора Н.П. Шаврова — М.Н. Варлаков (1906-1945) (рис. 2). Михаил Николаевич Варлаков — родился в 1906 г. в селе Воскресенском Челябинского уезда Оренбургской губернии. В 1928 г. он окончил Иркутский государственный университет. Будучи студентом, он проявил интерес к научно-исследовательской работе и был оставлен при кафедре фармакологии. В 1930 году М.Н. Варлаков был назначен врачом на Забайкальскую железную дорогу. Работая врачом, он обратил внимание на средства и методы тибетской медицины, популярные в то время среди местного и коренного населения. Варлаков сумел, насколько это было возможно, ознакомиться с ее историей, принципами и лекарственными средствами. Одним из первых он понял, что отождествление

тибетской медицины с народной медициной или китайской медициной неправомерно, так индотибетская медицина представляет индивидуальную медицинскую систему [1,3]. Желая привлечь внимание к данному вопросу, М.Н. Варлаков в 1931 г. выступил с докладом на заседании Новосибирского медицинского общества. В 1931 г. он был назначен заведовать фармакологической лабораторией в Новосибирском филиале научно-исследовательского химико-фармацевтического института (НИХФИ). За короткий срок М.Н. Варлаковым была проделана огромная работа по различным аспектам тибетской медицины. Он побывал в Агинском, Цугольском, Халун-Норском дацанах, узнал биографии крупнейших бурятских и монгольских представителей тибетской школы врачевания, собрал и систематизировал многочисленные письменные источники. В короткий срок им опубликовано множество научных работ [1,3].

Одновременно Н.П. Шавров в 1933-1935 гг. работал директором Сибирского филиала научно-исследовательского химикофармацевтического института.

В 1933 г. он был арестован в связи с так называемым «белогвардейским заговором», обвинен в принадлежности к офицерской повстанческой организации «Общественный союз», в создании ряда «контрреволюционных ячеек в различных слоях интеллигенции» и 20 августа 1933 г. коллегией ОГПУ осужден по статье 58, ч. 10-11 на десять лет заключения в концентрационных лагерях. С сентября 1933 г. отбывал заключение в Томском лагере в должности врача. В 1934 г. последовало смягчение наказания. Н.П. Шаврову позволили заниматься научно-исследовательской работой в вузах Томска. По договору между Томским политехническим институтом и Управлением Сиблага с 1934 года Н.П. Шавров преподавал в этом институте химию.

Однако, вскоре он был вновь обвинен в заговоре, отбывал наказание в Кемеровской области и по решению тройки УНКВД Новосибирской области от 25 декабря



Рис. 1. Коллектив кафедры фармакологии и фармацевтической химии медицинского факультета ИГУ. 1 ряд (справа налево) С.Р. Семенов, А.И. Нестеров, проф. Н.П. Шавров, П.А. Шершнев. Во втором ряду за Н.П. Шавровым стоит М.Н. Варлаков.

1937 г. приговорен к расстрелу, а 13 января 1938 года приговор был приведен в исполнение. Реабилитирован посмертно в 1957 году [1,7].

Научное наследие Н.П. Шаврова помимо диссертации и 30 статей — три издания пособия «Врачебное выписывание рецептов» — издательство «Медгиз» 1931 г., также им был написан «Учебник фармакологии», который не дождался издания (осталась лишь переписка с «Медгизом»), как и «Дифференциальная диагностика и терапия важнейших острых отравлений».

С 1930 г. кафедрой по совместительству заведовал Н.С. Спасский — ученик старейшего сибирского фармаколога, а позднее академика Н.В. Вершинина.

В 1930-е годы медицинский факультет ИРГОСУНа посвятил научные изыскания эндемиям: уривской болезни, зубу С 1931 по 1933 г. аспирант кафедры фармакологии С.В. Опарин изучал «Фосфорно-кальциевый обмен уривских больных», а аспирант А.А. Тюрина «О прохождении наркотических веществ через плаценту». С.В. Опарин защитил кандидатскую диссертацию в 1939 г., а А.А. Тюрина — в 1941 г.

С 1940 г. введением нового положения ученик и аспирант профессора Н.П. Шаврова С.Р. Семенов был проведен по конкурсу на заведование кафедрой фармакологии (одновременно он получил утверждение в звании доцента). С образованием фармацевтического факультета С.Р. Семенов назначен деканом этого факультета, оставаясь на этом посту до дня своей смерти в 1967 г. [1,2]

В 1943 г. кафедра была переведена в биологический корпус медицинского института, где стала занимать 11 комнат на втором этаже правого крыла (4 учебных комнаты, кабинеты заведующего кафедрой и доцента, ассистентская, лаборантская, препаративная, операционная экспериментальная). В этот период заведовал кафедрой доцент С.Р. Семенов, его коллегами были доцент С.В. Опарин, ассистенты А.А. Тюрина, А.А. Семенова, А.В. Зонова, старший лаборант Н.Е. Догаева. После окончания Великой Отечественной войны С.В. Опарин по конкурсу избирается на заведование кафедрой фармакологии Красноярского медицинского института, а ассистент А.А. Тюрина — заведующей кафедрой фармакологии Курского медицинского института, куда они и отбывают. После отъезда этих сотрудников на должность ассистента была переведена Е.Г. Догаева, а Е. Беляева и Н. Постемская кратковременно работали.

С.Р. Семеновым в 1940 г. была защищена кандидатская диссертация на тему «О комбинированном действии дикодиды и хлоралгидрата», а в 1961 г. — докторская диссертация «Действие гексенала и хлоралгидрата и нарушение функции некоторых эндокринных желез».

В 1947 г. по конкурсу на должность ассистента проведен В.К. Лужинский, в 1948 г. — С.Д. Троценко, а в 1952 г. — В.И. Николаев. В послевоенные годы на кафедре фармакологии совместно с кафедрой патофизиологии были выполнены фундаментальные исследования Н.Е. Догаевой на тему «Камфорный шок и его патогенез». Ею в 1955 г. была успешно защищена кандидатская диссертация.

В 1960-е и начале 1970-х гг. сотрудники кафедры с госпитальной терапией и другими кафедрами изучали активные начала целебных свойств лекарственных растений, произрастающих в Восточной Сибири. Так, В.К. Лужинский в 1958 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы фармакологии гвоздики разноцветной», В.И. Николаев (1962) — «Материалы фармакологии колючника», С.Д. Троценко (1966) — «Материалы фармакологии багульника болотного», Р.В. Телятьева (1973) защитила диссертацию на тему «Материалы к изучению гипотензивного и седативного действия чистеца болотного».

В 1966 г. С.Р. Семеновым на основании обобщения собственных исследований, имеющихся литературных данных, собранных ранее кафедрой фармакологии



Рис. 2. Изучение тибетской медицины у крупных лекарей Агинского дацана летом 1930 г.

ИГМУ сведений народной, тибетской и китайской медицины, была выпущена одна из первых монографий по лекарственным растениям Восточной Сибири. В написании данного труда принимал участие известный фармаколог В.В. Телятьев, который в дальнейшем творчески переработал данный труд, дополнив его новыми данными.

В книге «Лекарственные растения Восточной Сибири» С.Р. Семенов дал определение народной медицине и знахарству, указав, что «...систематическое и внимательное изучение лекарственных растений народной медицины позволит обогатить современную научную медицину рядом ценных и мощных лекарств».

Обладая большой эрудицией в смежных вопросах имел большой опыт исследователя, С.Р. Семенов дал оценку историческому аспекту развития народной медицины в Сибири. Он писал, что «...повышенный интерес к лекарственным растениям в древней России отмечается с 16 века, когда русские землепроходцы проникают вглубь Сибири до Енисея и Лены, о чем свидетельствуют появившиеся многочисленные травники и лечебники, в которых приводятся оригинальные сведения об отечественных растениях и их свойствах...». Это соотносится с современной версией о взаимопроникновении культур, в том числе заимствований русским населением средств и методов лечения из арсенала бурятской и тибетской медицины с которыми русские первопроходцы столкнулись в XVII веке. В начале XX века сотрудники кафедры фармакологии ИГМИ обратили внимание на самобытность и индивидуальность тибетской медицины, на необходимость ее изучения, провели огромную работу по систематизации средств и методов лечения на фактическом материале (в том числе растений Восточной Сибири) [1,4,5].

Профессором С.Р. Семеновым в «Лекарственных растениях Восточной Сибири» выделена отдельная оригинальная глава 4 под названием «Общие сведения о ядовитых растениях», где не только приведено их описание, но и изложены также общие принципы лечения острых отравлений, меры оказания первой помощи и симптомы отравления некоторыми ядовитыми растениями.

О широкой популярности книги Семенова и Телятьева «Лекарственные растения Восточной Сибири» свидетельствуют письма читателей. На кафедре фармакологии ИГМУ хранится письмо ветерана войны (председателя шефской комиссии эвакогоспиталя №1688 и №3644 Казани) М.С. Бяжиной из Кировской области, которая выражает огромную благодарность профессору Семенову за издание книги с ценными сведениями по применению лекарственных растений.

К сожалению, письмо и подарок — книга «Быль о женьшене» не успели дойти до адресата, 22 апреля 1967г. декан фармацевтического факультета, заведующий кафедрой фармакологии Иркутского медицин-

ского института, профессор Сергей Романович Семенов скоропостижно скончался [1,4,5].

В некрологе, помещенном в журнале «Фармакология и токсикология» отмечено, что «...фармацевтическая и медицинская общественность Иркутска знала Сергея Романовича, не только как педагога и декана факультета, но и как активного члена научных обществ. С.Р. Семенов возглавлял Иркутское отделение Всесоюзного фармакологического общества. С момента организации общества он входил в состав Правления... Сотрудники и студенты института знали Сергея Романовича как простого человека, хорошего товарища, готового прийти на помощь тому, кто в этом нуждается» [1].

В 1967 г. после смерти проф. С.Р. Семенова кафедрой поручено заведовать В.К. Лужинскому. Это «временное» поручение длилось вплоть до 1972 г.

В 1962-1963 учебном году ассистентом на кафедре работал сын иркутской известной травницы Пестовой, врач по образованию Б.М. Пестов, перешедший на практическую работу, которая включала и лечение травмами. С 1963 г. по конкурсу утверждена ассистентом Р.В. Телятьева. В 1965/66 г. на почасовой оплате преподавала на кафедре к.м.н. М.А. Игнатъева. С 1967 г. в должности ассистента работает на кафедре Л.Б. Куклина, а на почасовой работе — врач В.И. Панов. С 1968 по 1972 гг. в должности ассистента на кафедре работали Н.И. Кузина, Л.Г. Бобовская. Таким образом, к 1969 г. кафедра имела состав: и.о. зав. кафедрой доцент В.К. Лужинский, ассистенты к.м.н. — С.Д. Троценко, Н.Е. Догаева, ассистенты Р.В. Телятьева, Л.Б. Куклина, лаборанты З.М. Карпова, А.А. Казаринова, А.В. Распопина, И.Ю. Лихачева, препараты Г.П. Максюты, Л.Б. Бордонова, служительница В.И. Вайнштейн [1,2].

В 1972 г. на кафедре разом произошли большие кадровые изменения: на пенсию проводили Н.Е. Догаеву, ушли из жизни С.Д. Троценко, и.о. зав. кафедрой доцент В.К. Лужинский. По разным причинам с кафедры ушли Н.И. Кузина, Л.Г. Бобовская, и к началу учебного года на кафедре оставалось лишь два ассистента, не имеющих научной степени — Р.В. Телятьева и Л.Б. Куклина. К этому времени (июль 1972 г.) по конкурсу на заведование кафедрой фармакологии был избран доктор медицинских наук Л.А. Усов, которому в 1974 г. было присвоено звание профессора. К началу октября 1972 г. из целевой аспирантуры (из Омского медицинского института от проф. В.П. Говорова) вернулся, защитив кандидатскую диссертацию, Г.Г. Раднаев. В эту же осень на должность ассистента был принят врач-нарколог Е.Н. Екимов. Через год, к началу 1973-1974 учебного года, из целевой аспирантуры (от профессора А.В. Вальдмана из Ленинградского государственного медицинского института) вернулись, а вскоре защитили кандидатские диссертации Д.Я. Жукова и В.С. Герасименко. В этом же году по конкурсу на должность ассистента избран к.м.н. Л.Г. Миллер, работавший ранее в Семипалатинском медицинском институте. В 1975 г. он по конкурсу избирается на должность доцента кафедры.

Е.Н. Екимов в 1973 г. зачислен в целевую аспирантуру к проф. А.В. Вальдману в ЛГМИ. В 1978 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние нейротропных средств на барорефлекторную регуляцию кровообращения в условиях моделирования нейрогенной гипертензии».

В 1970-е гг. исследования кафедры были посвящены изучению влияния строфантина, его комбинаций с изадрином, аминазином, преднизолоном на гемодинамику при экспериментальном кардиогенном шоке (Л.Г.



Усов Л.А.

Раднаев, 1972), психотропному компоненту в механизме действия анальгетиков (Д.Я. Жукова, 1973), влиянию нейротропных средств на тормозные механизмы регуляции сосудистого тонуса (В.С. Герасименко, 1973) и на барорефлекторную регуляцию кровообращения в условиях моделирования нейрогенной гипертензии (Е.Н. Екимов, 1978). Все они успешно защитили кандидатские диссертации.

С 1974 г. при кафедре была открыта аспирантура, первым аспирантом стал А.С. Гушин. Лаборантский состав кафедры к 1975 г. был представлен старшим лаборантом Ж.И. Мартыровой, лаборантами А.В. Распопиной, В.С. Чеботаревой, препаратами О. Белобородовой, И. Петуховой.

Таким образом, с середины 1920-х до 1970-х годов научная работа на кафедре велась: а) по проблеме наркоза; б) по лекарственным растениям Восточной Сибири. На кафедре изучались растения: термopsis, горчица, горичвет сибирский, наперстянка, ландыш майский, кровохлебка, лимонник китайский, рододендрон золотистый и даурский, багульник болотный, гвоздика разноцветная, герань луговая, полынь обыкновенная, дягель лесной, чистец болотный, облепиха, сосурия и др. Многие из этих растений позднее были внедрены в практику здравоохранения.

