

**СИБИРСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

---

**6**

**сентябрь**

**2012**



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

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

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

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

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

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

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

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

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

## СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

---

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*  
Ответственный за выпуск: *доц. А. Н. Калягин.*

Подписано в печать 25.08.2012  
Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

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

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета  
в ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

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

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России» 10309

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 6**

**сентябрь**

**2012**

**ТОМ 113**

**Редакционная коллегия:**

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

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

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

**Отв. секретарь:** С.И. Горшунова

---

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

**Иркутск**

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

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

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

В 2012 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2012 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

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

### Наш адрес:

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

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н.	(Красноярск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н.	(Чита)
С.М. Николаев, проф., д.м.н.	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко, д.э.н.	(Иркутск)
В.В. Шпрах, проф., д.м.н.	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНИТИ РАН» (серия «Медицина»).  
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета [www.ismu.irkutsk.ru](http://www.ismu.irkutsk.ru)

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Буйнова С.Н., Дампилова О.В., Горбовской Ф.В. Динамика распространенности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей по данным эпидемиологических исследований . . . . .	5
Белькова Т.Ю. Патогенетические аспекты развития эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях . . . . .	8
Протасов К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 2: Методы немедикаментозной коррекции, влияние сахароснижающей терапии . . . . .	11
Заболотский Д.В., Малащенко Н.С., Маньков А.В. Ультразвуковая навигация инвазивных манипуляций в анестезиологии . . . . .	15
Горбачёв В.И., Лихолетова Н.В. Инвазивный мониторинг внутричерепного давления . . . . .	20
Грищук А.С., Юрьева Т.Н., Микова О.И., Мищенко Т.С. Эпидемиологические аспекты в изучении первичной глаукомы . . . . .	23
Иванов А.Ф., Черняк Б.А. Синдром сочетания эмфиземы и фиброза лёгких . . . . .	26
Филиппова Т.П., Кочкин А.В., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Загорская И.В. Современные подходы к терапии ВИЧ-ассоциированного туберкулёза центральной нервной системы . . . . .	29

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иванова О.А., Куклин С.Г. Реакция ритма сердца на этапах тренировочной нагрузки при физической реабилитации у кардиологических больных . . . . .	33
Абрамович С.Г., Машанская А.В., Денисенко Н.В., Зубрей С.А., Плужников А.В. Качество жизни и суточное мониторирование артериального давления у больных артериальной гипертонией под влиянием пелоидотерапии . . . . .	36
Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Бабанская Е.Б. Прогнозирование осложнений при синдроме гипермобильности суставов у подростков . . . . .	38
Юрьева Т.Н., Шуко А.Г. Особенности строения иридоцилиарной системы с позиций современных методов визуализации . . . . .	40
Вартанов Т.О., Кицул И.С., Арутюнов С.Д. Организационно-экономические аспекты внедрения и развития технологий цельнокерамических конструкций в практике ортопедической стоматологии . . . . .	44
Власова И.А. Реакции неспецифической адаптации и функциональное состояние организма пожилых лиц . . . . .	46
Мыщик А.В., Степанов С.С., Ларионов П.М., Акулинин В.А., Горбачева С.М. Актуальные проблемы изучения нейроглиальных взаимоотношений коры большого мозга человека в постиммеральном периоде . . . . .	48
Трофименко И.Н., Батунова Е.В., Черняк Б.А. Взаимосвязь бронхиальной гиперреактивности и воспаления при хронической обструктивной болезни лёгких . . . . .	51
Огарков О.Б., Жданова С.Н., Зарбуев А.Н., Бадлеева М.В., Унтанова Л.С., Темирбаева И.В., Лац А.А., Савилов Е.Д. Полиморфизм <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии: высокая распространенность генотипа Пекин . . . . .	54
Бараховская Т.В., Верлан Н.В., Колесниченко Л.С., Бессонова Л.О. Фармакологическая коррекция мексидолом изменений системы глутатиона у больных с сочетанной патологией . . . . .	57
Русанова Д.В., Лахман О.Л. Эффективность электронейромиографического обследования для выявления ранних признаков поражения периферических нервов при профессиональном воздействии нейротоксикантов . . . . .	59
Саятина С.Б., Рожкова Н.Ю. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона и хронической церебральной ишемией . . . . .	62
Жданова С.Н., Огарков О.Б., Pholwat S., Лац А.А., Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Зоркальцева Е.Ю., Нойрт Е., Савилов Е.Д. Характеристика мутаций, ответственных за резистентность к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у штаммов <i>Mycobacterium tuberculosis</i> циркулирующих на территории Иркутской области и Республики Саха (Якутия) . . . . .	64
Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки . . . . .	67
Бобров А.С., Рожкова М.Ю., Рожкова Н.Ю. Клиническая структура манифестного депрессивного варианта шизоаффективного психоза . . . . .	71
Левина Т.В., Краснова Ю.Н. Влияние табакокурения на кардиореспираторные параметры . . . . .	74
Привалов Ю.А., Куликов Л.К., Смирнов А.А., Соболев В.Ф., Мешков Н.С. Забор крови из надпочечниковых вен: технические аспекты и анализ результатов . . . . .	77
Шевченко О.И., Лахман О.Л., Катаманова Е.В., Мецерагин В.А. Методы психологического тестирования в диагностике ранних проявлений профессиональной нейроинтоксикации . . . . .	79
Тицкая Е.В., Мирютова Н.Ф., Абрамович С.Г. Технология немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений у больных остеоартрозом пожилого возраста . . . . .	83
Матюнова А.Е., Брегель Л.В. Терапия резистентных форм ювенильного идиопатического артрита . . . . .	86
Лац А.А., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д. Делеционный анализ ПО RD181, RD150, RD142 штаммов генотипа Пекин <i>Mycobacterium tuberculosis</i> у больных туберкулезом в Иркутской области . . . . .	88
Гвак Г.В., Еременко В.Г. Стресс-лимитирующие системы в оптимизации и улучшении качества общего обезболивания у детей . . . . .	90
Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Духанина А.В., Чемезова Н.Н. Фенотипические маркеры патогенности у представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , выделенных от детей при острых кишечных инфекциях . . . . .	93

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шпрах В.В., Саятина С.Б. Проблемы стандартизации лечебно-диагностической помощи при болезни Паркинсона . . . . .	95
--	----

Верлан Н.В., Пустозёров В.Г., Ананьев А.А., Кочкина Е.О. Оценка фармакоэкономических показателей лечения хронической церебральной ишемии в стационарных условиях . . . . .	97
Агапитов А.Е., Пивень Д.В., Максикова Т.М. Итоги деятельности центров здоровья Иркутской области: анализ результатов, оценка перспектив . . . . .	99
Кицул И.С., Дудко А.Н., Сасина М.С., Гуришопон Т.В. Диагностика систем управления деятельностью медицинских организаций . . . . .	102
Федотченко А.А., Холмогоров Н.А. Современные требования рынка санаторно-курортных услуг . . . . .	104
Князюк Р.Ю., Князюк Н.Ф., Кицул И.С. Оценка инвестиционной привлекательности проекта внедрения системы менеджмента качества медицинской организации . . . . .	105
Загорская И.В., Филиппова Т.П., Кочкин А.В., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Соловков А.В., Русак Д.М., Каня О.В. Распространение ВИЧ-ассоциированного туберкулёза в Иркутской области . . . . .	107
Рыжикова С.В., Белохвостикова Т.С., Загородняя А.Н., Кочкин А.В. Контроль качества определения уровня тиреоидных гормонов на полуавтоматических иммуноферментных анализаторах . . . . .	110
Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия . . . . .	112

### ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Лаврик С.Ю., Шпрах В.В., Домитрак С.В., Тимофеева О.П., Акуленко О.А. Распространенность минимальной мозговой дисфункции в детской популяции города Иркутска . . . . .	114
Земляной Д.А., Львов С.Н., Александрович И.В., Маньков А.В. Минимальные мозговые дисфункции у детей младшего и среднего школьного возраста . . . . .	117
Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Чемезова Н.Н., Степаненко Л.А. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю . . . . .	120
Калинина О.Л., Лахман О.Л., Зобнин Ю.В. Оценка условий труда рабочих основных профессий современного алюминиевого производства . . . . .	122
Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Сорокина Е.В. Особенности нарушений здоровья у работников современного производства поливинилхлорида в динамике медицинского обследования . . . . .	126

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Николаев С.М., Разуваева Я.Г., Базарова Н.Ц., Верлан Н.В., Николаева И.Г. Влияние растительного средства «Ноофит» на нарушения когнитивных функций у белых крыс при нейродегенеративных процессах . . . . .	129
Мартынов А.М., Даргаева Т.Д. Идентификация биологически активных соединений фитосбора «Бронхолисан» . . . . .	131