В 1985 г. из состава кафедры фармакологии выделась кафедра клинической фармакологии в составе: профессора Л.Г. Миллера, доцента Г.Г. Раднаева, ассистента Н.В. Верлан, которая в 1986 г. защитила кандидатскую диссертацию в Казани. Годом позднее с кафедры фармакологии доцент Д.Я. Жукова была переведена на кафедру клинической фармакологии Иркутского ГИДУВа.

В настоящее время преподавательский состав кафедры фармакологии представлен: почетный профессор Л.А. Усов, заведующий кафедрой, доцент А.И. Левента, доцент Л.Н. Минакина, старшие преподаватели Л.Б. Кулина, О.П. Клец, ассистенты Ю.Г. Шапкин, А.Д. Одинец.

Почетный профессор-фармаколог Иркутского государственного медицинского университета Лев Акимович Усов родился 21 ноября 1930 г. в Барнауле Алтайского края в семье сельских интеллигентов.

В 1948 г. Лев Акимович, отличник окончив среднюю школу в районном центре Алтайского края Тальменке, был принят на лечебный факультет Томского медицинского института. Там он слушал лекции знаменитых академиков Н.В. Вершинина, Д.Д. Яблокова, А.Г. Савиных, И.В. Торощева, профессоров В.И. Суздальского, Е.Ф. Ларина, В.Т. Сереброва, латиниста Д.И. Геллерштейна, которые начинали работу ещё в стенах Томского университета. За шесть лет обучения в ТМИ Л.А. Усов глубоко усвоил основы теории и практики медицины, особенно увлеченно занимаясь в кружке патологической анатомии под руководством доцента Н.В. Соколовой. В 1954 г., получив диплом с отличием, Л.А. Усов был принят в аспирантуру при кафедре фармакологии, которой заведовала ученица старейшей отечественной фармакологии Н.В. Вершинина — профессор Е.М. Думенова. В 1957 г. Л.А. Усов успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к механизму гипотензивного действия шлемника байкальского».

С 1963 по 1971 г. Л.А. Усов приступил к разработке новой темы — фармакологии мозгового кровообращения. Им были исследованы эффекты но-шпы, галидора, эуфиллина, папаверина, камфоры, хлоразидина на тонус и сопротивление мозговых сосудов, и энергетической метаболизм мозга у кошек как в условиях нормы, так и на моделях ограничения мозговой перфузии (эмболия сосудов, серотониновый спазм, постишемическое огра-

нение кровотока). Материалы этих исследований вошли в докторскую диссертацию «Влияние некоторых сосудорасширяющих веществ на кровоснабжение и метаболизм с мозга» (оппоненты — профессора Н.В. Шубин, Е.Д. Гольдберг, Е.Ф. Ларин, научные консультанты профессора А.С. Саратиков, Г.И. Мчедлешвили) успешно защищенную в 1971 г. Л.А. Усов предложил принцип интенсивной фармакотерапии, основанный на ранней микроинфузии вазоактивных препаратов в сосуды мозга при черепно-мозговой травме (совместно с профессором Ю.В. Ланцманом) и при ишемических инсультах (в соавторстве с профессором Е.М. Бурцевым). В комплекс препаратов, вводимых методом микроинфузии, были включены вазодилататоры — но-шпа, галидор, эуфиллин в сочетании с гепарином. Была доказана высокая эффективность этой методики в условиях клиники, особенно при раннем назначении процедуры в первые часы и сутки от начала сосудистой катастрофы. В эксперименте на животных был также открыт «феномен избегания», когда продолжающаяся микроинфузия вазодилататоров переставала оказывать эффект [1,6,8].

Было установлено также улучшение энергетического метаболизма мозга и более быстрое восстановление его функций по сравнению с консервативным лечением. Перу Л.А. Усова принадлежит около двухсот научных публикаций, в т.ч. соавторство в коллективной монографии «Нерпа». Он является обладателем четырех авторских свидетельств, восьми патентов на изобретения и восьми свидетельств о рационализаторских предложениях. Под руководством Л.А. Усова подготовлено десять кандидатов медицинских наук и два доктора медицинских наук, в основном по фармакоррекции мозгового кровообращения и церебропротекторному эффекту лекарств.

С 1962 г. Л.А. Усов — доцент кафедры фармакологии Томского медицинского института, а в 1979 г. был избран на заведование кафедрой фармакологии Иркутского государственного медицинского института. В 1974 г. был утвержден в степени доктора медицинских наук и стал профессором. В этой должности он работал по 2007 г., когда передал заведование кафедрой своей ученице — д.м.н. Г.З. Суфиановой (в настоящее время заведующая кафедрой фармакологии ТГМА), а затем к.фарм.н. А.И. Левента.

В 1966 г. по приказу Министерства здравоохранения РСФСР Л.А. Усов работал во Владивостокском медицинском институте (читал полный курс фармакологии). Будучи членом КПСС, с 1960 по 1989 г. избирался, в состав парткома ТМИ, был парторгом фармацевтического факультета ИГМИ (1976-1981), членом Октябрьского райкома КПСС гор. Иркутска, возглавлял районную организацию общества «Знание». С 1981 по 1988 годы являлся деканом фармацевтического факультета ИГМИ, а с 1992 по 1996 годы проректором по НИР. В 1996 г. Л.А. Усов избран членом-корреспондентом Сибирского отделения Академии наук высшей школы, а в 2005 г. — почетным профессором ИГМУ. За время работы в ИГМУ Л.А. Усов был награжден знаками «Отличник высшей школы», «Отличник здравоохранения», «Изобретатель СССР» (за работу по синтезу простагландинов из жира эндемика Байкала — голомянки), был стипендиатом РАН в серии «Выдающиеся ученые России», удостоен звания «Заслуженный деятель науки Бурятии» [1,6,8].

За 50 лет преподавательской деятельности Льва Акимовича более 25 000 студентов имели счастье лично общаться с ним. Они любят его лекции, их качество, оригинальность, художественность, иллюстрации, насыщенные личными научными наблюдениями. Лекции зачастую украшают афоризмы, стихи и даже анекдоты. Лев Акимович хорошо знает латынь, владеет немецким и английским языком. Л.А. Усов, с детских лет увлекавшийся рисованием, в годы студенчества занимался в изостудии при «Доме художников» в Томске у заслуженного художника Б.Л. Кутукова. Позднее, занимаясь самостоятельно, освоил масляную живопись и акварель. Он является автором более двухсот картин (пейзажи, натюрморты, жанровые вещи). Часть работ Л.А. Усова находится в его собственном кабинете и на кафедре, а большая часть — подарена друзьям и коллегам.

Л.А. Усов автор двенадцати поэтических сборников (среди которых «Мой адмирал», «Искры», «Зеркало», «Аким», «12 великих», «Ожерелье», «Иустинья»), куда вошли сотни стихотворений и несколько поэм. К своему 80-летию Лев Акимович порадовал читателей новыми поэтическими сборниками «Тамада» и «Мой адмирал» с прекрасным вступительным словом профессора И.Ж. Семинского. Л.А. Усов — автор гимна фармацевтического факультета ИГМУ, руководит литературной группой студентов ИГМУ, организует и активно участвует в литературных вечерах при библиотеке нашего университета. Им по крупицам восстановлена биография первого заведующего кафедрой фармакологии Н.П. Шаврова, некоторые факты биографии А.В. Колчака. Судьбу предков Колчака, работу Александра Васильевича в полярных экспедициях, его двух жен и смерть верховного Правителя, все это Лев Акимович изложил в стихах. Поэт Усов является автором сотен стихотворений, опубликованных в разное время в газете «Медик», «Востоčno-Сибирская правда», журнале «Альманах сестринского дела» и серии рассказов, опубликованных в литературном альманахе «Сибирь» (печатном органе Союза писателей) [1,6,8].

Заведующий кафедрой фармакологии Левента Алексей Иванович родился 24 января 1973 г. в п.г.т. Выдрино, Бурятской АССР в семье военнослужащего. Среднюю школу окончил с серебряной медалью, со школьной скамьи проявил увлечение научной работой, неоднократно участвовал в школьных олимпиадах местного, районного и республиканского уровня по химии, где занимал призовые места, так же руководил работой школьного краеведческого кружка (работа кружка была отмечена всесоюзным журналом «Работница», газетой «Молодежь Бурятии»). Входил в состав Комитета ВЛКСМ вместе с будущим победителем городского, областного и призером российского конкурса «Учитель года России-1999» А.А. Сопиным. Будучи студентом фармацевтического факультета ИГМУ занимался в СНО им. Мечникова на кафедрах фармакологии и фармакогнозии под руководством профессора Л.А. Усова, выступал на конференциях разного уровня, где становился призером, имел опубликованные работы. Фармацевтический факультет ИГМУ А.И. Левента окончил в 1995 г. Кандидатскую диссертацию «Фармакогностическое исследование рододендрона Адамса, произрастающего в Восточной Сибири» защитил в ИОЭБ СО РАН в 1998 г. Обучаясь в аспирантуре, руководил научной работой студентов (студентка 3 курса фармацевтического факультета И. Дроздова за научную работу «Фармакологическое изучение фракций биологически активных веществ из рододендрона Адамса» на 64-итоговой конференции СНО признана лучшей студенткой университета 1996-1997 г.). С 1997 г. в практическом здравоохранении. Работал в компании РАО Фармас, под руководством председателя совета директоров фармацевтических заводов ОАО «Фармасинтез» Викрама Сингх Пунья. В 1999 г. открыл и руководил работой иркутского



Левента А.И.



Минакина Л.Н.



Куклина Л.Б.

филиала ЗАО «Россиб Фармация» (крупный национальный дистрибьютор фармацевтических препаратов). С 2001 г. работал в Новосибирске, затем директором Воронежского филиала «Россиб Фармация» (компания получила в 2000 г. и 2001 г. номинацию «Прорыв — Лучшая



Шаткин Ю.Г.

компания дистрибьютор ЛС» открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция» (г. Москва)). Участвовал в практической реализации федеральной программы выпуска импортозамещающих препаратов (2002 г.). За время работы непрерывно совершенствовал образование, проходил тренинги и курсы (в т.ч. авторский тренинг центра прикладной психологии «Аптайм» (Новосибирск 1999 г.), тренинги «менеджмент качества и управления» Г. Райтера (Reyter Inc USA.), Mercury course (Санкт-Петербург, 2004г.). В 2009г. избран по конкурсу на заведование кафедрой фармакологии. Имеет около 100 опубликованных научных работ (2 монографии), 4 патента на изобретения, 3 рационализаторских предложения. Студенты под руководством А.И. Левента неоднократно выступали на конференциях различного уровня (в том числе международных), публикуются в научных изданиях (в том числе перечня ВАК). Под руководством А.И. Левента защищена 1 кандидатская диссертация. А.И. Левента неоднократно поощрялся: почетной грамотой Министерства здравоохранения Иркутской области, почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Бурятия, почетной грамотой Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей Республики Бурятия, почетной грамотой ректора ИГМУ (неоднократно), почетной грамотой консула Республики Монголия и другими от медицинских учреждений и вузов Республики Монголия и Сибирского региона за многолетний труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в деле подготовки и воспитания медицинских кадров. Награжден памятным знаком «Иркутск-350».

Доцент Лилия Николаевна Минакина родилась 1963 г. в г. Улан-Удэ. Окончила санитарно-гигиенический факультет ИГМИ в 1986 г. Работала в практическом здравоохранении врачом по гигиене труда СЭС г. Канск Красноярского края. На кафедре фармакологии с 1989 г. Защитила кандидатскую диссертацию в 2003 г. «Значение разных подтипов аденозиновых рецепторов для толерантности головного мозга к полной ишемии». Проводит большую воспитательную работу с студентами

медико-профилактического факультета и выполняет обязанности общественного декана 3 курса. Под ее руководством студенты активно участвуют в научных культурно-массовых, спортивных мероприятиях разного уровня. По ее инициативе создана группа волонтеров шефствующих над детскими домами г. Иркутска. Работа студентов-волонтеров неоднократно освещалась в СМИ. Научные интересы — изучение нейропротекторных средств рецепторного действия. Награждена: памятным знаком «Иркутск-350», грамотой департамента здравоохранения провинции Южно-Тобийская Монголия, благодарностью УФС по надзору в сфере прав потребителей и благополучия по Иркутской области и неоднократно грамотами ректора ИГМУ.

Старший преподаватель кафедры фармакологии Людмила Борисовна Куклина родилась 16. Марта 1941 г. в г. Иркутске. Мать — Елена Филипповна Куклина, врач стоматолог, долгое время проработавшей начальником отдела биологической судмедэкспертизы Хабаровского ЦСМЭ. Отец — Борис Кузьмич Куклин, главный инженер Хабаровской Дальневосточной экспедиции. В 1964 г. Людмила Борисовна окончила педиатрический факультет Хабаровского медицинского института и была направлена в Иркутск для работы в городской детской Ивано-Матренинской больнице. В 1966 г. была приглашена на работу на кафедру фармакологии ИГМИ основателем фармацевтического факультета профессором С.Р. Семеновым, под руководством которого начала научную работу по изучению растения Вьюнок Аммана, применяемого в тибетской медицине. В 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию «Влияние курантила и эуфиллина на мозговое кровообращение». Имеет 54 опубликованные научные работы, 3 патента на изобретения и несколько рационализаторских предложений. Долгое время Л.Б. Куклина была заместителем председателя профкома ИГМИ, вела большую общественную работу. Она постоянно совершенствовала свои профессиональный и научный уровень в центральных вузах страны (Киев, Москва, Ленинград). Вела и ведет большую работу с иностранными студентами. Выпускники нашего вуза, работающие в Сирии, Алжире, Ливане, Афганистане, Франции, Израиле, Монголии с теплотой вспоминают о Людмиле Борисовне. Л.Б. Куклин награждена медалью «Ветеран труда», неоднократно поощрялась и награждалась почетными грамотами, благодарностями, денежными премиями.



Клец О.П.