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Белялов Ф.И., Иванова О.А., Хрулева И.Г., Чайкисов Ю.С., Хамаева А.А. Проблемы диагностики удлиненного интервала QT у спортсмена . . . . .	133
Романова Е.В., Сараева Н.О., Щербакова А.В. Опыт применения бортезомиба у больных с множественной миеломой в Иркутской области . . . . .	136
Кочкин А.В., Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Загорская И.В. Выявление риска развития туберкулёза центральной нервной системы у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания . . . . .	138
Негрей В.Ф., Куклин А.Г., Андрющенко И.В. Динамика поведения флотирующей части тромба на протяжении острого периода флеботромбоза по данным цветового дуплексного сканирования . . . . .	142
Дворниченко В.В., Кожевников А.Б., Шишкин К.Г., Борисенко Е.Г., Зарубин С.С., Четин А.Ю. Пластика дефектов грудной стенки в остеонкологии . . . . .	144
Дониров Б.А., Донирова О.С., Липатникова Л.Г., Дугаржапов Б.О. Изучение кардиопротективного эффекта статинов при операциях коронарного шунтирования . . . . .	146
Оглоблина М.О., Брегель Л.В., Крупская Т.С. Особенности дилатационных кардиомиопатий у детей Иркутской области . . . . .	148

### ЮБИЛЕИ

Меньшикова Лариса Васильевна (к 55-летию со дня рождения) . . . . .	150
---	-----

### НЕКРОЛОГ

Верность врачебному долгу (памяти профессора В.В.Трофимова) . . . . .	151
---	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БУЙНОВА С.Н., ДАМПИЛОВА О.В., ГОРБОВСКОЙ Ф.В. – 2012  
УДК 616.248+616.211-002-056.3]-053.2-036.22

## ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Светлана Николаевна Буйнова, Октябрина Владимировна Дампилова, Федор Валерьевич Горбовской (Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. — д.м.н., проф. Б.А. Черняк)

**Резюме.** Бронхиальная астма и аллергический ринит являются наиболее частыми хроническими заболеваниями в детском возрасте. Последние исследования показывают, что распространенность аллергических заболеваний снижается во многих регионах мира. Эта тенденция важна для планирования здравоохранения и разработки этиологических гипотез аллергии. Целью данной работы было проведение систематического обзора эпидемиологических исследований, посвященных динамике аллергических заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, распространенность, дети.

## THE DYNAMICS OF PREVALENCE OF BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN ON THE DATA OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES (REVIEW)

S.N. Buynova, O.V. Dumpilova, F.V. Gorbovskey  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** Bronchial asthma and allergic rhinitis are the most frequent chronic diseases in child's age. The recent studies show that the prevalence of allergic diseases are reduced in many regions of the world. This trend is important for health service planning and development of etiologic hypotheses of allergy. The aim of this study was to conduct a systematic review of epidemiological studies devoted to the dynamics of allergic diseases in children.

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, prevalence, children.

Распространенность аллергических заболеваний значительно увеличилась в последние десятилетия, и сегодня бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) являются наиболее частыми хроническими болезнями у детей во всем мире [4,8]. Однако последние эпидемиологические исследования показывают замедление роста этой патологии, а в некоторых странах даже отрицательную динамику частоты БА и АР [13,18,19]. Эти данные, безусловно, важны для планирования в области здравоохранения, а также для разработки моделей распространенности аллергических заболеваний [20].

Исследования распространенности аллергических заболеваний и, в первую очередь, БА начинались в промышленно развитых странах в 60-х годах прошедшего столетия. Одним из первых наиболее информативных сообщений является публикация Т. Нааhtела и соавт. [15] о шестикратном росте случаев БА среди призванных с 0,29% в 1966 году до 1,79% в 1989 году. Авторы пришли к выводу, что увеличение частоты БА вряд ли связано с улучшением ее диагностики, а имеется реальный рост заболеваемости. Этот вывод был подтвержден и другими исследованиями, проведенными в различных странах в этот же временной период как среди детей и подростков, так и молодых взрослых (табл. 1).

Увеличение частоты БА и АР было повсеместным, результаты проведенных эпидемиологических исследований свидетельствовали о глобальном росте числа

респираторных аллергических заболеваний. Вместе с тем, сравнительный анализ полученных результатов, был затруднен, а в ряде случаев и невозможен, так как различались диагностические критерии астмы, и сами исследования не были стандартизованными, т.е. выполнялись по разным протоколам. Это также не позволяло выявить факторы, способствующие значительному росту частоты аллергических заболеваний, и затрудняло научно обоснованную разработку профилактических мер, направленных на их снижение. В связи со сказанным, возникла необходимость дальнейших мультицентровых эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических заболеваний органов дыхания у детей, основанных на общности диагностических критериев и унификации формируемых выборок (возраст респондентов, критерии включения и т.д.).

В 1991 году был разработан первый стандартизованный протокол Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) для проведения мультицентровых эпидемиологических исследований в разных регионах мира [10]. Исследование по программе ISAAC предполагает 3 фазы [10]. В I фазе проводится скрининг школьников 6-7 лет (в России – 7-8 лет) и 13-14 лет (не менее 3000 детей в каждой группе) с помощью стандартизированной анкеты для изучения распространенности и тяжести симптомов аллергических заболеваний. II фаза предусматривает уточнение диагноза и этиологических факторов выявленных заболеваний на основе углубленного обследования лиц, выявленных по результатам анкетирования в I фазе. III фаза является повторением I фазы программы не менее чем через 3-5 лет для оценки динамики распространенности аллергических заболеваний. Для каждого центра годовое изменение в распространенности симптомов была рассчитана как разность распространенности показателей между фазой I и фазой II, поделенная на количество лет между двумя обследованиями.

Основным инструментом программы является анкета с адаптированными вопросами о соответствующую

Таблица 1  
Частота БА у детей и молодых взрослых [20]

Страна	Период	Распространенность астмы, %	
		Первое исследование	Повторное исследование
Австралия	1964-1990	19,1	46,0
Англия	1956-1983	1,8	6,3
Финляндия	1961-1986	0,1	1,8
Франция	1968-1982	3,3	5,4
Новая Зеландия	1969-1982	7,1	13,5
Тайвань	1974-1985	1,3	5,1
США	1971-1976	4,8	7,6
Папуа Новая Гвинея	1973-1984	0,0	0,6
Таити	1979-1984	11,5	14,3

щих симптомах, таких как свистящее дыхание, стеснение в груди, одышка и кашель (для БА), или чихание, насморк или заложенный нос, зуд глаз и слезотечение (для АР). При этом наиболее надежной для эпидемиологической диагностики аллергического заболевания является оценка текущих симптомов (в течение последних 12 месяцев). Поскольку нет эпидемиологического определения БА, Международный центр по изучению астмы и аллергии у детей считает, что наиболее точно диагноз заболевания отражают положительные ответы на вопросы о затрудненном хрипящем дыхании, свистах в груди за последние 12 месяцев [10,22]. Аналогично, эпидемиологическому диагнозу АР соответствуют вопросы о наличии чихания, насморка или заложенного носа без признаков простуды за последние 12 месяцев [10,23].

Результаты I фазы программы, проведенной в 155 центрах 56 стран в 1994-1995 годах выявили значительный, почти 20-кратный, разброс показателей распространенности как БА, так и АР [12,22,23]. Наибольшую выявляемость симптомов БА показали англоязычные страны: Великобритания, США, Австралия, Новая Зеландия, Канада, а также Бразилия, Коста-Рика, Панама – от 18 до 30% детей обеих возрастных групп, несколько ниже – Финляндия, Швеция, Австрия, Германия, Испания, Франция, Япония (от 8 до 16%). Низкая частота положительных ответов была в Индии, Индонезии, Иране, Малайзии (5% и менее) [23]. В России высокая распространенность симптомов астмы по данным I фазы ISAAC отмечена в городах Новосибирске (1996 г. – 11,1% у детей 7-8 лет и 9,9% у детей 13-14 лет) [6], Иркутске (1998 г. – 10,6% и 12,1% соответственно) [11], Благовещенске (2002 г. – 8,3% и 9,9%) [9]; ниже – в городах Москве (1993 г. – 4,4% в группе детей 13-14 лет) [7] и Чите (2005 г. – 6,2% у детей 13-14 лет) [1].

Исследование ISAAC позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, самая высокая распространенность симптомов астмы была не только в англоязычных странах (в Великобритании, Новой Зеландии, Австралии, США и Канаде), а также некоторых центрах Латинской Америки. Во-вторых, в экономически развитых странах частота симптомов, в основном, была выше. В-третьих, для Европейских стран существует четкий градиент распространенности симптомов с северо-запада на юго-восток с максимальными показателями в Великобритании и минимальными – в Албании и Греции [18,19,23]. Для АР таких закономерностей найти не удалось – центры с самыми высокими показателями распространенности риноконъюнктивальных симпто-

мов были разбросаны по всему миру. При этом среди 10 центров с самыми высокими показателями распространенности симптомов БА не было ни одного центра с максимальными показателями симптомов АР [22].

Динамика текущих симптомов астмы между фазами I и III по данным ISAAC в различных регионах мира представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сводные показатели изменения распространенности симптомов астмы между фазой I и фазой III в регионах\* [19]

Центры	Фаза I (n)	Фаза III (n)	Симптомы астмы за последние 12 месяцев					Ранее диагностированная БА
			Свистящие хрипы	≥4 атак	Хрипы, нарушающие сон	Речевая одышка	Ночной кашель	
6-7 лет								
Африка	1696	2396	0,10 (5,6)	0,02 (2,8)	0,04 (2,3)	0,14 (4,8)	-0,18 (8,0)	-0,01 (3,3)
Азия	40516	43403	-0,06 (8,9)	-0,09 (1,8)	-0,04 (0,6)	-0,04 (1,2)	0,47 (20,6)	0,12 (11,4)
Латинская Америка	21467	21112	0,07 (21,4)	0,09 (5,0)	-0,03 (3,6)	-0,05 (4,9)	0,63 (34,4)	-0,15 (13,2)
Северная Америка	5707	4014	0,32 (19,1)	0,01 (4,1)	0,04 (3,0)	0,04 (2,9)	0,34 (16,3)	0,74 (20,0)
Океания	14233	13841	-0,21 (21,8)	-0,16 (7,0)	-0,04 (3,0)	-0,12 (3,6)	-0,08 (28,4)	0,42 (29,2)
Северная и Восточная Европа	24196	21984	0,05 (9,6)	0,04 (2,3)	0,00 (1,2)	0,02 (1,5)	0,33 (13,0)	0,23 (4,5)
Западная Европа	60100	53787	0,20 (9,7)	0,03 (2,1)	-0,01 (1,5)	0,03 (1,7)	0,65 (20,7)	0,25 (9,1)
Общие показатели	197749	193404	0,13 (11,6)	-0,01 (2,7)	-0,02 (1,6)	-0,01 (2,1)	0,43 (20,4)	0,18 (10,8)
13-14 лет								
Африка	28554	28397	0,16 (13,4)	0,06 (4,0)	0,05 (3,5)	0,02 (5,9)	0,91 (30,5)	0,07 (11,9)
Азия	66222	57389	0,07 (8,8)	0,00 (2,3)	0,01 (0,7)	-0,02 (2,1)	0,49 (20,6)	0,39 (12,6)
Латинская Америка	46209	44550	0,32 (18,8)	0,02 (3,6)	-0,01 (2,7)	-0,02 (4,6)	0,83 (35,1)	0,25 (16,1)
Северная Америка	5863	4920	0,12 (21,5)	-0,02 (4,9)	0,04 (3,1)	0,11 (7,0)	0,00 (21,1)	0,71 (22,5)
Океания	15460	13317	-0,39 (26,7)	-0,38 (6,2)	-0,05 (2,6)	-0,21 (6,2)	-0,01 (28,9)	0,93 (32,4)
Северная и Восточная Европа	36508	32608	0,26 (11,6)	0,08 (2,3)	0,01 (0,8)	0,08 (2,2)	0,41 (14,0)	0,29 (5,9)
Западная Европа	85969	82844	-0,07 (15,2)	-0,05 (3,7)	-0,02 (1,6)	-0,02 (3,8)	0,64 (29,3)	0,33 (16,3)
Общие показатели	323014	304679	0,06 (13,7)	-0,02 (3,3)	-0,01 (1,8)	-0,01 (3,7)	0,51 (25,8)	0,28 (13,8)

Примечание: \* для каждого региона в верхней строке – показатели годового прироста, в нижней – распространенность текущих симптомов в процентах по данным III фазы.

При изучении динамики частоты симптомов астмы в различных популяциях, следует отметить, что за последние 10 лет в большинстве стран рост частоты аллергических заболеваний органов дыхания замедляется, а в некоторых центрах отмечаются отрицательные показатели (табл. 2). В Европе только Германия и Финляндия показали значительное увеличение распространенности симптомов астмы в III фазе (Германия – 9,7% в 1994 г., 13,1% в 1999 г. и 15,8% в 2007 г.) [13,16]. При этом страны с самыми высокими показателями на первом этапе (в том числе большинство англоязычных стран) показали уменьшение распространенности между фазой I и фазой III, в то время как в некоторых странах с исходно низкой распространенностью симптомов показатели увеличиваются. Тем не менее, существует целый ряд стран (например, Индия, Албания), в которых был очень низкий показатель распространенности частоты симптомов астмы на первом этапе и небольшое увеличение в III фазе исследования [12,13,19].

Возрастные тенденции не всегда были односторонними: рост симптомов астмы отмечен в группах детей 6-7 и 13-14 лет в Латинской Америке, Северной Америке, Северной и Восточной Европе и Африке, и уменьшение в обеих возрастных группах – в Океании. В странах Западной Европы и Восточного Средиземноморья частота симптомов астмы уменьшалась у 13-14-летних детей, но увеличивалась у 6-7-летних детей. Практически

во всех странах независимо от распространенности симптомов сообщили об увеличении частоты ранее диагностированной врачами БА в III фазе исследования по сравнению с фазой I [19].

Распространенность симптомов АР в целом незначительно увеличилась между I и III фазами исследования, но между отдельными центрами отмечались большие различия [14]. Так, рост частоты симптомов зафиксирован в 13, а снижение – в 4 центрах. Увеличение было более выражено у старших детей. Исследователи высказывают мнение, что рост частоты симптомов АР, вероятно, достиг своего пика в большинстве регионов.

В России III фаза исследования ISAAC проведена в пяти городах – Москве (1993-2002 гг.) [2,8], Новосибирске (1996-2002 гг.) [6], Томске (2000-2007 гг.) [5], Чите [1] и Иркутске [3]. Так, в Москве зафиксирован рост распространенности текущих симптомов БА, особенно ночных, почти в 2,5 раза, [2,8]. Аналогичная динамика наблюдается и в Чите – с 6,2% в 2005 г. до 14,6% в 2008 г. [1]. В Новосибирске частота симптомов астмы остается стабильной, но зарегистрировано увеличение сочетанного поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта (с 3,7% до 4,8%) [6]. У школьников г. Томска было выявлено снижение показателя распространенности симптомов БА у детей 13-14 лет – 14% в 2000 г. и 9,6% в 2005 г. [5]. Если учесть, что по результатам I фазы исследования показатели распространенности симптомов у школьников Москвы и Читы были самыми низкими по сравнению с другими регионами, то представленная динамика соответствует общемировой тенденции [13,19].

Проведенные исследования в г. Иркутске показали, что распространенность симптомов астмы в течение последних десяти лет в группах детей 7-8 и 13-14 лет остается стабильной, но почти в 3 раза увеличилась частота ранее диагностированной БА (с 1,6 до 5,5% у детей 7-8 лет и с 3,1 до 7,7% у детей 13-14 лет) (табл. 3) [3]. В младшей группе стали чаще регистрироваться симптомы АР, что обусловило рост сочетанного поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта (с 8,3% до 11,7%). У старших детей также отмечено незна-

чительное увеличение частоты риноконъюнктивальных симптомов (табл. 3).

Таблица 3

10-летняя динамика частоты текущих симптомов астмы и ринита среди школьников 7-8 и 13-14 лет г. Иркутска (% [95% CI]) [3]

Симптомы	1998-1999 гг.	2008-2009 гг.
7-8 лет		
Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке	17,1 [15,7-18,5]	13,2 [12,0-14,4]
Речевая одышка	0,7 [0,3-1,1]	0,7 [0,5-0,9]
Симптомы при физической нагрузке	5,1 [4,3-5,9]	4,2 [3,4-5,0]
Ночной кашель	7,8 [6,8-8,8]	7,5 [6,5-8,5]
Ранее диагностированная БА	1,6*** [1,0-2,2]	5,5 [4,7-6,3]
Чихание, насморк или заложенный нос	23,1*** [21,5-24,7]	28,3 [26,7-29,9]
Зуд глаз и слезотечение	5,9 [5,1-6,7]	8,1 [7,1-9,1]
Сочетание симптомов АР и БА	8,3*** [7,3-9,3]	11,7 [10,5-12,9]
13-14 лет		
Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке	26,4 [24,8-28,0]	25,9 [24,3-27,5]
Речевая одышка	2,4 [1,8-3,0]	2,2 [1,6-2,8]
Симптомы при физической нагрузке	17,1* [15,7-18,5]	14,1 [12,9-15,3]
Ночной кашель	12,3*** [11,1-13,5]	14,7 [13,3-16,4]
Ранее диагностированная БА	3,1*** [2,5-3,7]	7,7 [6,7-8,7]
Чихание, насморк или заложенный нос	34,1* [32,3-35,9]	37,4 [35,6-39,2]
Зуд глаз и слезотечение	11,5* [10,3-12,7]	9,0 [8,0-10,0]
Сочетание симптомов АР и БА	16,6 [15,2-18,0]	17,4 [16,0-18,8]

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  – между соответствующими группами.

Таким образом, анализ имеющихся в литературе данных свидетельствует, что последнее десятилетие характеризуется замедлением роста и стабилизацией распространенности БА и АР у детей во многих странах мира, в том числе и России. Исчерпывающие объяснения данной закономерности в настоящее время отсутствуют. Вряд ли можно полностью объяснить снижение частоты аллергических заболеваний органов дыхания у детей и гигиенической гипотезой D.R. Strachan (1989) [21], согласно которой причиной увеличения частоты аллергических болезней является снижение на организм ребенка антигенной нагрузки в связи с уменьшением размера семьи и улучшением жизненных условий [17,20,21]. Для совершенствования эффективных лечебных и профилактических программ БА и АР требуется дальнейшее эпидемиологическое мониторинговое наблюдение этих заболеваний, в том числе и их факторов риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батожаргалова Б.Ц. Динамика распространенности бронхиальной астмы у подростков в сельской местности в забайкальском крае // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – №2. – С.35-38.
2. Биличенко Т.Н., Балдуева М.Ф., Чучалин А.Г. Десятилетняя динамика респираторного здоровья подростков 13-14 лет в г. Москве // Сб. трудов XVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С.6.
3. Буйнова С.Н., Горбовский Ф.В. Динамика симптомов аллергических заболеваний у детей в г. Иркутске за 10-летний период // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №6. – С.199-201.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Пер. с англ. – М., 2007. – 104 с.
5. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4. – С.92-98.
6. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Лиханов А.В. и др. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в Новосибирске // Пульмонология. – 2003. – №6. – С.51-56.
7. Лусс Л.В., Ильина Н.И., Лыскова И.В. Распространенность бронхиальной астмы среди детей, проживающих в Московской области // 2-й Национальный Конгресс РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии»: Сб. ре-

зюме. – М., 1998. – С.510.