Старший преподаватель Ольга Петровна Клец родилась 11 февраля 1959 г. в г. Ангарске. Окончила фармацевтический факультет ИГМИ в 1982 г. Работала в практическом здравоохранении в Читинской контрольно-аналитической зам. заведующей. В 1997 г. защитила кандидатскую диссертацию по теме: «Влияние дигидропирединовых блокаторов кальциевых каналов на мозговое кровообращение при транзитной церебральной ишемии». Неоднократно руководила докладами студентов на конференциях разных уровней, в том числе занимавших призовые места. Научные интересы — изучение фитонцидных свойств разных природных соединений. Награждена: почетной грамотой научно-технологической корпорации традиционной медицины Монголии (г. Улан-Батор), фармацевтической компания Эрденет Андрал (г. Эрдэнет, Монголия), почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Бурятия, почетной грамотой Управления Федеральной службы по надзору в сфере прав потребителей и благополучия по Иркутской области, и неоднократно грамотами ректора ИГМУ.

Юрий Григорьевич Шапкин родился 27 марта 1978 г. в п.г.т. Средний Усольского района Иркутской области в семье военнослужащих. Окончил биологический факультет Иркутского государственного университета по специальности «Физиология». В 2007 г. защитил кандидатскую диссертацию «Исследование механизмов ишемической деполяризации при локальном компрессионном повреждении коры головного мозга на фоне действия нейротропных препаратов». Имеет 48 опубликованных работ. Награжден: грамотой Генерального консула Монголии в г. Иркутске, почетной грамотой ректора фармацевтического института «МОНОС» (Монголия, г. Улан-Батор), почетной грамотой ректора Технологического института (Монголия, г. Эрдэнэт), благодарностью УФС по надзору в сфере прав потребителей и благополучия по Иркутской области и неоднократно грамотами ректора ИГМУ.

Александр Дмитриевич Оди́нец окончил Иркутский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело» в 1989 г. Под руководством А.Д. Оди́нец выполнено 14 студенческих докладов на 77-й, 78-й и 79-й Мечниковских конференциях ИГМУ, межрегиональных и международных конференциях, на которых занимались призовые места. Имеет около 40 опубликованных работ и неоднократные поощрения: за последнее время от руководства вуза (почетная грамота ректора, почетная грамота вице-консула Монголии, по-

четная грамота администрации Дзун-Хемчикского кожууна республики Тыва, благодарность министерства здравоохранения Иркутской области, за плодотворный труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в деле подготовки и воспитания медицинских кадров.

Старший лаборант кафедры фармакологии Валентина Андриановна Егорова родилась 7 ноября 1937 г. в г. Усть-Луга Ленинградской области. В детстве ей пришлось пережить все ужасы и трудности военной поры. Она вместе с матерью была угнана фашистами в концлагерь, как член семьи военнослужащего РККА, и освобождена советскими войсками в 1945 г. В 1963 г. она окончила биологический факультет Иркутского государственного университета и долгое время работала в ЦНИЛ ИГМУ, где занималась анализом биологического материала по заказу факультетских клиник ИГМУ. Студенты, обучавшиеся на кафедре фармакологии, знают Валентину Андриановну как грамотного специалиста, которая с душевной теплотой и вниманием относится к своей работе. Награждена государственными медалями: «50 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.», «60 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.», «65 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» и медалью за стойкость и верность Родине «Непокоренные». Неоднократно поощрялась и награждалась почетными грамотами, благодарностями, денежными премиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исторические аспекты становления фармакологии в Восточной Сибири (кафедра фармакологии Иркутского медицинского университета 90-лет): сборник статей посвященных кафедре фармакологии ГБОУ ВПО ИГМУ / Под ред. А.И. Левента. — Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2012. — 50 с.
2. Куклина Л.Б., Усов Л.А., Левента А.И. Из истории фармакологии в Иркутске // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т.112, № 5. — С. 129-132.
3. Левента А.И. К истории изучения тибетской медицины сотрудниками кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 103-105.
4. Левента А.И., Куклина Л.Б., Усов Л.А. С.Р. Семенов — первый декан фармацевтического факультета // Сибирский

медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — Т. 91, №8. — С. 176-179.

5. Семенов С.Р., Телятьев В.В. Лекарственные растения Восточной Сибири. — Иркутск: Типография «Восточно-Сибирской правды», 1966. — 219 с.

6. Суфьянова Г.З., Минакина Л.Н., Левента А.И. Профессор Лев Акимович Усов (к 80-летию юбилею) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2010. — Т. 96, № 5. — С.125-128.

7. Усов Л.А. К истории кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета: Шавров Николай Павлович (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 73. №6. — С. 96-97.

8. Усов Л.А. История кафедры фармакологии ИГМУ // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1998. — Т. 15. №4. — С. 63-67.

Информация об авторах: Левента Алексей Иванович — к.фарм.н, заведующий кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: leventa@yandex.ru; Усов Лев Акимович — д.м.н., член-корреспондент МАН ВШ, почетный профессор.

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. — 2013
УДК: 504.054

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ УГЛЕРОДА И ВОДОРОДА КАК ИСТОЧНИКОВ ВНУТРЕННЕГО ФОНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА В 1940-1950-Х ГГ. ПРОШЛОГО СТОЛЕТИЯ (ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

Елена Викторовна Шевченко¹, Андрей Вячеславович Коржуев²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. — д.б.н., проф. Е.В. Шевченко; ²Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова, ректор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко)

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 40-50TH OF THE XXTH CENTURY (HISTORIC ASPECT)

E. V. Shevchenko¹, A. V. Korzhuev²

(¹Irkutsk State Medical University; ²First Moscow 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 its atmospheric concentration dynamics and realized by American scientists in 50th years of XXth 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 стронций 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 α-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 лёгкие, 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 распылены 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 полагали, 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;

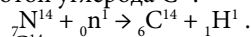
4) долгоживущий изотоп радия Ra^{226} и его короткоживущий изотоп Ra^{224} (ThX), отлагающиеся в костях.

В ряде предыдущих статей авторы приводили дан-

ные 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 1940-х — начала 1950-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 β-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 результате образования мутантных генов под влиянием облучения гонад β-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 Mt в контингенте $2,5 \cdot 10^9$ оценивается в 49 тыс. человек, а от обычного взрыва — 41 тыс. человек. Общее число заболеваний одним из видов злокачественных новообразований — лейкозом (раком крови) — от чисто водородного взрыва мощностью 10 Mt, по его оценке, составляет 15 тыс. человек, а от обычного взрыва — 26 тыс. 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 Mt [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 1950-е годы было опубликовано несколько исследований абсолютного количества радиоактивного C^{14} в атмосфере и динамики его применения. В статье В. Брокера и А. Волтона [20] приведены результаты измерений роста концентрации C^{14} в атмосферном углекислом газе за 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 раститель-

ных 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 ΔC^{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. Броэкер 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. Броэкер и А. Волтон провели исследования 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 CO_2 , а последняя, вероятно, возникает в результате распада органических веществ, образованных до испытания ядерного оружия, различие между концентрациями 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 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 C^{14} , накопленного к марту 1958 г. (табл. 1). Очень интересно, что полученный ими наиболее вероятный результат хорошо совпадает с теоретическим 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 CO_2 введено $10 \cdot 10^{27}$ атомов C^{14} .

Как следовало из данных, приведенных в табл. 1, в этом случае главный источник неопределенности составляет оценка количества C^{14} , накопленного в атмос-

Таблица 1

Количество бомбового C^{14} , накопленного к марту 1958 г.

Земной резервуар радиоактивного углерода	Число атомов 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

фере. В этой связи работу В. Броэкера и А. Волтона [20] удачно дополняло исследование стратосферных концентраций 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 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-Паулу, 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 г. по 1958 г. количество бомбового C^{14} в стратосфере с точностью $\pm 30\%$ оставалось практически постоянным и составляло в среднем $7,2 \cdot 10^{27}$ атомов C^{14} с колебаниями от $5,6 \cdot 10^{27}$ до $8,6 \cdot 10^{27}$ атомов C^{14} . Следовательно, эти экспериментальные исследования подтвердили наиболее вероятное количество 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 C^{14} на каждую взорванную мегатонну. На этой основе они пришли к выводу, что общее количество 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 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 C^{14} в поверхностных водах северной и экваториальной Атлантики, сообщили, что только 10% бомбового 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 C^{14} в тканях человеческого тела (легкие, кровь, дыхательная углекислота), в результате которых было установлено, что концентрация C^{14} в тканях человеческого тела отстает от содержания 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 C^{14} в биосфере и практически линейный характер роста количества искусственного C^{14} за последние годы в результате испытаний образцов ядерного оружия, абсолютный размер прироста активности этого изотопа (на 5% за год) настолько мал, что может не приниматься во внимание, и расчет поглощенной дозы фоновое облучение 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 масса 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 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 H^3 естественного происхождения. По измерениям П. Хертека и В. Фалтинга [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

третия, составляет $0,8 \cdot 10^{-10}$ Кюри. Тритий характеризуется относительно небольшим периодом полураспада (12,62 г.) [24] и является чистым β -излучателем с очень низким значением средней энергии (7 кэв, что составляет 40% максимальной энергии β -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. // Доклады АН СССР. — 1939. — Т. XIV. №9.
2. Баранов В.И., Цейтлин С.Г. Содержание радиоактивных элементов в некоторых почвах СССР. // Доклады АН СССР. — 1941. — Т. XXX. №4.
3. Бруновский Б.К., Кунашева К.Г. О содержании радия в некоторых растениях. // Докл. АН СССР. — 1930. — Серия А, №20.
4. Бруновский Б.К. Концентрация радия организмами. // Тр. Биогеохимической лаборатории АН СССР. — 1932. — Т. 11.
5. Вернадский В.И. Биогеохимические 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. // Доклады АН СССР. — 1929. — Серия Ц, № 2.
8. Вернадский В.И. О концентрации радия растительными организмами. // Доклады АН СССР. — 1930. — Серия А, № 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. биогеохимической лаборатории АН СССР. — М., 1935. — Т. 3.
11. Кунашева К.Г. Содержание радия в растениях и животных организмах. // Тр. биогеохимической лаборатории АН СССР. — М., 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 непороговые 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 K^{40} 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. and Turner R.C. The radiocontent of the atmosphere. // Nature. — 1954. — Vol. 174, No. 4427. — P. 424-426.
19. Anderson E.S., Libby W.F. World-wide distribution of natural radiocarbon. // Phys. Rev. — 1954. — Vol. 81. — P. 64-69.
20. Broecker W.S., Walton A. Radiocarbon from nuclear tests. // Science. — 1959. — Vol. 130. N 3371. — P. 309-314.
21. Broecker W., Schulert A., Olson E. Bomb carbon-14 in human beings. // Science. — 1959. — Vol. 130, No. 3377. — P. 331-332.
22. International recommendation on radiological protection // VI International Congress of Radiology, Lond., July 1950. // Brit. J. Radiol. — 1951. — Vol. 24, No. 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. — London, 1958. — Vol. 243 A. — P. 561-574.
24. Johns 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, No. 3375. — P. 542-552.
27. Harteck P., Faltings V. The helium 3 problem of the atmosphere. // Nature. — 1950. — Vol. 166, No. 4235. — P. 1109.
28. Hultqvist B. Studies on naturally ionizing radiations. // Kungliga svenska vetenskaps Acad. Handl. — 1956. — No. 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. — 1968. — Vol. 45. Heft 14. — P. 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, No. 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. de, Waterbolk H.T. Groningen radiocarbon dates, III. // Science. — 1958. — Vol. 128, No. 3338. — P. 1550-1556.

Информация об авторах: Шевченко Елена Викторовна — д.б.н., профессор, заведующая кафедрой, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Коржуев Андрей Вячеславович — д.п.н., профессор кафедры.

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. — 2013
УДК: 616.89-008.441.13

ГЕНЫ И БЕЛКИ ОНКОГЕНЕЗА

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 расшифровывается генетическая природа рака, как следствие разнообразных мутаций наследственного материала. На молекулярном уровне проиллюстрирована работа онкогенов и генов супрессоров.

Ключевые слова: онкогенез, генетика, гены онкогенеза, белки онкогенеза.

GENES AND PROTEINS OF CARCINOGENESIS

Askold A. Mayboroda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The lecture deals with the process of carcinogenesis and the genes that define it. The modern concept of gene mutation that determines the risk of developing tumors has been described. The meaning of oncogenes, protooncogenes and genes-suppressors of oncogenesis is defined. Particular attention is paid to the proteins of carcinogenesis.

Key words: carcinogenesis, genetics, genes tumorigenesis, proteins of carcinogenesis.

Очевидно, что исследование генетических болезней (рак — генетическая болезнь) обречено на последовательный и комплексный анализ на различных генетических и фенотипических уровнях:

Ген ↔ белок, клетка, ткань, целый организм.

Гены мутируют → Нарушается функция белка → Неуправляемая пролиферация клеток → Рак (Злокачественность)

Прорастание в соседние ткани → Метастазы

Гены мутируют спонтанно или под воздействием мутагенных факторов. Для генов онкогенеза характерны следующие способы мутации:

1. Точечные мутации
2. Амплификация генов
3. Внутривнутрихромосомные транслокации
4. Межхромосомные транслокации
5. Для вирусных онкогенов главным событием является встраивание в клеточную хромосому.

Хорошо известно, что мутации вызывают болезнь одним из четырех способов **нарушения функции белка:**

1. Уменьшения функции белка
2. Прироста функции
3. Приобретения мутантным белком новых свойств
4. Экспрессией гена в неправильное время (гетерохроническая экспрессия) и в неправильном месте (эктопическая экспрессия).

Все четыре способа изменения биохимического фенотипа участвуют в развитии онкогенных состояний. Белки с нарушенной функцией (мутантные белки) регулируют кардинальные процессы клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоза. Именно участие мутантных белков на различных этапах регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза лежит в основе возникновения и развития рака.

При написании генов и их продуктов используют следующие правила:

1. Гены обозначают курсивом, причем для генов человека все буквы заглавные (например, *SRC*), а для генов животных — строчные (*src*). Буквы обозначающие ген, являются начальными буквами английской транскрип-

ции полного названия гена, например: BCR — breakpoint cluster region.