8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – Третье издание. – М.: Русский врач, 2008. – 106 с.

9. Романцова Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы у детей и подростков города Благовещенска // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – Вып. 17. – С.12-15.

10. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC»)» в России: Пособие для врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1998. – 30 с.

11. Чучалин А.Г. и др. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири // Пульмонология. – 1999. – №1. – С.42-49.

12. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck C.P., et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies // Allergy. – 2010. – №65(2). – P.152-167.

13. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // Lancet. – 2006. – №26. – P.733-743.

14. Björkstén B., Clayton T., Ellwood P., et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // Pediatr. Allergy Immunol. – 2008. – №19(2). – P.110-124.

15. Haahela T., Lindholm H., Björkstén F. Prevalence of asthma in Finnish young men // BMJ. – 1990. – №301(6746). – P.266-268.

16. Maziak W., Behrens T., Brasky T.M., et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany // *Allergy*. – 2003. – №58(7). – P.572-579.  
17. Maziak W. The asthma epidemic and our artificial habitats // *BMC Pulm. Med.* – 2005. – №5. – P.5.  
18. Patel S.P., Järvelin M.R., Little M.P. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children // *Environ Health*. – 2008. – №10. – P.7-57.  
19. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Thorax*. – 2007. – №62(9). – P.758-766.

20. Pearce N., Douwes J. The global epidemiology of asthma in children // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2006. – №10(2). – P.125-132.  
21. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis' // *Thorax*. – 2000. – №55. – P.2-10.  
22. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*. – 1998. – Vol. 25. №351. – P.1225-1232.  
23. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12. №2. – P.315-335.

**Информация об авторах:** 664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, e-mail: 33s1@rambler.ru, Буйнова Светлана Николаевна – ассистент, к.м.н.; Дампилова Октябрина Владимировна – аспирант; Горбовской Федор Валерьевич – аспирант.

© БЕЛЬКОВА Т.Ю. – 2012  
УДК 615.099.036.11-02

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Татьяна Юрьевна Белькова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неотложной педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

**Резюме.** Синдром эндогенной интоксикации при острых экзогенных отравлениях стал актуальной проблемой клинической токсикологии, являясь причиной развития полиорганной недостаточности. Своевременность ранней диагностики и лечения эндоотоксикоза определяет прогноз при острой химической травме.

**Ключевые слова:** эндоотоксикоз, средние молекулы, экзогенные отравления, циркулирующие иммунные комплексы, полиорганная недостаточность.

### PATHOGENETIC ASPECTS OF ENDOTOXICOSIS DEVELOPMENT IN ACUTE EXOGENOUS POISONINGS

T.Yu. Belkova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The syndrome of endogenous intoxication in acute exogenous poisonings is an actual problem of clinical toxicology, being the reason of multisystem failure. Timeliness of early diagnosis and treatment of endotoxycosis defines the prognosis of treatment in severe chemical injury.

**Key words:** endotoxycosis, average molecules, the exogenous poisonings, circulating immune complexes, multisystem insufficiency.

Проблема острых экзогенных отравлений продолжает оставаться актуальной в связи с постоянным ростом числа токсических веществ, а также возникновением интоксикации при их случайном и преднамеренном применении. За последние годы большое внимание при неотложных состояниях уделяется синдрому эндоотоксикоза, являющегося причиной возникновения полиорганной недостаточности, задержки реабилитации больных и высокой летальности.

Острые отравления в патогенетическом аспекте целесообразно рассматривать как химическую травму, развивающуюся при внедрении в организм токсической дозы чужеродного химического вещества [20,22,25]. Современные литературные данные свидетельствуют о развитии синдрома эндоотоксикоза при наиболее распространенных острых отравлениях, причем эндоотоксикоз можно диагностировать не только в поздней соматогенной стадии, когда уже развивается острая печеночная и почечная недостаточность, но и в ранней токсикогенной стадии [21].

Общепринято под понятием «эндогенная интоксикация» (эндоотоксикоз) понимать патологическое состояние, развивающееся при различных заболеваниях вследствие накопления в организме токсикантов эндогенного происхождения в результате недостаточности функции системы естественной биологической детоксикации [21,28,36,42]. Интоксикация сопровождается нарушением химического гомеостаза, являясь результатом взаимодействия различных биохимических структур («рецепторов токсичности») организма с токсическими

веществами экзогенного и эндогенного происхождения [26]. Традиционно в патогенезе интоксикации выделяют три основных фактора: концентрационный, временной, пространственный [48]. Концентрационный фактор является ведущим, поскольку постоянно коррелирует с появлением клинических симптомов отравления [25,26]. Временной фактор определяет длительность пребывания токсиканта в организме, скорость его поступления и выведения [21]. Пространственный фактор обозначает пути поступления токсиканта и во многом определяется интенсивностью кровообращения в органах и тканях. Так, наибольшее количество токсиканта поступает в легкие (477 мл/мин), почки (410 мл/мин), печень (66 мл/мин), сердце (92 мл/мин) и мозг (54 мл/мин) [2,36,51]. К дополнительным факторам относится возраст пациента, так как степень чувствительности организма к токсикантам в разные возрастные периоды разная. В старости резистентность к токсическому действию снижается в 10 раз и более. Реакция детского организма на воздействие лекарственных средств характеризуется низкой толерантностью к токсикантам, обусловлена анатомо-физиологическими особенностями, функциональной недостаточностью органов и систем, участвующих в элиминации токсического вещества, своеобразием нейрогуморальной регуляции, лабильностью метаболических процессов, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и кровеносных сосудов [21,31].

Особое место в патогенезе интоксикации имеет представление о рецепторах токсичности как местах

приложения и реализации действия токсических веществ. В качестве рецепторов выступают ферменты, аминокислоты, различные нуклеотиды, некоторые витамины [2,36,51].

Очевидно, что токсикокинетика и токсикодинамика эндотоксикоза, развивающегося при острой химической травме, подчиняются общим законам токсического действия [25,41]. Токсическое действие многих веществ направлено на клетку в целом [17]. Нередко непосредственным механизмом мембранотоксического действия является перекисное окисление липидов [3]. Особый вид токсического действия – токсификация некоторых химических соединений, в процессе их биотрансформации в организме, когда ближайшие метаболиты оказываются более токсичными («летальный синтез») [21,26].

Результаты научных исследований последних 10-15 лет позволили сформировать понятие о биохимическом субстрате эндогенной интоксикации, в качестве которого чаще выступает целый пул веществ среднемoleкулярной массы (СМ). В состав пула входят конечные продукты обмена, вещества промежуточного метаболизма [48]. Причем их уровень коррелирует с тяжестью состояния больных, степенью выраженности клинических проявлений и лабораторных показателей интоксикации, а так же что немаловажно с летальностью [22,29,42].

По данным М.Я. Малаховой [23], в общем пуле веществ среднемoleкулярной массы (ВСММ) выделяют олигопептиды (ОП), среди которых различают регуляторные и нерегуляторные виды. Регуляторные пептиды – это гормоны: нейротензины, нейрокинины, эндорфины, соматостатин. Нерегуляторные пептиды – это биологически активные вещества, поступившие извне токсины (бактериальные, ожоговые, кишечные и т.д.), образовавшиеся в организме в результате аутолиза, ишемии и гипоксии органов: фрагменты коллагена, фибриногена других белков плазмы крови. Выделяют большую группу небелковых среднемoleкулярных и низкомолекулярных веществ (НВ): мочевины, креатинин, холестерин, билирубин.

Необходимо отметить, что отдельные компоненты пула средних молекул обладают нейротоксичным действием, вызывают иммунодепрессию, подавляют эритропоэз, усиливают перекисное окисление липидов, нарушают микроциркуляцию крови, лимфы и пр. [27,28,29]. Совершенно очевидно, что основной патологический процесс при эндотоксикозе разворачивается на клеточном и молекулярном уровне, приводит к изменению свойств клеточных мембран и нарушению внутреннего гомеостаза [27,28,34,42,51].

Согласно современным представлениям с биохимической точки зрения развитие острого патологического процесса при эндотоксикозе последовательно развивается в течение нескольких фаз. В первой (латентной или компенсаторной) увеличивается содержание НВ и средних молекул (СМ) на эритроцитах. Во второй (накопительной) фазе происходит дальнейшее накопление НВ и СМ на эритроцитах и незначительное количество в плазме крови. В третьей фазе (временной декомпенсации) отмечается значительный рост пула НВ, СМ и олигопептидов (ОП) плазмы – мочевины, креатинина, внутриклеточные ферменты – АЛТ, АСТ, ЛДГ и т.д.), свидетельствует о развитии печеночно-почечной недостаточности. В четвертой фазе (мембранной несостоятельности) количество НВ, СМ, ОП в плазме крови повышается в 3-4 раза, в то время как на эритроцитах значительно снижается, что свидетельствует об изменении мембраны эритроцитов. Пятая (терминальная) фаза характеризуется низким содержанием НВ, СМ и высокой концентрацией ОП в плазме крови. Это является результатом течения процессов катаболизма [19,22,29]. Необходимо подчеркнуть, что скорость течения фаз зависит от исходного состояния органов естественной детоксикации и от того, насколько быстро идет образование эндотоксикантов [49].

В основе диагностики эндотоксикоза любой этиологии всегда лежат лабораторные показатели, отражающие степень токсемии. Ведущими из них считаются данные об увеличении уровня НВ, СМ, ОП в плазме крови [8,35,43,45,46].

Основной причиной развития синдрома эндотоксикоза при критических состояниях следует считать накопление пула среднемoleкулярных соединений, обладающих разной биологической активностью.

В клинической токсикологии понятие «эндотоксикоз» длительное время ассоциировалось в основном с токсическим поражением печени и почек, как составных частей системы естественной детоксикации организма и развивающийся в соматогенную фазу отравлений [20,25]. После 1987 года Е.А. Лужниковым были опубликованы данные о развитии эндотоксикоза в токсикогенную стадию отравления веществами нейро- и психотропного действия, когда явных признаков поражения функций почек и печени нет. Было обследовано 254 пациента с отравлениями, у 80% больных при поступлении в тяжелом и среднетяжелом состоянии обнаружено повышение в крови уровня СМ, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), значительное возрастание агрегационной активности эритроцитов, тромбоцитов, СОЭ. Позже группами авторов было установлено, что в патогенезе эндотоксикоза в ранней стадии тяжелых форм острых отравлений существенную роль играет нарушение транспорта кислорода с последующей гипоксией тканей [19,40].

Клинико-лабораторная картина острых отравлений химической этиологии уже в ранние сроки формируется за счет высоких концентраций яда в крови и развития эндогенной интоксикации [20,44].

С клинической точки зрения эндотоксикоз при экзогенных отравлениях можно разделить на три стадии. Первая (накопление деструктивного потенциала) совпадает с токсикогенной фазой отравления, при которой имеют место функциональные нарушения со стороны органов и систем, обусловленные изменением различных показателей гомеостаза [8,18,42,50]. Вторая стадия – выраженное повреждение мембран и клеток, третья – угнетение специфической и неспецифической системы естественной детоксикации с развитием тотальной токсемии и полиорганной недостаточности [8,35,43,45,46]. В токсикогенную фазу отмечается повышение СМ в 1,4-3,4 раза, наибольшее при отравлениях прижигающими ядами [25,27,33].

Наиболее выраженный подъем таких показателей, как лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс сдвига нейтрофилов, отмечался при отравлениях прижигающими ядами и препаратами психотропного действия. Лейкоцитарный индекс интоксикации косвенно отражает состояние одной из значимых естественных детоксикационных систем организма – иммунной [5].

В токсикогенную фазу отравлений прижигающими веществами у детей развиваются иммунологические изменения дизрегуляторного характера. Лейкоцитоз с одновременной лимфоцитопенией, повышением уровня Th и снижением Ts, усилением продукции иммуноцитоклинов (Ил-4, Ил-6) отмечается как у детей, так и у взрослых [4,33].

Известно, что чрезмерная активизация метаболизма нейтрофилов может привести к аутоагрессии последних и стимуляции перекисных процессов и как следствие повреждение собственных тканей [9,24,26,49]. В целом все указанные изменения укладываются в понятие «синдрома токсической иммунной депрессии» [1].

В первые часы отравлений во вне зависимости от этиологии развивается индуцированная иммунопатия, являющаяся стресс-адаптационной реакцией организма [24,30,37]. Имеются многочисленные данные о нарушениях в лимфоцитарном и гуморальном звеньях иммунитета с активацией механизмов неспецифической резистентности организма [9,50].

Уровень циркулирующих иммунных комплексов

при различных видах острых отравлений статистически значимо повышен как у взрослых, так и у детей, что свидетельствует о развитии токсической иммунной депрессии при существенном снижении детоксикационного потенциала системы иммунитета [4,33].

Из гемореологических нарушений при острых экзогенных отравлениях типичным оказался синдром повышенной вязкости крови [14,19]. Наибольшая агрегация эритроцитов и тромбоцитов наблюдается при отравлениях препаратами психотропного действия, наименьшая при отравлениях веществами прижигающего действия [25,33].

При отравлениях ядами прижигающего действия преобладают изменения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системе. В то же время рядом авторов установлено, что повышение в крови уровня токоферола не предотвращает активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [33,39]. Поэтому для нормализации процессов перекисного окисления липидов эффективны методы физиогемотерапии [3,23,27].

По данным некоторых авторов, наибольшие проявления эндотоксикоза выявляются при отравлениях

ядами прижигающего действия. Это обусловлено непосредственной деструкцией тканей и быстрым всасыванием токсических веществ. Кроме того, высокие уровни в крови СМ и гематологических показателей, агрегационные и вязкостные нарушения, ухудшения показателей соотношения ПОЛ/АОС (антиоксидантная система) сохраняются в течение длительного времени соматогенного периода отравлений [7,10,32]. Причем установлено, что при высоких концентрациях ядов в крови процесс формирования эндотоксикоза значительно ускоряется.

Проблема эндотоксикоза в клинической токсикологии существенно расширяется за счет необходимости тщательного анализа его особенностей в зависимости от этиологии и характера токсикологической патологии.

В заключение, необходимо отметить, что патогенез эндотоксикоза при экзогенных отравлениях является многокомпонентным, вызывая полиорганные нарушения. Некоторые звенья патогенеза требуют дальнейшего изучения с целью разработки новых подходов к лечению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ананченко В.Г., Лужников Е.А., Алехин Ю.Д. и др. Изменения иммунитета при острых отравлениях психотропными препаратами // Клиническая медицина. – 1986. – №9. – С.111-113.
2. Альберт А. Избирательная токсичность. – М.: Медицина, 1989. – Т. 1. – С.13-29.
3. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. – М.: Наука, 1975. – 327 с.
4. Белькова Т.Ю. Клинико-лабораторная диагностика токсикогенной фазы отравлений прижигающими ядами у детей: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Иркутск, 2004. – 24 с.
5. Большаков И.Н., Титовец Р.Е., Камзалакова Н.И. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом перитоните // Клиническая медицина. – 1991. – №2. – С.14-19.
6. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на организм человека // Эфферентная медицина. – М., 1994. – С.51-66.
7. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // Анестезиология и реаниматол. – 1987. – №2. – С.37-42.
8. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клиническая медицина. – 1981. – №10. – С.38-42.
9. Гамалея Н.Б., Модрус К.А., Тронников С.И. Антитела к морфину – индикаторы хронической интоксикации морфином и нарушений иммунологической резистентности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – № 7. – С.74-76.
10. Голиков С.Н., Саночкин И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.
11. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Мисуловин Я.И. Клиническая интерпретация различных способов дозирования физиогемотерапевтических воздействий при острых экзогенных отравлениях // Восьмая конференция Московского общества гемафереза: Труды. – М., 2000. – С.18.
12. Гольдфарб Ю.С., Казачков В.И., Мусселиус С.Г. и др. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.
13. Горячева Н.В., Булава Г.В., Ветошкин А.Н., Годков М.А. Модификация определения циркулирующих иммунных комплексов различных величин в сыворотке крови человека // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1997. – №5. – С.77-79.
14. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсикометрия острых отравлений. – Екатеринбург: Чароид, 2001. – 258 с.
15. Забродский П.Ф. Фармакологическая регуляция активности нейтрофилов холинотропными препаратами. Барбитуратами и фенозепамом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55. №3. – С.31-33.
16. Ильяхенко К.К., Лужников Е.А., Кутателадзе Н.В. и др. Особенности пневмонии при острых экзогенных отравлениях // Пульмонология. – 1997. – №1. – С.27-30.
17. Корочкин И.М., Бабенко Е.В. Механизмы терапевтической эффективности излучения неоновом лазера // Советская медицина. – 1990. – №3. – С.3-8.
18. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология – М.: Медицина, 2002. – 607 с.
19. Лазарев Н.В. Основные принципы лечения острых отравлений. – Л.: Воениздат, 1944. – 265 с.
20. Ливанов Г.А., Малахова В.Д., Великова В.Д. Влияние гемосорбции на течение эндогенной интоксикации при острых отравлениях нейротропными ядами // Материалы VII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2000. – С.157.
21. Ливанов Г.А., Куценко С.А., Батоцыренов Б.В. и др. Особенности формирования эндотоксикоза в ранней фазе тяжелых форм острых отравлений // 2-й съезд токсикологов России: Тез. докл. – М., 2003. – С.362-364.
22. Литвицкий П.Ф. Патфизиология. – М.: Медицина, 1987. – 426 с.
23. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Медвежникова О.В., Кутушов М.В. К вопросу о развитии эндотоксикоза в токсикогенной стадии острых отравлений // Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. – Л., 1989. – 136 с.
24. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. – М.: Эксмо, 2009. – 560 с.
25. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Патогенез эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях и методы его коррекции // Эндогенные интоксикации. – СПб., 1994. – С. 37.
26. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мисуловин Я.И. Использование магнитной гемотерапии в комплексной детоксикации при острых экзогенных отравлениях // Клини. мед. – 1995. – №3 – С.37-40.
27. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ястребова Е.В. Влияние детоксикационной гемосорбции и физиогемотерапии на иммунный статус организма при острых экзогенных отравлениях // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 4. – С.10-14.
28. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – С.21-66.
29. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. – М.: Медпрактика-М, 2001. – 220 с.
30. Лужников Е.А., Ильяхенко К.К., Калянова Н.А. и др. Нарушения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной систем крови при острых отравлениях психотропными препаратами // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №2. – С.20-23.
31. Малахова М.Я. Формирование биохимического понятия «субстрат эндогенной интоксикации» // Эндогенные интоксикации. – СПб., 1994. – С.38.
32. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в

организме // Эфферентная терапия. – 2000. – №4. – С.3-14.