2. Белковые продукты генов пишут прямым шрифтом с заглавной буквы (например, **Src**).

3. Гены располагаются в определенных сегментах хромосом. Сами сегменты и районы, которым они принадлежат, обозначаются порядковыми числами, причем центромера служит исходной точкой для цифровой схемы. Для обозначения любого отдельного сегмента используется четыре метки: номер хромосомы, символ плеча (p, g), номер района и номер сегмента в пределах этого района. Номер района и сегмента в нем пишут без точки или с точкой 1.3. Например, запись 10p33 (10p3.3) обозначает, что в коротком плече 10 хромосомы обозначается район 3 и сегмент 3.

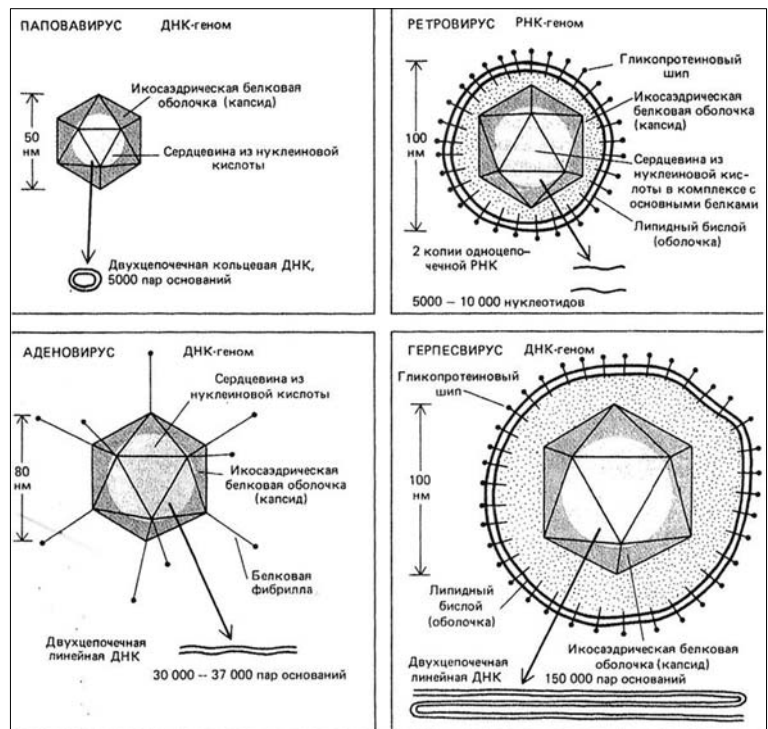


Рис. 1. Четыре основных вида вирусов, вызывающих опухоли. Капсиды ретровирусов и герпесвирусов окружены мембраной из двойного липидного слоя.

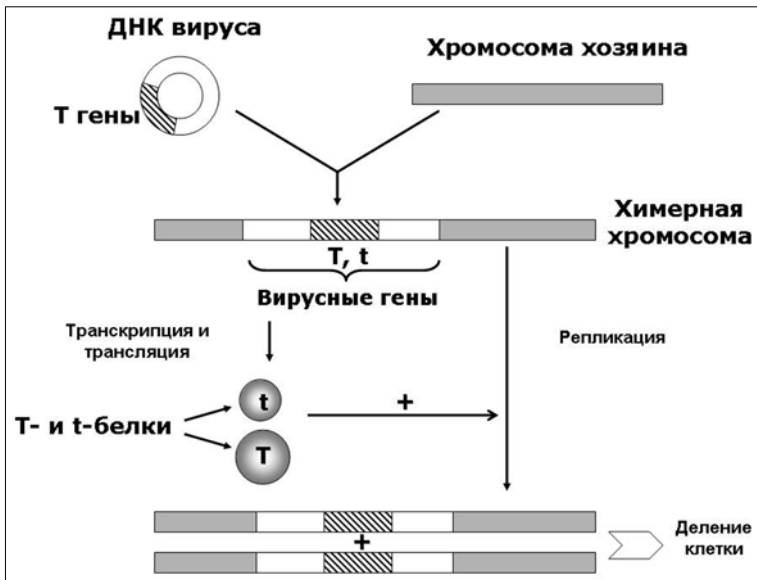


Рис. 2. Механизмы репликации клеточной ДНК под действием онкогенов паповавирусов.

Хромосомные транслокации обозначают номерами хромосом в последовательности возрастания, с предшествующей буквой *t*, *t* (9;22). Для более точной характеристики указывают плечо (*p* или *g*), а также номер района и сегмента. Хромосомная транслокация при хроническом миелолейкозе обозначается *t* (9;22) (*g11*; *g24*).

Онкогены и гены супрессоры.

Опухоли возникают от вирусных инфекций и как следствие мутаций, происходящих случайно или же под действием химических канцерогенов или облучения, поэтому в генезе опухолей выделяют **вирусные гены** и **клеточные гены**. Классификация генов онкогенеза основана прежде всего на характере действия генов. Поэтому в современной онкологии различают:

1. Вирусные онкогены
2. Клеточные онкогены
3. Гены супрессоры
4. Гены апоптоза

Принято считать, что в клетках человеческого организма находится около 23 тыс. генов. К генам онкогенеза относят около 120-150 генов человеческого генома и некоторое количество вирусных генов. На долю протоонкогенов приходится около 100 генов и порядка 20 на долю опухолевых супрессоров.

Онкогены.

Онкогены приводят к малигнизации путем изменения функции или экспрессии гена. Как было оговорено выше, в современной онкологии различают вирусные и клеточные онкогены. Установлено, что вирусные онкогены гомологичны по некоторым последовательностям ДНК нормальным клеткам млекопитающих. Например, вирусные онкогены: *abl*, *ras*, *mys* гомологичны клеточным протоонкогенам *ABL*, *RAS*, *MYS*. Считается общепризнанным, что вирусные онкогены произошли в результате встраивания мРНК клеточных генов в геном ретровирусов. Очевидно, что деление на вирусные и клеточные онкогены кроме отражения истории изучения проблемы, имеет практический смысл, ибо для вирусных онкогенов главным мутационным событием является **встраивание в клеточную хромосому**. Вирусы вызывают опухоли не сами по себе, а потому, что вносят онкоген в генетический аппарат клетки и закрепляют его там.

1. Гены вирусного онкогенеза.

В классификации вирусов существенное значение имеет ДНК- или РНК-содержание. Кроме того в геноме ДНК-содержащих вирусов различают варианты линейного и кольцевого состояния.

Известно четыре основных типа вирусов, вызывающих опухоли (рис. 1). Паповавирусы могут вызывать папилломы кожи, ретровирусы — лейкемии, герпесви-

русы — инфекционный мононуклеоз, аденовирусы — контагиозный моллюск.

Показано существенное различие роли ДНК или РНК генома вируса в развитии тех или иных опухолей. Однако имеется одна общая для всех видов особенность: опухолевому перерождению клетки предшествует встраивание вирусных генов в одну из ее хромосом. Клеточная хромосома в составе которой имеются вирусные гены называется **химерной**.

Паповавирусы. Эти вирусы содержат двуцепочечную кольцевую молекулу ДНК. Обычно паповавирусы функционируют без интеграции своей ДНК в хромосомы зараженной клетки. Развивается **продуктивная инфекция** — образование новых вирусных частиц и разрушение клетки-хозяина. В редких случаях с частотой примерно 1 клетка на 10^5 геному вируса или его онкогенам удается внедриться в одну из хромосом клетки-хозяина.

Таковыми онкогенами в ДНК паповавирусов являются *t* и *T*-гены. *t* и *T*-гены при обычной продуктивной инфекции запускают репликацию вирусной ДНК.

Считают, что после интеграции этих генов в клеточный геном, продукты этих генов (белки) приобретают способность бесконтрольно стимулировать репликацию клеточной ДНК (рис. 2).

Ретровирусы. У этих вирусов в качестве генома содержится цепь (+) РНК. Для жизненного цикла этих вирусов **обязательна** интеграция вирусных генов в хромосому клетки хозяина.

В цитоплазме инфекционной клетки происходит **обратная транскрипция**. Синтез (-) цепи ДНК на вирусной (+) РНК, разрушение вирусной РНК в составе гибрида РНК-ДНК и синтез (+) цепи ДНК с образованием кольцевой двуцепочечной ДНК. Проникновение и встраивание этой ДНК в ту или иную хромосому.

Транскрипция вирусных генов идет с образованием двух типов м-РНК. м-РНК первого типа обеспечивает трансляцию вирусных белков (капсомеров). м-РНК второго типа идет на образование новых вирусных частиц.

Некоторые вирусные белки могут оказывать онкогенное действие. В частности в геноме вируса саркомы Рауса имеется ген *v-Src*, почти **идентичный гену SRC** человека. Продуктами этих генов является рецепторная тирозинкиназа (белок **Src**), передающий сигнал на каскады митогенактивируемых протеинкиназ (МАПК). Но вирусный белок из-за некоторого различия в первичной структуре, не чувствителен к регуляторным воздействиям и все время находится в активном состоянии, непрерывно стимулирует каскады МАПК и заставляет клетку постоянно делиться (рис. 3).

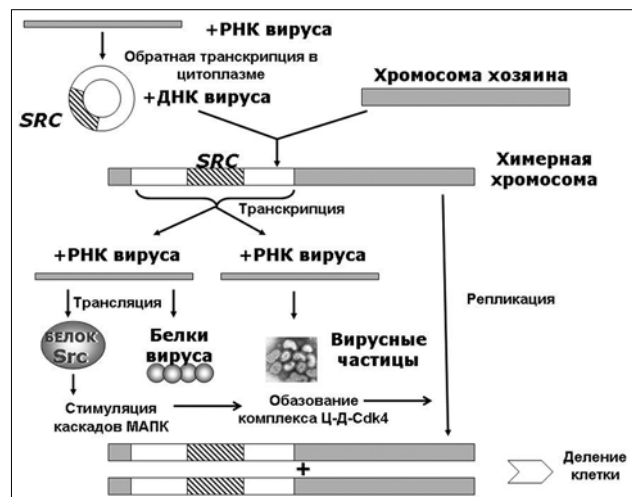


Рис. 3. Онкогенное действие ретровирусов.

2. Клеточные онкогены.

Протоонкогены регулируют нормальное поведение клетки. **Онкогены** — это мутантные протоонкогены, изменение функции или экспрессии которых приводит к аномальной стимуляции клеточного деления и пролиферации. Онкогены имеют доминантный эффект на клеточном уровне. Когда онкоген активирован и избыточно экспрессируется, достаточно единственного мутантного аллеля для перехода фенотипа клетки из нормального в злокачественный.

При любой форме рака нарушаются нормальные ограничения пролиферации клеток. Пролиферация клеток регулируется через механизм, заставляющий клетку начинать очередную цикл деления: действие факторов роста, цитоплазматических сигнальных белков, факторов транскрипции и ингибиции генов апоптоза (рис. 4).

Очевидно, что значительное место в патогенезе ракового перерождения занимают нарушения регуляции клеточного цикла. Клеточный цикл включает строго детерминированный ряд последовательных процессов. В клеточном цикле различают **интерфазу** и **собственно митоз** (М-фаза) (рис. 5). Период репликации ядерной ДНК называют S-фазой клеточного цикла. Между концом митоза (М-фазой) и началом синтеза ДНК имеется интервал, названный фаза- G_1 . Другой интервал, названный фаза- G_2 , отделяет конец синтеза ДНК от начала следующей М-фазы.

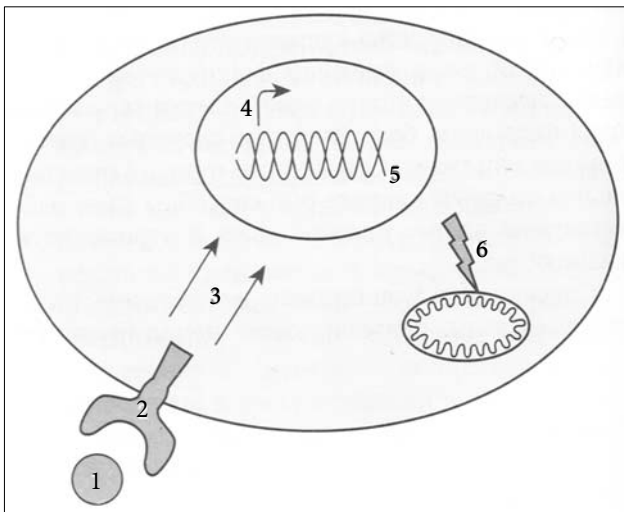


Рис. 4. Опухоли могут быть образованы как следствие мутаций в генах, кодирующих факторы роста (1), их рецепторы (2) или внутриклеточные сигнальные пути (3); нерегулируемая экспрессия факторов транскрипции и трансляции (4), нарушения в теломеразе (5) и в апоптозных белках митохондрий.

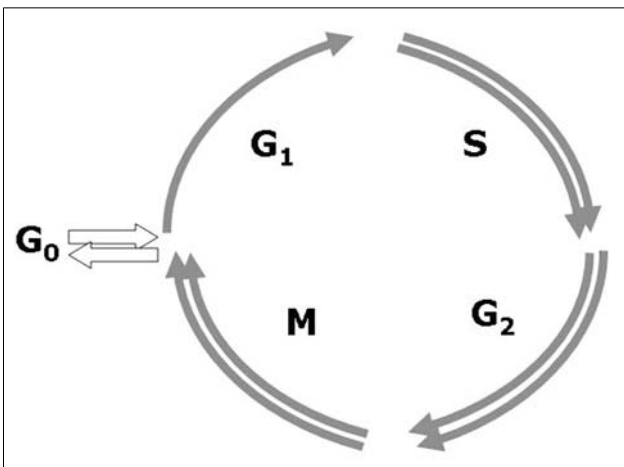


Рис. 5. Фазы митоза.

Таким образом, интерфаза состоит из последовательности фаз G_1 , S и G_2 и обычно занимает около 90% всего времени клеточного цикла. Длительность клеточного цикла у высших эукариот сильно варьирует. Различия в основном зависят от продолжительности фазы G_1 . Как только клетка прошла через G_1 , она уже неизбежно и без задержки проходит фазы S, G_2 и M независимо от условий среды.

Клеточный цикл регулируется белками: **циклин-зависимыми киназами (Cdk)**. Термин «циклинзависимые» подчеркивает зависимость **протеинкиназ** от циклина. Cdkс состоят из двух субъединиц, каждая из которых в отдельности не активна. Для активации Cdk требуется связывание с ней белка **циклина**. В активной форме протеинкиназы представляют собой комплексы **циклин-Cdk (Ц-Cdk)**, где циклин служит активаторной, а Cdk — каталитической субъединицей (рис. 6).



Рис. 6. Объяснение в тексте.

Протеинкиназы играют ключевую роль в **поочередной смене фаз клеточного цикла**. Для каждой фазы клеточного цикла имеются разные сочетания конкретных циклинов и конкретных Cdk. Разные циклины обозначаются латинскими буквами, а разные Cdk — арабскими цифрами. Различают циклины: А, В, Д, Е и протеинкиназы: Cdk-1, Cdk-2, Cdk-4,6 и др.

Запуск клеточный цикл комплексы **циклин Д-Cdk-4** или **циклин Д-Cdk-6**. Эти комплексы функционируют на начальной стадии G_1 -периода, вызывая соответствующие внутриклеточные события и способствуют переходу клеткой «**точки рестрикции**». Вторая половина G_1 -периода происходит под влиянием комплекса циклинов Е-Cdk-2. В фазе S Cdk-2 последовательно соединяется с циклином А и В. В фазе G_2 циклин В связывается с Cdk-1 и вводит клетку в митоз (рис. 7).

Точка рестрикции (R). Показано, что быстро делящиеся клетки млекопитающих в культуре задерживаются на какое-то время в фазе G_1 в точке рестрикции (рис. 8). Если белковый синтез блокирован, то они могут оставаться в этой точке неопределенно долгое время, но если клетка прошла через G_1 , она без задержек проходит фазы S, G_2 и M.

Контрольные «**точки рестрикции**» или «**сверочные точки**» имеются в каждом из четырех периодов цикла (G_1 -, S-, G_2 -периоды и митоз) **контролю подвергается состояние наследственного материала**. От состояния которого выбирается один из вариантов последующих событий:

1. Быстрый переход к следующей стадии цикла;
2. Задержка на текущей стадии — для исправления обнаруженных дефектов.
3. Запуск механизма **апоптоза**, если выявленные нарушения невозможно исправить.

Состояние клетки определяется двумя независимыми параметрами: 1) фазой хромосомного цикла; 2) наличием или отсутствием молекул, разрешающих деление, т. е. определяющих пролиферативное состояние клетки. Клетка, не имеющая сигнала к делению, не способна пройти точку рестрикции и останавливается в этой точке.

Активизация протоонкогенов путем хромосомной транслокации наиболее изученный вариант активизации. Описано более 40 онкогенных хромосомных транслокаций при спорадических лейкомиях и лимфомах, и при некоторых соединительнотканых саркомах. Показательно превращение протоонкогена с-ABL в онкоген у пациентов с **хромосомным миелолойкозом**.

Протоонкоген ABL в норме локализован в 9 хромосоме (9g). Белок с-ABL — **тирозинкиназа** с двойной

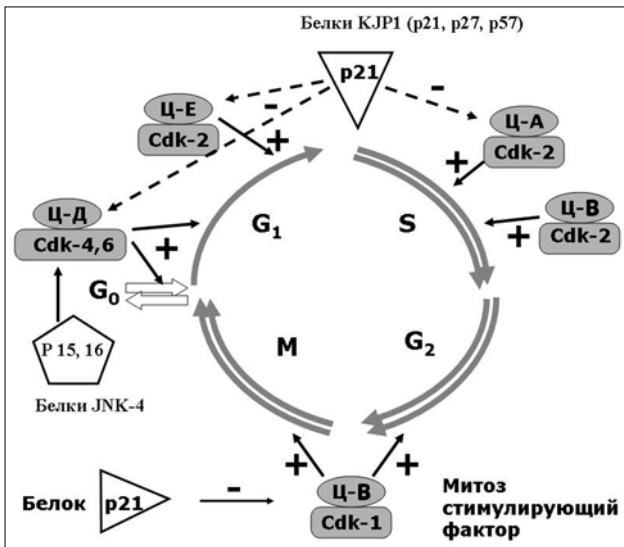


Рис. 7. Регуляция фаз клеточного цикла.

Белки семейства INK4 (p15 и p16) и KIP1 (p21, p27, p57) ингибиторы комплексов циклин-Cdk. Белки p15,16 связываются с Cdk4,6 и препятствуют образованию комплексов Ц-Д- Cdk4,6; белки p21, p27, p57 связываются с уже сформированными комплексами (ингибирование).

функцией: она активирует белок p53 в ходе апоптоза и компоненты МАПК (митозактивируемые протеинкиназы), стимулируя деление клеток. Внутриклеточная тирозинкиназа в норме активируется под воздействием факторов роста и находится под его контролем (рис. 4).

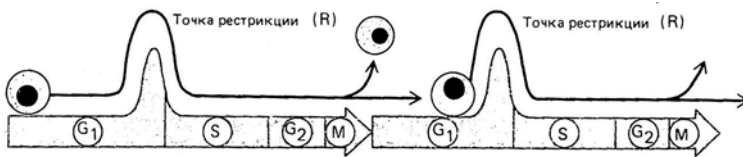


Рис. 8. Точка рестрикции (R) в поздней G₁ фазе клеточного цикла.

Транслокация переносит протоонкоген *ABL* в 22 хромосому в ген *BCR* (от англ. Breakpoint cluster region) (рис. 9). Соседнее размещение *BCR* и *ABL* образует химерный ген, кодирующий химерный белок, более длинный, чем белок *ABL* и с повышенной тирозинкиназной активностью. Усиление тирозиназной активности нового белка, кодируемого химерным геном, активирует компоненты МАПК, стимулируя неконтролируемую пролиферацию лейкоцитов. Возникает начальная стадия хронического миелолейкоза.

По мере развития хронический миелолейкоз становится все более агрессивным, и пациент приобретает дополнительные хромосомные изменения: трисомию 17 или 19 хромосом, вторую филадельфийскую хромосому, мутации других протоонкогенов и мутации генов супрессоров.

Роль хромосомных aberrаций в превращении протоонкогена в онкоген, хорошо иллюстрирует **лимфома Беркитта**. Лимфома Беркитта — опухоль клеток челюсти, с географическим распространением в Экваториальной Африке, у детей. В большинстве опухолей этого типа протоонкоген *MYC* переносится из своего нормального положения в хромосоме 8g24 в положение 14g32 в позицию дистальнее локуса тяжелой цепи иммуноглобулина. Цитогенетически эта мутация проявляется как визуально сбалансированная транслокация 8; 14 (рис. 10). Предполагают, что транслокация переносит активизирующую транскрипционную последовательность, в норме связанную с геном иммуноглобулина, к гену *MYC*.

Функция белка Мус расшифрована не полностью, но известно, что это — фактор транскрипции с мощным влиянием на экспрессию множества генов, участвующих в пролиферации клеток, а также в экспрессии тело-

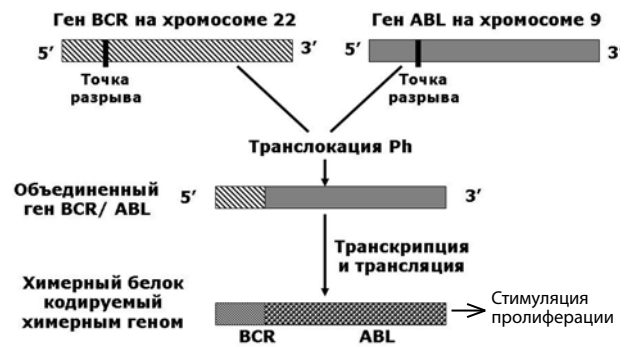


Рис. 9. Превращение протоонкогена *ABL* в онкоген у пациентов с хроническим миелолейкозом.

меры. Транслокация гена *MYC* переводит его в новое хромосомное окружение, вызывая его неконтролируемую экспрессию (рис. 11).

Постоянная экспрессия гена *MYC* приводит к синтезу белка Мус, который влияет на активность ряда генов. Белок Мус тормозит экспрессию гена белка p-27, который является ингибитором ряда комплексов Циклин-Cdk (рис. 11). Одновременно белок Мус активирует ген *Cdc25a*, который кодирует специфическую фосфатазу. Фосфатаза активирует киназы *Cdk4* и *Cdk2*. В результате в клетке формируются активные комплексы *D-Cdk4,6*, запускающие клетку в непрерывный процесс деления.

Гены супрессоры

Онкогены и гены супрессоры имеют главное отличие по принципу действия: первые приводят к малигнизации после изменения функции или экспрессии гена, а вторые после утраты активности гена.

Среди способов «выключения» генов супрессоров различают разные мутации, в результате которых происходит потеря функции обеих аллелей гена. При этом учитывается, что гетерозиготное состояние сохраняет функцию гена, а гомозиготное реализует его потерю. Ген-супрессор — доминантный ген. Гетерозиготность по данному локусу страхует от возникновения опухолей, в случае, если индивид наследует от одного из родителей мутацию в локусе гена-супрессора.

Однако в соматических клетках идет мутационный процесс, который может затронуть доминантную аллель и перенести локус в гомозиготное состояние. Гомозиготность снимает супрессию онкогенности. Это явление называется **потеря гетерозиготности**. Употребляется как синоним — **потеря гена**.

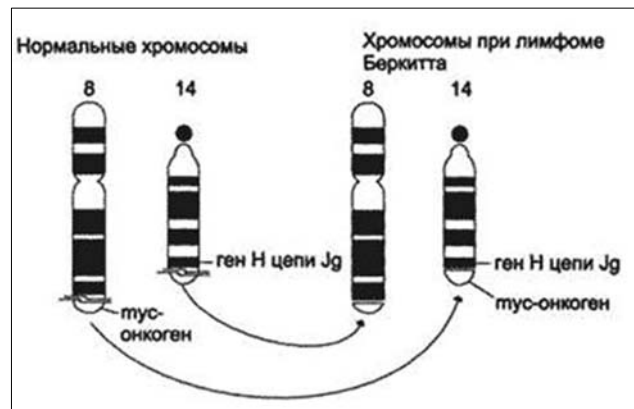


Рис. 10. Транслокация (8;14). Дефектные хромосомы обнаруживаются при лимфоме Беркитта. Дефектная хромосома 8 утрачивает с-тус и приобретает вариабельный район иммуноглобулинов. Локус с-тус транслируется на хромосому 14, где он располагается вблизи константного района с, иммуноглобулинов.

Описано много синдромов, при которых потеря гетерозиготности ведет к злокачественным новообразованиям. В таблице 1 приведены примеры с потерей гетерозиготности конкретных генов, в конкретных хромосомах, которыми мы будем иллюстрировать дальнейшее изложение.

Таблица 1

Примеры хромосомных регионов с частой регулярной потерей гетерозиготности при конкретных опухолях

Хромосомный регион	Заболевания	Связанный ген-супрессор опухоли
5g	Семейный полипоз толстого кишечника; колоректальная карцинома	APC
10g23	Глиобластома; рак простаты	PTEN
13g	Ретинобластома; рак груди; остеосаркома	RBL
17p	Колоректальная карцинома; рак груди	TP53
18g	Колоректальная карцинома	DCC

Наиболее частым генетическим изменением, наблюдаемым при спорадических и семейных опухолях, является соматическая мутация, вызывающая **утрату функции обеих аллелей гена TP53**. Ген локализован в 17 хромосоме в участке p13.1. Делеция сегмента хромосомы, включающие TP53, часто и многократно встречаются при разнообразных спорадических опухолях: яичников, мочевого пузыря, шеи, пищевода, кожи, карциномы легких, молочной железы, глиобластомы мозга, остеогенной саркоме, гепатоцеллюлярной карциноме, колоректальной опухоли.

Среди разнообразных процессов регуляции продукт гена TP53 — белок p53 (при возрастании активности и содержания) вызывает остановку клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на стадии G₁-периода является обязательным условием для проверки целостности ДНК. Остановка клеточного цикла происходит благодаря активации гена P21, продукт которого белок p21 ингибирует комплексы Ц-D-Cdk-4 и Ц-B-Cdk-1, ответственные за прохождение клеткой периодов интерфазы (рис. 7).

В клетках с неповрежденной ДНК остановка клеточного цикла в G₁-периоде событие кратковременное. Однако при двуцепочечных разрывах ДНК, обнаруживающих их ДНК-протеинкиназа фосфорилирует p53, освобождает его от ингибирующего влияния белка MDM2 и делает p53 активным (рис. 12).

Активный белок p53, являясь **транскрипционным фактором**, активирует ген белка p21. Белок p21 ингибирует всех комплексов **циклин-Cdk** (рис. 12).

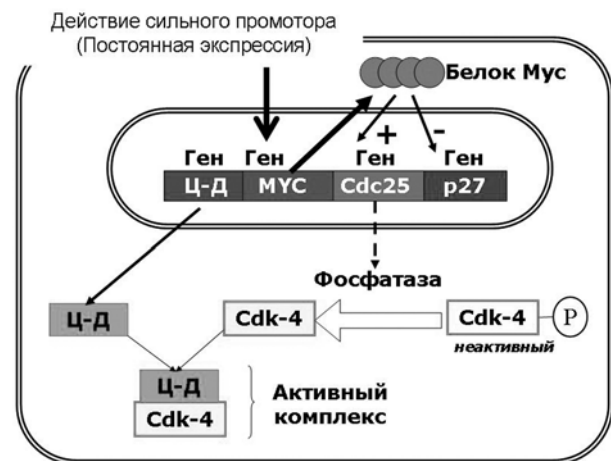


Рис. 11. Активация онкогена Мус действием сильного промотора иммуноглобулина.