33. *Мамонов А.В.* Острая пневмония как осложнение отравлений психотропными препаратами (клинико-иммунологические параллели: новые стороны патогенеза, возможности оптимизации прогноза, диагностики и лечения) // Пульмонология. – 1989. – №1. – С.20-23.

34. *Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В.* Клиническая токсикология детей и подростков. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. I. – С.31-35.

35. *Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская Н.А. и др.* Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. – 1995. – №2. – С.26-30.

36. *Марунов А.М.* Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 47 с.

37. *Межирова Н.М., Михельсон В.А., Лужников Е.А.* Клиника и лечение синдрома эндогенной интоксикации у новорожденных. – Харьков, 1993. – С.7-14.

38. *Михайлович В.А., Марусанов В.Е., Бигун А.А. и др.* Проницаемость эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – №5. – С.66-69.

39. *Нефедова В.Е.* Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38. №4. – С.37-41.

40. *Саноцкий В.И., Петров А.Н., Давыдова Е.В.* Патогенетические механизмы острых отравлений нейротропными ядами // 2-й съезд токсикологов России: Тез. докл. – М., 2003. – С.410-411.

41. *Салимов Р.Г., Даудова Ф.М.* Возможности мембранного плазмофереза, гемосорбции и УФО крови в неотложной терапии острого эндотоксикоза (СПОН) // Первый объединенный конгресс «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза»: Сб. матер. – М., 2002. – С.123.

42. *Симбирцев С.А., Беляков Н.А.* Патофизиологические аспекты эндогенных интоксикаций // Эндогенные интокси-

кации. – СПб., 1994. – С.5-9.

43. *Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. и др.* Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лабораторное дело. – 1988. – №9. – С.22-24.

44. *Уманский М.А., Пинчук В.Г., Пинчук Л.Б.* Синдром эндогенной интоксикации. – Киев: Наукова думка, 1979. – 248 с.

45. *Федоровский Н.М.* Непрямая электрохимическая детоксикация // Анестезиол. и реанимат. – 1995. – №6. – С.46-50.

46. *Федоровский Н.М., Афанасьев А.Н., Куренков Д.В. и др.* Связывающая способность альбумина в оценке эндотоксемии и эффективности активных методов детоксикации // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: GEOTAR, 1998. – Кн. 2. – С.315-320.

47. *Ястребова Е.В., Здановская Л.К.* Иммунная резистентность организма пострадавших при острых отравлениях психотропными средствами и детоксикации с использованием методов физиотерапии // Физиотерапия при острых экзо- и эндотоксикозах: Респ. Сб научн. тр. – М.: МЗ РСФСР, НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского, 1991. – Т. 88. – С.32-37.

48. *Babb L., Popovich R.P., Christopher T.G.* The genesis of the square meter-hour hypothesis // TASAIO. – 1971. – №17. – P.81-85.

49. *Castro-e-Silva O.Jr., Zucoloto S. et al.* Spectral response for laser enhancement in hepatic regeneration for hepatectomized rats // Lasers Surg. Med. – 2003. – Vol. 32. №1. – P.50-53.

50. *Donache R.M., Nicholson J.J., Madden P.A., et al.* Coordinate and independent effects of heroin, cocaine, and alcohol abust on T-cell E-rosette formation and antigenic marker expression // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1986. – Vol. 41. ISS 2. – P.254-264.

51. *Greinix H.T., Volc-Platzer D., Kalhs P.* Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease6 a pilot study // Blood. – 2000. – Vol. 96. №7. – P.2426-2431.

**Информация об авторе:** 664079, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра неотложной педиатрии, тел. 89501375855, e-mail: belkova@imdkb.ru, Белькова Татьяна Юрьевна – ассистент кафедры, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе.

© ПРОТАСОВ К.В. – 2012

УДК [616.153.915-008-06:616.13-004.6]:616.379-008.64

## АТЕРОГЕННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. СООБЩЕНИЕ 2: МЕТОДЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ, ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*Константин Викторович Протасов*

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н. проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., доц. С.Г. Кушлин)

**Резюме.** Во второй части научного обзора представлены данные о возможностях и основных принципах немедикаментозной коррекции атерогенной дислипидемии у больных сахарным диабетом 2 типа. Проанализирована эффективность диетотерапии, физических нагрузок и отказа от курения. Приведены сведения о влиянии современных сахароснижающих препаратов на обмен липидов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, немедикаментозное лечение, диета, физические нагрузки, образ жизни, сахароснижающие препараты.

## ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN DIABETES MELLITUS. PART 2: LIFESTYLE MODIFICATION, INFLUENCE OF ANTIHYPERGLYCEMIC PHARMACOTHERAPY

*K. V. Protasov*

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** In the second part of the scientific review the benefits and basic principles of atherogenic dyslipidemia lifestyle modification in patients with type 2 diabetes are discussed. The effectiveness of medical nutrition therapy, physical activity and smoking cessation is analyzed. We presented the impact of diabetes medications on lipid metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus, atherogenic dyslipidemia, non pharmacological intervention, medical nutrition therapy, physical activity, lifestyle, diabetes medications.

Коррекция образа жизни признана эффективным нефармакологическим способом достижения метаболического контроля при сахарном диабете 2 типа (СД 2)

с наивысшим классом и уровнем доказательности (IA) [1,39]. Мероприятия по изменению образа жизни в совокупности могут привести к дополнительному сниже-

нию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 0,4-0,6 ммоль/л или на 16% [42], потере массы тела в среднем на 8,6%, достоверному уменьшению НВА1с и снижению сердечно-сосудистого риска [43]. Немедикаментозная терапия дислипидемии, в целом, согласуется с основными принципами немедикаментозного лечения диабета и предусматривает назначение диеты, повышение физической активности и прекращение курения.

### Диетотерапия

Различные варианты диеты оказывают минимальное или умеренное влияние на содержание липидов крови. В общей популяции диетотерапия приводила к уменьшению триглицеридов (ТГ) в среднем на 0,25 ммоль/л, ХС ЛПНП – на 0,14 ммоль/л и увеличению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 0,12 ммоль/л [33]. Среди больных СД 2 при ограничении потребления углеводов и жиров уровень общего ХС снижался на 1,6%, ХС ЛПНП – на 0,1-4,0%, ХС ЛПВП повышался на 5,6-10,4% [25].

Общие характеристики диетотерапии дислипидемии и ожирения при СД 2 совпадают. Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 250-1000 ккал/сут., но не менее 1500 ккал/сут. (мужчины) и 1200 ккал/сут. (женщины), прежде всего, за счет снижения потребления жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом. Цель – достижение оптимального веса (индекс массы тела в пределах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>). На первом этапе достаточно стойкого уменьшения веса на 5-7% за 6-12 месяцев. Для этого суточная калорийность пищи должна быть снижена на 500-600 ккал.

Содержание сложных углеводов следует уменьшить примерно вдвое от привычного потребления или до 130 г/сут. и сочетать с достаточным количеством растительной клетчатки (14 г на каждые 1000 ккал). Диета с добавлением пищевых волокон способствует нормализации липидного обмена [3]. При отсутствии протеинурии рекомендованное содержание белка в пище – 15-20% от суточной калорийности. В то же время диета с резким ограничением углеводов, голодание или значительное уменьшение суточного потребления энергии (<800 ккал/сут.) больным с СД 2 противопоказано [1,39].

Количество потребляемого жира, включая растительные, не должно превышать 30% от общего калоража, причем на долю насыщенных жирных кислот должно приходиться не более 7% от этого количества [39]. При высокой триглицеридемии рекомендуется снизить потребление жиров в общем объеме пищи до 10-15% (около 15-20 г/сут.). Долгое время считалось, что избыточное употребление насыщенных жирных кислот является главной причиной повышения ХС ЛПНП и ТГ. В последние годы появились сведения о том, что диетическим «драйвером» повышения ТГ, снижения ХС ЛПВП и увеличения доли мелких частиц ЛПНП являются не жиры, а избыток углеводов в пище [25,26,29].

Имеется экспертное мнение об ограничении употребления в пищу транс-жирных кислот до уровня <1% от суточной калорийности [8,39]. Их источником служат ненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения – растительные масла, которые в процессе переработки подвергаются частичной гидрогенизации и становятся твердыми при комнатной температуре. Транс-жирные кислоты содержатся в маргарине, кулинарном жире, спредах и кондитерском креме. Имеются данные о влиянии транс-жирных кислот на заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, что, отчасти, можно объяснить повышением уровня ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП при их употреблении [30,47].

Избыточное употребление ХС с пищей также может привести к повышению уровня ХС ЛПНП. Однако потенциально негативные эффекты пищевого ХС невелики, по сравнению с насыщенными и транс-жирными кислотами. В Американских диетических рекомендациях (Dietary Guidelines for Americans, 2010 [40]) указано,

что суточное потребление ХС не должно превышать 300 мг у всего населения и 200 мг при высоком сердечно-сосудистом риске, в том числе – при СД. Основными источниками ХС являются яйца (25%) и куриное мясо (12%). Соответственно, следует ограничить использование этих продуктов.

Одним из перспективных направлений диетической коррекции сердечно-сосудистого риска является так называемая «средиземноморская диета» [9]. У больных СД «средиземноморская диета», как показали результаты исследования Melbourne Collaborative Cohort Study (2010), эффективно снижала риск сердечно-сосудистых осложнений [20]. Общей характеристикой диеты является преобладание в рационе овощей, фруктов, орехов, растительных масел, особенно оливкового, и неочищенных злаков. Меньше употребляется мяса, цельно-молочных продуктов. В состав диеты включается сухое виноградное вино (табл. 1).

Таблица 1

Состав «средиземноморской диеты»

Компоненты диеты	Объем в сутки
Овощи (общее количество), чашек*	1,2-4,1
в т. ч.:	
бобы, фасоль и горох	0,1-0,4
содержащие преимущественно углеводы (картофель)	0,7
Фрукты, включая свежевыжатые соки и орехи, чашек	1,4-2,5
Крупы, г	50-150
в т. ч. неочищенные, %	50
Молоко и молочные продукты, чашек	1-2,1
Мясо, включая куриное, г	100
Яйца, г	50
Рыба и морепродукты, г	25-70
Растительные масла, г	20-40
Алкоголь, г	7,1-7,9

Примечание: объем одной чашки равен 227 мл.

Важным компонентом «средиземноморской диеты» являются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. Больше всего их содержится в рыбе северных морей. Увеличение суточного потребления омега-3 ПНЖК до 4 г позволяет снизить уровень ТГ у больных СД 2 на 25% [19]. Включение в рацион жирной рыбы, содержащей большое количество омега-3 ПНЖК, не менее пяти раз в неделю способствовало снижению риска инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ИБС (исследование Nurses Health Study, 1976-1998). Это утверждение оказалось справедливым и для 5672 женщин данной когорты, страдающих СД [21]. В то же время, по данным Фремингемского исследования, содержание жира и его качественный состав (соотношение насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот) после поправки на содержание углеводов не влияли ни на размер частиц ЛПНП, ни на уровень ТГ [29]. Систематическое употребление в пищу омега-3 ПНЖК в дозе 1 г/сут. рекомендовано больным с установленным сердечно-сосудистым заболеванием [28].

Таким образом, можно выделить как минимум три различных направления диетотерапии при СД 2 с ожирением: низкожировая, низкоуглеводная и «средиземноморская» диета. Все три примерно одинаково снижают вес больных (в среднем на 7-8%) [14]. Какой вариант будет наиболее эффективен при диабетической дислипидемии, в точности неизвестно. Метаанализ данных ряда исследований на эту тему показал, что низкоуглеводная диета была ассоциирована с большим снижением ТГ и увеличением ХС ЛПВП, однако ХС ЛПНП был значимо выше, чем при низкожировой диете [33]. Сведения других авторов подтвердили лучший эффект низкоуглеводной диеты, по сравнению с низкожировой, с точки зрения уменьшения содержания ТГ и мелких плотных частиц ЛПНП [27]. В таблице 2 суммированы принципы диетотерапии диабетической дислипидемии.

Липидомодифицирующая диета при СД 2 (по ААСЕ/АДА, 2011)

Гипокалорийное питание: дефицит 250-1000 ккал/сут.
Цель: снижение веса на 5-10% при ИМТ/ожирении или на 15% при ожирении 3 степени
Цель: снижение индекса массы тела на 2-3 кг/м <sup>2</sup>
Углеводы предпочтительно с низким гликемическим индексом: 45-65% от суточного потребления энергии, но не менее 130 г/сут.
Белки: 15-20% от суточного потребления энергии
Жиры: <30% от суточного потребления энергии
Насыщенные жиры: <7% от суточного потребления энергии
Холестерин: <200 мг/сут.
Клетчатка: 25-50 г/сут.
Транс-жирные кислоты: свести к минимуму или вообще не употреблять

Примечание: по Guideline synthesis: nutritional management of diabetes mellitus, 2009 [32]; ААСЕ - American Association of Clinical Endocrinologists; АДА American Diabetes Association; ИМТ - избыточная масса тела.

### Физическая активность

Получены доказательства снижения смертности под влиянием регулярных физических нагрузок, особенно у больных с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Так, внедрение программ физической реабилитации привело к увеличению выживаемости больных с перенесенным инфарктом миокарда на 56% [44] и нормализации их липидного профиля [2]. Данные о влиянии физической активности на липидный профиль больных СД, недостаточно. Известно, что регулярные физические упражнения оказывают гипотриглицеридемический эффект за счет активации мышечной липопротеинлипазы и торможения печеночного синтеза ТГ и ЛПОНП [35,36,38]. Опубликованы данные о позитивном влиянии регулярных физических тренировок на уровни общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП [4,24,35,46]. Вместе с тем, метаанализ 10 рандомизированных исследований, включивший 220 больных с СД, показал, что на фоне аэробных физических упражнений значимо снижалась лишь концентрация ХС ЛПНП в среднем на 5%, тогда как изменения уровня ТГ и ХС ЛПВП оказались незначительными [23].

Как правило, показан наиболее удобный и привычный вид физической активности – ходьба. Заниматься следует по 30-45 минут 4-5 раз в неделю (не менее 150 минут) под контролем частоты сердечных сокращений, которая не должна превышать 65-70% от максимальной для данного возраста (обычно, не более 120 в минуту) [1,5].

Помимо ходьбы возможны другие виды аэробной физической активности: бег, плавание, езда на велосипеде, лыжные прогулки. Эксперты АДА в комплекс рекомендаций больным СД 2 включили регулярные тренировки с сопротивлением (фитнес) не менее трех раз в неделю общей продолжительностью не менее 75-90 мин./нед. В дальнейшем рекомендуется постепенно увеличивать продолжительность физической активности до семи часов в неделю [5]. Интенсивные физические упражнения противопоказаны при выраженной автономной и периферической нейропатии, препролиферативной и пролиферативной ретинопатии, неконтролируемой артериальной гипертензии. Больным с сопутствующей ИБС и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы режим тренировок подбирается строго индивидуально с учетом результатов тестов с физической нагрузкой [39].

### Отказ от курения

Курение снижает уровень ЛПВП и усиливает оксидативный стресс. Известно, что у курильщиков уровень ЛПВП на 15-20% ниже, чем у некурящих. Показано, что отказ от курения приводит к увеличению ЛПВП приблизительно на 4 мг/дл (от 5 до 10%) и к минимальному снижению ХС ЛПНП, несмотря на значимое увеличение массы тела. ЛПВП возвращаются к нормальному уровню уже через 30-60 дней после отказа от курения [16,17].

### Влияние сахароснижающих препаратов на обмен липидов

Поскольку все сахароснижающие препараты (ССП)

Таблица 2

прямо или косвенно устраняют последствия внутриклеточного дефицита инсулина, то есть тормозят образование свободных жирных кислот и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, общим для них гипополипидемическим эффектом является снижение уровня ТГ крови. Кроме того, при достижении оптимального контроля над уровнем гликемии может слегка снизиться ХС ЛПНП и повыситься концентрация ХС ЛПВП, однако эти эффекты свойственны не всем ССП. В среднем, ССП способны снизить ТГ на 0,11-0,33, ХС ЛПНП – на 0,13-0,26 ммоль/л и увеличить ХС ЛПВП на 0,08-0,13 ммоль/л

[6]. Ниже приводим данные о влиянии отдельных классов пероральных ССП на липидный обмен.

**Бигуаниды.** Лечение метформином сопровождается снижением концентрации ТГ, по разным данным, на 10-60% за счет уменьшения печеночного синтеза ЛПОНП. Кроме того, метформин способствует увеличению концентрации ХС ЛПВП, уменьшает концентрацию хиломикроннов и их остатков в постпрандиальный период. В больших дозах отмечено незначительное снижение общего ХС и ХС ЛПНП [13,45]. Этими эффектами отчасти можно объяснить выраженное кардиопротективное и антиатерогенное действие метформина: результаты исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study, 1998) показали, что применение метформина, в отличие от сульфонилмочевины и инсулина, позволило снизить риск макрососудистых осложнений СД 2 [41].

**Гликолитидиноны.** Пиоглитазон способствует повышению уровня ХС ЛПВП на 9% и снижению концентрации ТГ на 13% [11]. Это обусловлено тем, что пиоглитазон способен активировать и PPAR-γ рецепторы (реализация гипогликемического эффекта), и PPAR-α рецепторы, которые являются ключевой изоформой PPAR, участвующей в регуляции окисления липидов [12]. Таким образом, по механизму гипополипидемического эффекта пиоглитазон похож на фибраты. Механизм влияния пиоглитазона на ЛПНП иной: прием препарата приводит к увеличению содержания ЛПНП, но более крупных его частиц, обладающих менее выраженным атерогенным эффектом. В то же время глитазон снижает экспрессию генов, способствующих окислению мелких плотных ЛПНП [7]. С этими эффектами, по-видимому, можно связать выявленное в исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events study, 2005) 28% снижение риска инфаркта миокарда в группе пиоглитазона [11].