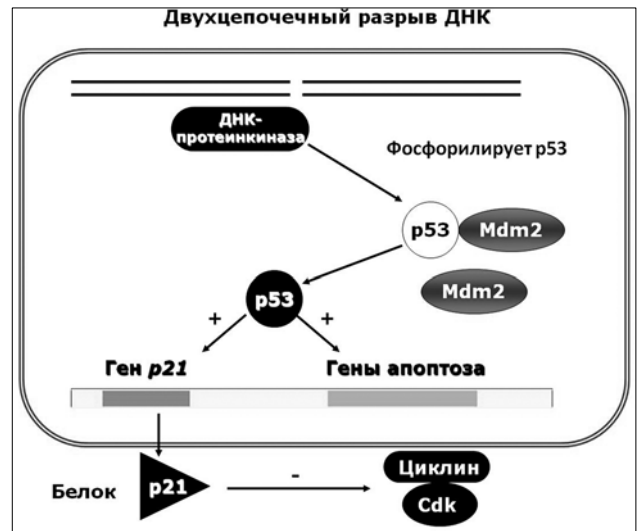


Рис. 12. Механизм остановки цикла при двуцепочечных разрывах ДНК.

Если повреждения хромосом достаточно велики и исправление затягивается, то длительно сохраняющий высокую активность белок p53 начинает стимулировать серию других генов — **запускающих апоптоз**. Апоптоз приводит к элиминации клеток с дефектным геном.

Таким образом ген TP53 является опухолевым супрессором, белковый продукт которого противодействует митогенным сигналам и обеспечивает развитие апоптоза. При «**выключении**» гена TP53 вероятность опухолевой трансформации резко возрастает.

Синдром Ли-Фраумени.

Существуют «**раковые семьи**» с наличием множества разных форм рака: несколько типов саркомы костей и мягких тканей, рак груди, рак мозга, лейкомия и др. Эти формы наследуются по аутосомно-доминантному типу и поражают членов семей в необычайно раннем возрасте (рис. 13). Этот разнообразный фенотип известен как **синдром Ли-Фраумени**.

В настоящее время путем ДНК-анализа показана роль гена супрессора TP53 в развитии синдрома. Установлено, что больные в 70% семей с синдромом Ли-Фраумени несут мутантную форму гена TP53, как унаследованную мутацию. Одна из двух мутаций, необходимых для инактивации гена TP53, присутствует в половых клетках, а при спорадических опухолях обе мутации происходят в соматических клетках.

Белок p53 — ядерный белок, связанный с ДНК, важный компонент клеточного ответа на повреждение ДНК. P53 как фактор транскрипции активирует транскрипцию генов, останавливающих клеточное деление, что обеспечивает репарацию ДНК (для репарации необходимо время). В случае непоправимых дефектов ДНК белок p53 запускает систему апоптоза.

Утрата функции белка p53, позволяет клеткам с поврежденной ДНК выжить и делиться, распространяя потенциально онкогенные мутации.

Потеря гетерозиготности региона TP53 в p плече 17 хромосомы проиллюстрирована в нашей предыдущей публикации [5].

Ген ретинобластомы RB1 также часто изменяется при многих опухолях. Ген RB1 находится в 13 хромосоме (13 g 14). Ген клонирован в 1986 году, он состоит из 180 ТПН и кодирует белок (Rb) с молекулярной массой 110 kDa.

Белок Rb осуществляет свою работу путем **гипо- и гиперфосфорилирования** на разных этапах клеточного цикла. В гипофосфорилируемом состоянии он блокирует клеточный цикл между G₁ и S периодами, тормозя вход в S фазу. Когда белок становится более фосфорилирован, он высвобождает факторы транскрипции, допуская вход в S-фазу, затем последовательно дефосфо-

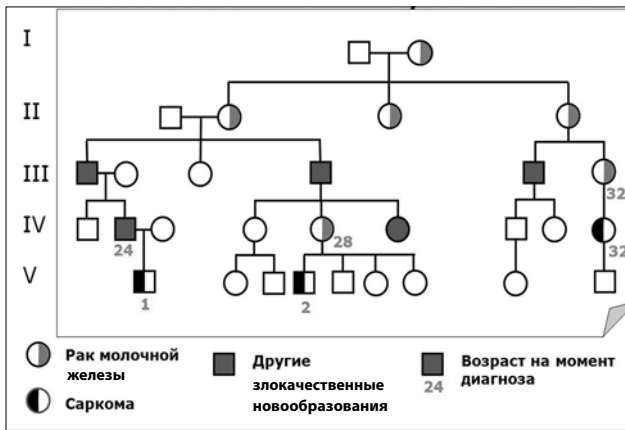


Рис. 13. Родословная при синдроме Ли-Фраумени, с развитием рака груди, сарком и других злокачественных опухолей.

рируется в течении клеточного цикла, что позволяет ему снова функционировать, блокируя переход в S-фазу следующего цикла. Очевидно, что утрата гена RB1 лишает клетку возможной контрольной точки и приводит к неконтролируемой пролиферации. Функция этого белка состоит в ингибировании **транскрипционного фактора (E2F — DP)**.

В неделящихся клетках белок Rb, имея высокое сродство к комплексу E2F-DP, соединяется с комплексом и блокирует его (рис. 14 А).

Под действием циклин D-Cdk 4,6 (протеинкиназные комплексы G₁-периода) белок pRB фосфорилируется и теряет сродство к E2F-DP (рис.14Б). В результате комплекс E2F-DP становится активным и способным выполнять функцию транскрипционного фактора и активирует целый ряд генов:

- а) Гены циклинов E, A и киназ Cdk-2, Cdk-1 (компоненты следующих стадий цикла);
- б) Гены ключевых ферментов синтеза дезоксирибонуклеотидов и репликации ДНК (ДНК-полимеразы, белка HCNА и др.).

в) Генов стимулирующих в конце G₁-периода экспрессию **циклинов В**, которые характерны для S и G₂-периодов.

Циклины следующих стадий цикла постоянно фосфорилируют белок Rb, поддерживая таким образом высокую активность комплекса **E2F-DP**. В результате клетка неоднократно проходит **точку рестрикции** и вступает в состояние непрограммированной пролиферации (рис. 15).

Если оба гомологичных гена в клетке находятся в мутантном состоянии, белок Rb не синтезируется и не блокирует комплекс DP/E2F, который переводит клетку в S-период и заставляет ее делиться чаще объективной потребности пролиферации.

Известен вариант блокады белка Rb ДНК вирусом SV40 при инфицировании пациента при сохранении гетерозиготности и нормальной продукции pRb, вирусный белок связывается с pRb и блокирует его взаимодействие с E2F/DP1, что приводит к аналогичным

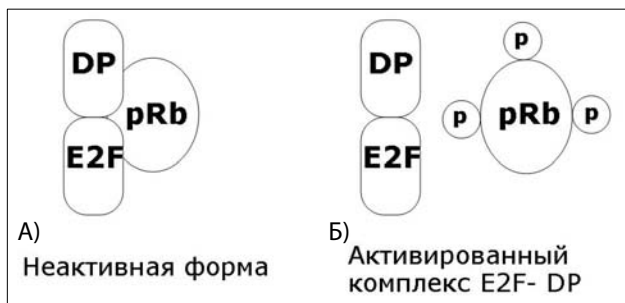


Рис. 14. Роль белка Rb1 в регуляции активности транскрипционного фактора E2F-DP.

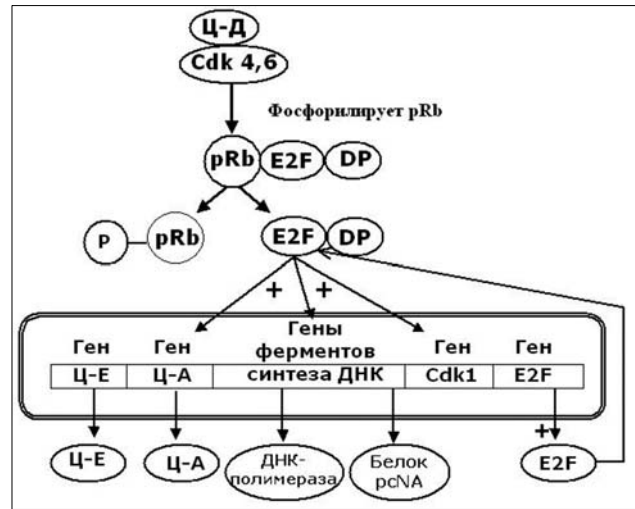


Рис. 15. Потеря гена RB1 переводит клетку в S период и заставляет ее постоянно делиться.

последствиям неуправляемой клеточной пролиферации.

Ретинобластома, образец болезни, вызываемой мутацией в гене-супрессоре опухолевого роста. Известно две формы ретинобластомы: наследственная и спорадическая. При наследственной форме множественные опухоли возникают в обоих глазах, при спорадической форме возникает только одна опухоль, и только в одном глазу.

40% случаев ренобластомы — наследственная форма, при которой ребенок наследует один мутантный аллель RB1. К развитию опухоли приводит соматическая мутация в одной единственной клетке сетчатки, приводящая к потере гетерозиготности. Таким образом, ретинобластома возникает **по двухударному механизму**: одна мутация происходит в гаметах, другая в соматических клетках. «Двухударная» модель, впервые описанная для ретинобластомы, теперь используется при анализе патогенеза других наследственных опухолей (семейный полипоз толстой кишки, семейный рак груди, нейрофибритоз, наследственная непиллиозная карцинома кишечника, синдром Ли-Фраумени и др.). 60% случаев ретинобластомы — ненаследственные (спорадические). В этих случаях оба аллеля RB1 в одной клетке сетчатки инактивируются независимо друг от друга (две соматические мутации). Очевидно, что два таких события в одной клетке — редкий случай, поэтому наблюдается

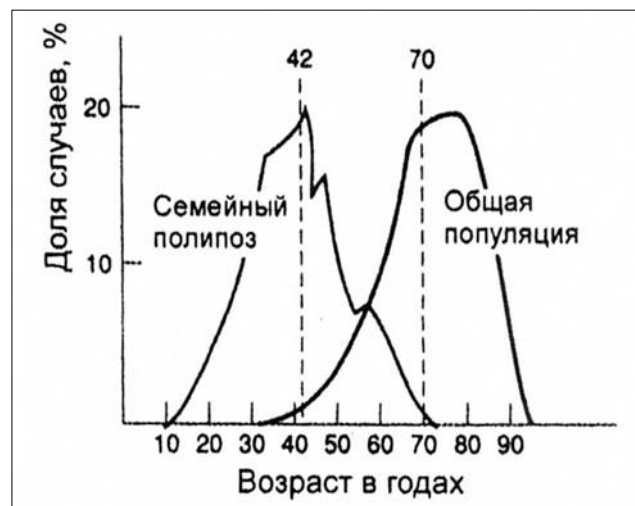


Рис. 16. Распределение по возрасту пациентов с разными формами рака толстой кишки.

Таблица 2

TP53 и RB1 — гены супрессоры опухолевого роста

Ген	Продукт и возможные функции гена	Болезни с патологией гена	
TP53	p53 Регуляция клеточного цикла	Семейный рак. Синдром Ли-Фраумени	Спорадический рак. Рак яичников, мочевого пузыря, пищевода, кожи, карциномы лёгких, молочной железы, глиобластомы мозга, остеогенной саркомы, гепатоцеллюлярной карциноме, колоректальной опухоли.
RB1	p110 Регуляция клеточного цикла	Ретинобластомы	Ретинобластомы, мелкоклеточная карцинома лёгкого, рак груди и др.

только монолокальная опухоль и только в одном глазу.

Выжившие дети с наследственной формой ретинобластомы имеют повышенный в **400 раз** риск развития других опухолей. Риск значительно выше, если ребенок получал лучевую терапию. Пациенты с наследственной формой уже несут мутацию в одном аллеле *RB1* во всех клетках их тела, они подвержены другим опухолям вследствие потери гетерозиготности.

Ген *RB1* экспрессируется во многих тканях, однако потеря *RB1* вызывает опухоли в детстве только в сетчатке, а в более позднем возрасте — в тканях мезенхимального происхождения.

В таблице 2 показано участие генов *TP53* и *RB1* и их белков в наиболее изученных процессах онкогенеза.

Рак в семье. Больные с наследственными синдромами рака составляют около 7% всех больных раком. Идентификация генетической основы их болезни имеет большое значение для своевременной клинической помощи семье и для понимания рака в целом. В частности, хорошо известно, что для наследственных форм рака характерно их раннее начало и позднее начало при спорадических формах одноименных раков (рис. 16). Поэтому семейная история рака должна вызывать подозрение у врача относительно здоровья родственников первой-второй степени родства. Эта настороженность позволяет поставить ранний, а значит своевременный диагноз.

Представление о «двухударной» модели рака — следствие многочисленных исследований наследственных форм рака. Эта модель послужила основой современных представлений о том, что для возникновения рака единственной мутации недостаточно, и для его развития требуется от трех до семи случайных независимых событий.

Примечательно, что из всех известных сегодня онкогенов, при наследственных синдромах рака обнаружено наследование только некоторых из этих протоонкогенов.

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-Медиа, 2013. — 592 с.
4. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Новосибирск: Сиб. универс. изд-во, 2003. — 478 с.
5. Майборода А.А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 116. №1. — С. 134-138.
6. Мушкамбаров Е.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. — М.: МИА, 2007. — 536 с.
7. Роберт Л., Ньюсбаум и др. Медицинская генетика. — Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
8. Фогель Ф., 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, 1.

ПЕДАГОГИКА

© ШУМАТОВ В.Б., КРУЛОВИЧ Е.В., ТРУСОВА Л.Н., РАССКАЗОВА В.Н. — 2013
УДК: 61.378

ПУБЛИЧНЫЙ ДОКЛАД КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ОТКРЫТОСТИ И ОБЩЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОВРЕМЕННОГО ВУЗА

*Валентин Борисович Шуматов, Елена Валентиновна Крукович,
Людмила Николаевна Трусова, Валентина Николаевна Рассказова*
(Владивостокский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.Б. Шуматов)

Резюме. Публичный доклад достаточно активно применяемая форма обеспечения информационной открытости государственных или муниципальных общеобразовательных учреждений. Высшие профессиональные учреждения до последнего времени публичный доклад в информационном пространстве не применяли. Владивостокский государственный медицинский университет впервые по итогам 2010 года подготовил аналитический публичный документ в виде публичного доклада для широкого информирования общественности об основных результатах и проблемах его развития в отчетный период.

Ключевые слова: общественная оценка, открытость, публичный доклад.

PUBLIC REPORT AS A TOOL FOR TRANSPARENCY AND PUBLIC EVALUATION OF CONTEMPORARY UNIVERSITY

*Valentin Borisovich Shumatov, Elena Valentinovna Krukovich,
Lyudmila Nikolaevna Trusova, Valentina Nikolaevna Rasskazova*
(Vladivostok State Medical University)

Summary. A public report is a sufficiently active applied form of providing informational transparency of State or municipal educational institutions. Higher vocational institutions until recently did not use public report in the information space. Vladivostok State Medical University for the first time in 2010, has prepared an analytical document as public report for widespread public informing of the major results and problems of its development during the reporting period.

Key words: public assessment, openness, public report.

Целенаправленная деятельность Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ГБОУ ВПО ВГМУ Минздрава России) по реализации стратегического плана и программы стратегии развития до 2020 года, осуществляемая в соответствии с действующим законодательством в области образования и здравоохранения, «Концепцией проекта федерального закона «Об образовании в Российской Федерации», утвержденная комиссией Правительства РФ по законопроектной деятельности (приказ от 01.06.2009 г. №20), «Концепцией развития системы здравоохранения до 2025 года» определила потребность и своевременность открытого информирования общественности о состоянии и перспективах развития вуза.

Публичный доклад — аналитический публичный документ в форме периодического отчета образовательного учреждения перед обществом, обеспечивающий регулярное (ежегодное) информирование всех заинтересованных сторон о состоянии и перспективах развития образовательного учреждения [1]. Публичный доклад — важное средство обеспечения информационной открытости и прозрачности вуза, форма широкого информирования и согласования интересов всех участников образовательного процесса, в том числе, работодателей, родителей, институтов власти и общественности о деятельности, об основных результатах и перспективах развития в отчетный (годовой) период.

Начиная с 2010 г., ежегодный Публичный доклад ГБОУ ВПО ВГМУ Минздрава России готовится на основе результатов самообследования, мониторинга качества основных процессов, статистических и целевых показателей деятельности университета. Публичный доклад включает оценку эффективности работы, выявление проблем и постановку задач на предстоящий период развития.

Публичный доклад реализуется во исполнение ст.

32 Закона Российской Федерации «Об образовании», в соответствии с письмом Департамента стратегического развития Минобрнауки России от 28.10.2010 г. № 13-312 и письмом Департамента образования и науки Приморского края от 03.11.2010 г. № 20-04.07/7340, а также на основе Положения о подготовке и публикации публичного доклада ГОУ ВПО ВГМУ Минздравсоцразвития России, принятого на заседании Ученого совета 28.12.2010 г., протокол № 3.

Подготовке и реализации публичного доклада предшествовал подготовительный период, была сформирована рабочая группа по подготовке и реализации ежегодного сетевого графика Публичного доклада, представленного на рисунке 1.

Проведена работа в части принятия ряда локальных нормативных документов, включая разработку положения о подготовке и публикации Публичного доклада с отражением таких разделов как: общие положения; основные функции; структура и содержание; подготовка, публикация, презентация и распространение доклада с последующим принятием на заседании Ученого Совета университета и утверждением ректором.

Основными функциями Публичного доклада ГБОУ ВПО ВГМУ Минздрава России являются:

- ориентация обучающихся и общественности в особенностях организации образовательного процесса и иных видах деятельности (научно-исследовательской, лечебной, международной, воспитательной, культурно-массовой и пр.), традициях и нововведениях, układu и дополнительных образовательных услугах и др.;

- отчет о выполнении государственного и общественного заказа по основным и дополнительным образовательным программам;

- получение общественного признания достижений университета;

- расширение партнерства и сотрудничества во всех сферах деятельности, повышение эффективности деятельности вуза в интересах потребителей образовательных услуг;

— привлечение обучающихся, работников вуза, работодателей, выпускников, общественности к оценке деятельности университета, к разработке предложений по стратегическому и текущему развитию.

Доклад включает аннотацию, основную часть (текстовая часть по разделам, иллюстрированная необходимыми графиками, диаграммами, таблицами и др.), приложения с информационным материалом. Доклад содержит следующие важные разделы: общая характеристика вуза; условия осуществления образовательного процесса; особенности образовательного процесса; результаты образовательной деятельности; научная и инновационная деятельность; социальное, частно-государственное партнерство; финансово-экономическая деятельность; решения, принятые по итогам общественного обсуждения; заключение, перспективы развития университета.

Подготовка Публичного доклада является организованным процессом и включает в себя следующие этапы:

— утверждение состава и руководителя (координатора) рабочей группы, ответственного за подготовку доклада;

— утверждение сетевого графика работы по подготовке доклада;

— разработка и утверждение структуры доклада;

— сбор необходимых для доклада данных, в том числе посредством опросов, анкетирования, иных социологических методов, мониторинга и пр.;

— написание всех разделов доклада, его аннотации, включая варианты для публикации;

— представление и общественное обсуждение проекта доклада на общей конференции сотрудников и обучающихся университета;

— доработка проекта доклада по результатам обсуждения;

— представление и принятие доклада на Ученом Совете, утверждение доклада ректором и подготовка его к публикации;

— утверждение перечня мероприятий, связанных с распространением доклада и формы обратной связи.

Утвержденный Публичный доклад публикуется и доводится до общественности в следующих формах:

— размещение доклада на Интернет-сайте вуза: <http://vgmu.ru/>

— издание Публичного доклада;

— обсуждение на конференциях, собраниях, встречах с обучающимися всех этапов обучения, сотрудниками университета, работодателями, медицинской общественностью, общественными молодежными формированиями и пр.;

— использование сайта университета для контактной информации и организации обратной связи для общественной оценки деятельности университета, включая вопросы, отзывы, оценки, предложения и др.

Безусловно, каждый анализируемый год имеет свои особенности, которые отражаются в публичном докладе.

Так, отличительной особенностью Публичного доклада за 2010 год является то, что выполнялся он впервые и был ориентирован на развитие непрерывности, доступности и качества образования в условиях модернизации системы здравоохранения и образования России [2].

Итогом работы университета, отраженного в Публичном докладе за 2011 год, явилось дальнейшее внедрение стратегического управления, оптимизации

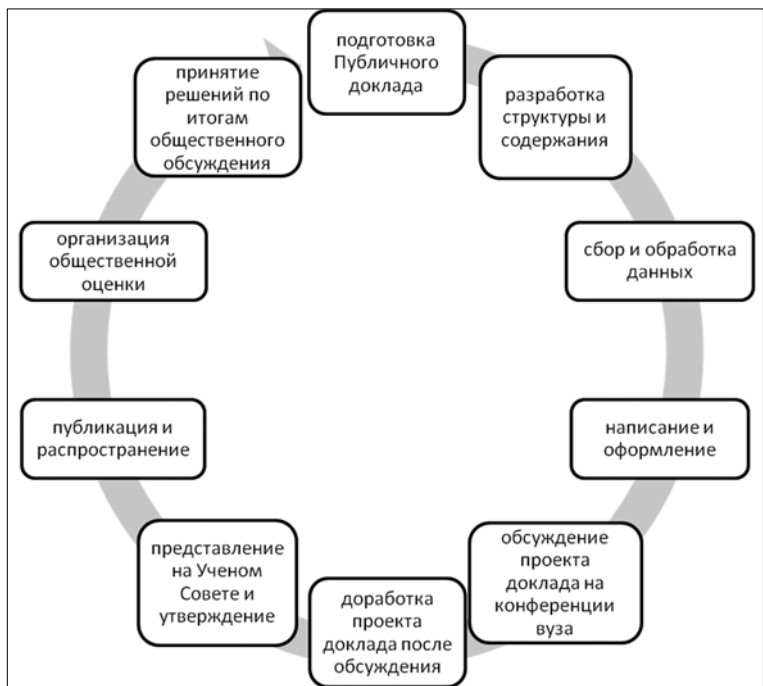


Рис. 1. Сетевой график по подготовке Публичного доклада.

стратегического развития и инновационных преобразований по всем направлениям деятельности с целью обеспечения эффективных самостоятельных действий в приращении и эффективном расходовании ресурсов университета. Впервые в Публичном докладе за 2011 год имеет место актуализация инновационного развития вуза. Внедрение инноваций и нововведений — это процесс качественных изменений, направленных на оптимизацию и устойчивое развитие вуза с положительным экономическим эффектом.

Сегодня ГБОУ ВПО ВГМУ Минздрава России строит взаимоотношения с потребителями образовательных услуг на новой парадигме: «от формирования знаний, умений, навыков к овладению компетенциями» [3].

Публичный доклад широко используется как информационно-аналитический документ руководством университета, деканатами, отделом качества, структурными подразделениями, кафедрами, преподавателями и обучающимися.

Публичный доклад становится востребованной формой обеспечения информационной открытости для всех высших профессиональных образовательных учреждений России, а также стимулом для активного участия в совместной деятельности и развития информационного пространства.

Таким образом, Публичный доклад ориентирован на широкое информирование и вовлечение всех заинтересованных сторон: сотрудников, обучающихся, родителей, работодателей, органов власти, институтов гражданского общества, профессиональных и молодежных формирований и всех желающих в обсуждении результатов деятельности и приоритетных направлений развития, является площадкой для подготовки к профессионально-общественной аккредитации по инициативе вуза. Целью данного направления является повышение качества подготовки кадров, признание процесса и результатов деятельности вуза, отвечающими согласованным критериям и требованиям, предъявляемыми работодателями, потребителями образовательных услуг, общественными организациями и обществом в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общие рекомендации по подготовке Публичных докладов региональных (муниципальных) органов управления об-

разованием и образовательных учреждений. Приложение 1 к Письму Министерства образования и науки РФ от 28 октября

2010г. № 13-312 «О подготовке Публичных докладов».

2. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Невзорова В.А. и др. Публичный доклад о результатах деятельности Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации за 2010 год. — Владивосток: Медицина ДВ, 2011. — 74с.

3. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Невзорова В.А., Трусова Л.Н. Публичный доклад о результатах деятельности Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации за 2011 год. — Владивосток: Медицина ДВ, 2012. — 104 с.

Информация об авторах: Шуматов Валентин Борисович — ректор, д.м.н., профессор; Крукович Елена Валентиновна — проректор по учебно-воспитательной работе, д.м.н., профессор; Трусова Людмила Николаевна — доцент кафедры, к.м.н.; Рассказова Валентина Николаевна — старший преподаватель, к.м.н., 690002, Владивосток, проспект Острякова, д.2, e-mail: v.rasskazova@mail.ru

© ОНУЧИНА Е.В. — 2013
УДК: 378.184:378.661 (571.53)

МОЛОДЕЖНЫЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК — ВАЖНОЕ ЗВЕНО В ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТА

Елена Владимировна Онучина

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

Резюме. В статье рассмотрено влияние молодежного научного кружка на формирование специалиста. Рассматриваются ключевые направления работы в кружке при клинической кафедре: подготовка тематических больных для клинических разборов, развитие этико-деонтологических навыков, научно-исследовательская работа, развитие ораторского искусства и навыков презентации, формирование личности врача. Делается заключение, что студенты-кружковцы, как правило, выделяются среди других студентов глубиной и широтой знаний, лучшим владением речью, активностью и целеустремленностью. Молодежный научный кружок обеспечивает формирование более ранней профессиональной зрелости, что способствует максимальному раскрытию потенциала и возможностей будущего специалиста.

Ключевые слова: молодежный научный кружок, подготовка специалиста, научно-исследовательская работа специалиста, предметные медицинские олимпиады.

YOUTH SCIENTIFIC CIRCLE — AN IMPORTANT LINK IN TRAINING OF SPECIALIST

E. V. Onuchina

(Irkutsk State Medical University)

Summary. In this paper the influence of youth scientific circle on forming a specialist is considering. The key areas of work in the circle of the clinical department: preparation of thematic patients for clinical analysis, development of ethical and deontological skills, scientific research, the development of oratory art and presentation skills, the formation of personality of a physician are considered. It has been concluded that students- members of the circle, as a rule, are distinguished among the other students by the depth and breadth of knowledge, better keeping of their speech, activity and single mindedness. Youth scientific society provides for the formation of earlier professional readiness, which helps to maximize the full potential and capabilities of the future specialist.

Key words: Youth scientific circle, training spetsilist, scientific research of specialist, medical subject Olympics.

Молодежный научный кружок является важным звеном в подготовке педагогических, научных и врачебных кадров вуза медицинской направленности [2,3,4]. Современный молодой специалист должен владеть определенной суммой фундаментальных и специальных знаний, иметь сформированное профессиональное мышление и обладать способностью к саморазвитию и самообразованию. Образовательный процесс, сводящийся только к учебной деятельности в рамках предмета, не может в полном объеме создать условия для формирования указанных качеств. Важным компонентом в обучении студента, получающего высшее образование, должно стать его непрерывное на протяжении всего периода обучения в высшем учебном заведении участие в работе студенческого научного общества, которое реализуется в виде активного посещения одного или нескольких молодежных научных кружков. Задача молодежного научного кружка заключается не только в том, чтобы дать студенту дополнительные знания по конкретному предмету, но, прежде всего, стимулировать развитие у него творческой инициативы и мыслительной деятельности, связанных не с пассивным восприятием готовых знаний, а ориентацией на их активное и самостоятельное приобретение. Формы реализации

поставленных задач у молодежного научного кружка многогранны.

Первой составляющей его деятельности являются регулярные тематические заседания. При формировании годового тематического плана кружка за основу берется учебная программа по предмету. Однако заседания кружка не повторяют курс обязательного обучения, а рассматривают наиболее сложные его разделы, разбирая дополнительные или частные вопросы темы с учетом современных представлений, излагающихся в периодической печати и средствах электронной информации. Часто обсуждаются альтернативные взгляды на проблему. Уровень заседания кружка существенно возрастает в случае ведения заседания специалистом по обсуждаемой проблеме. Преподаватель с учетом своего личного богатого профессионального опыта сам по себе становится дополнительным источником для получения новых знаний. Истинной школой для студентов является демонстрация тематических больных, что позволяет применить полученные теоретические знания на практике. При этом студент, представляющий разбираемого больного, сообщает его субъективные данные, участвует совместно с преподавателем в физикальном обследовании, сооб-

щает концепцию предварительного диагноза. Далее в отсутствии больного намечается план обследования, докладываются результаты дополнительных методов. Разбор больного при участии преподавателя заканчивается формулировкой развернутого клинического диагноза, основанного на результатах всеобщего обсуждения, полученных данных. В процессе подготовки к заседанию кружковцы учатся самостоятельно работать с больными, представлять их аудитории, отвечать на возникающие у присутствующих вопросы. Такой подход способствует формированию клинического мышления. Помимо этого, контакт с больными дает наглядное представление и по вопросам биоэтики и деонтологии. Тем самым суммарно достигается наилучший эффект — студенты дополняют и закрепляют свои знания, по обсуждаемым вопросам.

Второй составляющей работы молодежного научного кружка является стимуляция соревновательной активности студентов через предметные олимпиады. Для реализации этой задачи, как правило, выбираются те разделы учебной программы, которые нуждаются в значительных усилиях для изучения. Примером может служить олимпиада по электрокардиографии (ЭКГ) на кафедре пропедевтики внутренних болезней [5]. Мероприятие проводится в заранее известный день, во вне учебное время. Все участники одновременно вскрывают полученные пакеты с заданиями. В пакете находятся три электрокардиограммы из трех разделов: нарушение функции возбудимости, проводимости, ЭКГ при инфаркте миокарда. Необходимо по каждой ЭКГ представить алгоритм расшифровки и написать ЭКГ — заключение. Жюри из преподавателей кафедры по трехбалльной шкале оценивают правильность ЭКГ — заключения, полностью описания алгоритма и время, затраченное на расшифровку. Три студента, набравшие наибольшее количество баллов, признаются победителями. После подведения итогов в торжественной обстановке, обычно на общекурсовой лекции, вручаются дипломы. Участие в олимпиаде требует от студента дополнительного, углубленного знакомства с темой, что побуждает его к самостоятельной познавательной деятельности, развивает умение логически и оперативно мыслить. Участие студента в конкурсе по предмету не только способствует усвоению учебного материала, но и развивает в нем

характер «борца», стремящегося к достижению поставленной цели.

Третьей составляющей деятельности кружка является научно-исследовательская работа студентов. Основой ее проведения является уже не программный материал и не репродукция ранее известного. В ходе выполнения научно-исследовательской работы идет создание новых, часто ранее не известных знаний. Проходя все этапы научно-исследовательской работы [1], студент учится организации и анализу своей деятельности. У него формируются самые разнообразные дополнительные навыки, которые не предусмотрены в рамках обычного учебного процесса. Например, студент получает навыки библиографического поиска, перевода и реферирования иностранной специальной литературы, выполнения самого исследования с использованием клинических, лабораторных или инструментальных методик, статистической обработки полученного материала. Выступая с докладом на студенческой научной конференции, студент осваивает технику публичного выступления, а при написании тезисов и статей — краткого и точного изложения материала. Научный анализ позволяет полнее раскрыть творческий потенциал студента. В свою очередь, успешная творческая деятельность тесно сопряжена с ростом уверенности в себе, повышением самооценки и уважением со стороны сокурсников. Студенческий научный кружок не редко является первым шагом на пути в большую науку. Часто первая студенческая научная работа становится началом большого творческого пути с последующей защитой кандидатской и докторской диссертаций.

Нельзя не отметить, что посещая молодежные научные кружки на разных кафедрах, студент получает наиболее широкое представление о различных врачебных специальностях, что способствует его более точной профессиональной ориентации. Работа в кружке позволяет проверить себя и не допустить ошибки выбора.

Студенты-кружковцы, как правило, выделяются среди других студентов глубиной и широтой знаний, лучше владеют речью, более активны и целеустремленны. Молодежный научный кружок обеспечивает формирование более ранней профессиональной зрелости, что способствует максимальному раскрытию потенциала и возможностей будущего специалиста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев А.Н. Научное исследование. Курсовые, дипломные и диссертационные работы. — М.: МГОПУ, 2001. — 112с.
2. Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Студенческий научный кружок — эффективная форма углубленного изучения предмета // Учебно-методическая работа в Иркутском государственном медицинском университете / Под ред. Ю.А. Горяева, И.В. Малова. — Иркутск: ИГМУ, 2001. — С. 63.
3. Калягин А.Н. Студенческий научный кружок кафедры пропедевтики внутренних болезней: вехи на историческом пути и перспективы (к 80-летию со дня основания) // Вопросы экспериментальной и клинической медицины. Сборник тезисов 70-й итоговой научной студенческой конференции СНО им. И.И. Мечникова. — Иркутск: ИГМУ, 2004. — С. 15-16.
4. Копысова Л.А. Развитие мотивации профессиональной деятельности у обучающихся в медицинском ВУЗе // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. — 2008. — № 59. — С. 38-43.
5. Онучина Е.В., Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Синдыхеева Н.Г., Осипок Н.В. Олимпиада по электрокардиографии как стимул к качественному изучению ЭКГ в курсе пропедевтики внутренних болезней // Воспитательная работа в ИГМУ. Материалы учебно-методической конференции. — Иркутск, 2007. — С. 52-53.

Информация об авторе: Онучина Елена Владимировна — д.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: elonu@mail.ru

© УСОВ Л.А., УСОВА Н.Ф. — 2013
УДК: 378.184:378.661 (571.53)

ЕЩЁ РАЗ О ПРОБЛЕМАХ И ЗАДАЧАХ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Лев Акимович Усов, Нэлли Федоровна Усова

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

Резюме. Рассмотрен вопрос повышения культурного уровня студента, более совершенной профориентации в ходе обучения, оптимизация приёмов самообразования специалиста.

Ключевые слова: высшая школа, медицина, образование.

ONCE MORE ON THE PROBLEMS AND TASKS OF HIGHER MEDICAL EDUCATION

L.A. Usov, N.F. Usova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The problem of raising the cultural level of a student, more perfect vocational guidance during training, optimization of techniques of self-education of a specialist have been considered.

Key words: higher education, medicine, education.

Борис Жutowский, известный художник — портретист и книжный иллюстратор, человек из круга Игоря Губермана, в телепередаче, посвящённой его юбилею, говоря о воспитании молодых людей заявил: «Надо научить их стилю, а мастерству их научит жизнь». Это в высшей степени справедливо в отношении людей искусства. А вот приложима ли эта идея к подготовке врача? Если подойти к проблеме формально, ответ однозначен — нет и нет. А если исходить из того, что врач как личность формируется в ходе постоянного, фактически пожизненного, самосовершенствования? А мы все, от заслуженного профессора и до ассистента, без учёной степени лишь помогаем им, да и то на первых порах. В этот начальный период нам надо поделиться со студентами своей любовью или хотя бы увлечённостью своим предметом. При этой нашей погружённости в свой предмет мы зачастую словно бы спелёнуты ею. А ведь любой предмет — это лишь доля от энциклопедической глыбы знаний, что призван дать будущему врачу ВУЗ. Нередко предмет это всего — то около 2%. Но и эти малые величины должны не просто соприкасаться со смежными дисциплинами, а быть в неразрывном взаимопроникновении. Только немногие из наших учебных дисциплин естественным образом сливаются с прочими предметами. Это и медицинская биология с её информацией о клетке, видах обмена и основами генетики. Это и общая патология. Грубо говоря, это альянс патологической анатомии и патофизиологии, что почти вопреки учебным планам и программам по редкому счастью в нашем вузе являют единую кафедру. Это и фармакология, смыкающаяся со многими дисциплинами. Это хотя и пренебрежено ныне существующими программами, но их никак нельзя назвать современными. Ясно, что эти программы, написанные, возможно, и лучшими кафедрами страны, перегружены специфичной информацией. Она зачастую носит чисто справочный характер. И тут одна из забот высшей школы — оставить самое существенное — современное, притом согласно известной формуле «сколько необходимо и достаточно», как это принято в точных науках. Это дело каждой кафедры — отсечь то, что не помогает формированию образа мышления современного эскулапа, но и никогда ему не потребуется в реальной работе. «Доводить» свою программу до идеала, т.е. максимально направленной на воспитание врачебного мышления — это, что говорится — «резать по живому». Но ведь объём любой дисциплины удваивается каждое десятилетие. А мозг, увы! И тут не помогут самые совершенные планшетники и айфоны (да и они требуют умения!)

В этом «ужимании» программ самым дельным образом могут и должны помочь им в выборе будущего профиля — инфекции ли, неврология, глазные болезни или что другое.

В этом случае необходимо сознательно акцентировать внимание на том, что важнее для каждого медицинского профиля. К примеру — необъятную ныне фармакологию удастся сократить, и намного. Избранные препараты нужны базовые (без аналогов).

Притом не лишне помнить, что к моменту окончания вуза и некоторые препараты исчезнут как таковые, у иных изменится дозировка, откroются противопоказания. Следует задуматься над шуточной мыслью Edens «Спешите воспользоваться новым препаратом, пока не открылись его побочные свойства». В этой шутке про-

слеживается и нынешняя тенденция околomedцинского бизнеса.

А один из путей сокращения объёма рабочих программ — обучение студентов находить справочные материалы через интернет, тем готовя их к жизни, а не только к экзамену.

И ещё — чем выше общая культура нашего студента, тем более он возьмёт из любого кусочка информации. Из явлений общекультурных для врача на видном, а подчас главном месте находится знание языка — и латыни, и одного из европейских, но особенно языка родного. Именно на русском языке ему предстоит общаться с пациентами и коллегами. На нём пишутся истории болезни, эпикризы и протоколы вскрытий. При сравнении медвуза с иными школами видно преимущество этой части нашего образования. Не отсюда ли врач-писатели Антон Чехов или Викентий Вересаев?

Нам приятно здесь сказать, как много наших студентов всех факультетов активно работают над собой в Дни литературы и поэзии. Хотя и у них есть немалые задачи — ещё лучше изучить язык, значение и музыку каждого использованного ими слова.

При этом едва ли не важнейшим является воспитание человечности, сочувствие к страдальцу, больному. А мы порой видим, как юная наша студентка (в медицинском халате) где-то в автобусе лениво отводит взгляд от входящего человека на костылях и продолжает занимать его место. Решению, точнее, подходу к решению служит в частности славное движение в рядах наших студентов первых курсов в виде шефства над детскими домами и приютами. Но как же этого мало!

Они, наши любимые студенты, должны стать ещё и классными медицинскими психологами. В этом случае они смогут проникнуть в мысли и страдания больного, они проникновеннее соберут анамнез — эту первую дверцу в диагноз.

А это возможно лишь при прямом контакте с больным человеком. К сожалению (мы это предчувствуем!) подходит время, когда между студентом и больным возникнет некая стенка — симуляционные технологии. Они, как думается, возникли как реакция на претензии пациентов, не удовлетворённых врачевным обслуживанием, холодностью, а то и ошибками в диагностике, проведении процедур и манипуляций.

Вот об этом подробнее. Никакой, самый совершенный муляж не позволит «набить руку» по части техники внутривенного введения иглы или спинальной пункции. Пусть существуют в мире аппараты, способные провести операцию от начала до конца, следуя программе. Но ведь нет двух одинаковых пациентов, даже если они близнецы и даже однойцевые!

В нашем понимании существует представление о некоем «Синдроме Зюзиной». Зюзина — рядовая студентка лечебного факультета, что после четвёртого курса (не пятого ли?) с родителями оказалась в США, где и вынуждена была продолжить образование. А в американской высшей школе к больному допускается молодой специалист только прошедший 7-8 летнее послевузовское образование. Получилось, что совершенно рядовая наша четвёрочница поразила тамошнюю профессуру своей способностью и поставила диагноз, и назначила лечение пациенту в клинике гастроэнтерологии. Феномен, скажете Вы? Нет, это наши, Российские успехи в подготовке специалиста с хорошими зачатками врачебного мышления.

Врачебное мышление. Чем оно отличается? Это способность подойти к каждому больному (отнюдь не «случаю») как к решению научной проблемы: свести воедино данные анамнеза, показатели объективного обследования, результаты клинических анализов и аппаратурные данные в единое поле. Желательно чтобы как-то прослеживалась и динамика процесса, и реакция организма на уже проводившееся лечение. При этом ещё надо избежать гипноза предшествующего диагноза. Непременное условие: ничего на веру. И далее — выбор метода и средств врачебной помощи, исходя из традиционного — облегчить страдание больного, ибо не так уж часто усилия врача и его помощников ведут к полному выздоровлению. Эта схема в достаточной мере идеальна, чего жизнь часто не даёт.

Да, ещё о мануальных навыках, что так необходимо в хирургии (хирос — рука!) и стоматологии. Как нам известно, ручной работе студент учится на оперативной хирургии (швы разных видов и узлы шовного материала). Думается, что даже самые увлечённые хирургией,

что вяжут шёлковые нити и кетгут и на занятиях, и вне их, всё же не достигают нужной скорости и автоматизма. Да и не всякий шов надо затянуть туго-натуго! Со всем немного «рукоделье» даёт практика после третьего курса. Ну, кому повезёт с практикой в сельской больнице, те преуспеют больше. Главное они наработают уже в ординатуре и на дежурствах, если их примут на работу.

Лучше обстоят дела у стоматологов, которые сначала работают на фантомах, что позволяет освоиться с инструментами, сопротивлением твёрдых тканей зубов, свойствами лечебных паст, изолирующих прокладок, пломбирочных и слепочных материалов.

И хочется вернуться к сентенции Бориса Жуковского: «Мастерство — дело наживное». Оно справедливо, если врач воспитывает в себе Врача, делая это постоянно и испытывая любовь к себе, своему делу и пациентам.

Вот что нам подумалось после той памятной телепередачи. А каково ваше мнение, дорогие коллеги?

Информация об авторах: 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакологии
Усов Лев Акимович — д.м.н., профессор; Усова Нэлли Фёдоровна — к.м.н., ассистент