**Акарбоза.** Индуцированное акарбозой ослабление инсулинорезистентности становится основным стимулом к снижению синтеза ТГ. По данным некоторых авторов степень снижения ТГ при приеме акарбозы в дозе 100 мг/сут. достигала 38%. Данные о влиянии акарбозы на ХС ЛПНП и аполибелки, противоречивы [34].

**Инкретиномиметики.** Гипополипидемическая активность этого нового класса ССП в настоящее время активно изучается. Согласно метаанализу 17 клинических исследований ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин) оказались способными незначительно – на 0,2 ммоль/л – снижать уровень общего ХС сыворотки [31].

**Препараты сульфонилмочевины и меглитиниды,** по мнению большинства исследователей, практически не влияют на липидный спектр, увеличивая при этом массу тела [22].

**Инсулин** увеличивает содержание ХС ЛПВП и уменьшает уровень ТГ вследствие стимуляции активности липопротеинлипазы в жировой ткани и скелетной мускулатуре и, соответственно, усиления метаболизма ЛПОНП [37], однако введение инсулина сопровождается приростом массы тела.

Таким образом, диета и физические тренировки оказывают минимальное или умеренное липиднормализующее действие и, как правило, не являются самостоятельными методами коррекции атерогенной дислипидемии. Однако в комплексе с другими важнейшими эффектами – снижением массы тела, АД и оптимизацией гликемического контроля – мероприятия по изменению

образа жизни признаны необходимой и незаменимой составной частью лечения сахарного диабета 2 типа. Пероральные сахароснижающие препараты влияют на липидный профиль больных СД, в основном, снижая уровень триглицеридов и увеличивая концентрацию ХС ЛПВП. В наибольшей степени это относится к метформину и пиоглитазону.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-й выпуск // Сахарный диабет. – 2011. – Прил. 3. – 72 с.
2. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (российское кооперативное исследование) // Кардиология. – 2009. – Т. 49. №3. – С.49-56.
3. Ботвинева Л.А., Никитин Е.Н., Мельникова Л.Н., Акаева Е.А. Питьевые минеральные воды и диета с повышенным содержанием пищевых волокон в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – №2. – С.13-16.
4. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2005. – Т. 45. №11. – С.32-38.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011 // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. Suppl. 1. – P.S11-S61.
6. Bennett W.L., Wilson L., Bolen S., et al. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (дата обращения: 10 июня 2012).
7. Betteridge D.J. Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein metabolism // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P.640-647.
8. Buse J.B., et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P.162-172.
9. Champagne C.M. The usefulness of a Mediterranean-based diet in individuals with type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. – 2009. – Vol. 9. №5. – P.389-395.
10. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P.541-549.
11. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P.1279-1289.
12. Dubois M., Vantuyghem M.C., Schoonjans K., et al. Thiazolidinediones in type 2 diabetes. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGamma) // Ann. Endocrinol. (Paris). – 2002. – Vol. 63. – P.511-523.
13. Eleftheriadou I., Grigoropoulou P., Katsilambros N., et al. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism // Curr. Diabetes Rev. – 2008. – Vol. 4. – P.340-356.
14. Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 153. – P.147-157.
15. Geidl W., Pfeifer K. Physical activity and exercise for rehabilitation of type 2 diabetes // Rehabilitation (Stuttg.). – 2011. – Vol. 50. №4. – P.255-265.
16. Gepner A.D., Piper M.E., Johnson H.M., et al. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 161. – P.145-151.
17. Gossett L.K., Johnson H.M., Piper M.E., et al. Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers // J. Clin. Lipidol. – 2009. – Vol. 3. №6. – P.372-378.
18. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.88-136.
19. Hartweg J., Farmer A.J., Perera R., et al. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. №8. – P.1593-1602.
20. Hodge A.M., English D.R., Itsiopoulos C., et al. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: Evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 21. №9. – P.733-739.
21. Hu F.B., Bronner L., Willett W.C., et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – №14. – P.1815-1821.
22. Humphrey L.L., Sweet D.E., Qaseem A., et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American college of physicians // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 156. – P.218-231.
23. Kelley G.A., Kelley K.S. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized-controlled trials // Public Health. – 2007. – Vol. 121. – Vol. 9. – P.643-655.
24. Koba S., Tanaka H., Maruyama C., et al. Physical activity in Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality // J. Atheroscl. Thromb. – 2011. – Vol. 18. №10. – P.833-845.
25. Kodama S., Saito K., Tanaka S., et al. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P.959-965.
26. Krauss R.M., Blanche P.J., Rawlings R.S., et al. Both low dietary carbohydrate and weight loss reduce expression of atherogenic lipoprotein phenotype // Circulation. – 2003. – Vol. 108. Suppl IV. – P.IV-784.
27. Krauss R.M., Blanche P.J., Rawlings R.S., et al. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia // Am. J. Clin. Nutr. – Vol. 83. – P.1025-1031.
28. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. American Heart Association Nutrition Committee: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P.2747-2757.
29. Lai C.Q., Corella D., Demissie S., et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.2062-2070.
30. Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77. №5. – P.1146-1155.
31. Monami M., Lamanna C., Desideri C.M., Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis // Adv. Ther. – 2012. – Vol. 29. – P.14-25.
32. National Guideline Clearinghouse. Guideline synthesis: nutritional management of diabetes mellitus, 2009. – URL: <http://www.guideline.gov/syntheses/> (дата обращения: 10 июня 2012).
33. Nordmann A.J., Nordmann A., Briel M., et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. №3. – P.285-293.

34. Ogawa S., Takeuchi K., Ito S., et al. Acarbose lowers serum triglyceride and postprandial chylomicron levels in type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2004. – Vol. 6. – P.384-390.
35. Petković-Košćal M., Damjanov V., Djonović N., et al. Influence of moderate physical activity on the levels of plasma lipoproteins in subjects with impaired glucose tolerance // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2012. – Vol. 140. – P.51-57.
36. Plaisance E.P., Grandjean P.W., Mahurin A.J. Independent and combined effects of aerobic exercise and pharmacological strategies on serum triglyceride concentrations: a qualitative review // *Phys. Sportsmed.* – 2009. – Vol. 37. №1. – P.11-19.
37. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.1769-1818.
38. Spratt K.A. Managing diabetic dyslipidemia: aggressive approach // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2009. – Vol. 109. Suppl. 1. – P.S2-S7.
39. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012 // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. Suppl. 1. – P.S11-S63.
40. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 7th Edition. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2010. – 445 p.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P.854-865.
42. Van Horn L., McCoin M., Kris-Etherton P.M., et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2008. – Vol. 108. – P.287-331.
43. Wing R.R. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P.1566-1575.
44. Witt B.J., Jacobsen S.J., Weston S.A., et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P.988-996.
45. Wulffelé M.G., Kooy A., de Zeeuw D., et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 256. – P.1-14.
46. Yoo J.S., Lee S.J. A meta-analysis of the effects of exercise programs on glucose and lipid metabolism and cardiac function in patients with type II diabetes mellitus // *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* – 2005. – Vol. 35. – P.546-554.
47. Zock P.L., Katan M.B. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans // *J. Lipid Res.* – 1992. – Vol. 33. №3. – P.399-410.

**Информация об авторе:** Протасов Константин Викторович – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952) 638529, e-mail: protassov\_k@rambler.ru

© ЗАБОЛОТСКИЙ Д.В., МАЛАШЕНКО Н.С., МАНЬКОВ А.В. – 2012  
УДК 615.837.3/616-089.5

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ НАВИГАЦИЯ ИНВАЗИВНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Дмитрий Владиславович Заболотский<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Малашенко<sup>2</sup>, Александр Викторович Маньков<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, директор - член-корр. РАМН, проф. А.Г. Баиндурашвили, отделение вертебрологии и нейрохирургии, руководитель - проф. С.В. Виссарионов;  
<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.В. Леванович, кафедра анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФПК и ПП, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Александрович; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачев)

**Резюме.** В структуре инвазивных манипуляций, применяемых в анестезиологии и реаниматологии, достаточно часто используются пункции и катетеризации центральных вен, а также нейроаксиальные и сегментарные блокады. Качество их выполнения зависит не только от хороших знаний анатомии и технических навыков специалиста, но и от ультразвукового исследования, позволяющего визуализировать «слепые» методики. Использование ультразвука позволяет облегчить выполнение пункции и катетеризации центральных вен, периферических блокад, и повысить их эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** ультразвук, регионарная анестезия, катетеризация центральных вен.

## ULTRASONIC NAVIGATION OF INVASIVE MANIPULATIONS IN ANESTHESIOLOGY

D. V. Zabolotskiy<sup>1</sup>, N.S. Malashenko<sup>2</sup>, A. V. Mankov<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Research children's orthopedic institute of G.I. Turner, <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** In the structure of invasive manipulations used in anesthesiology and critical care medicine, the puncture and central venous catheterization, as well as neuraxial and segmental blockades are often used. The quality of their performance depends not only on good knowledge of anatomy and specialist technical skills, but also on the ultrasound, which allows to visualize the “blind” technique. The use of ultrasound can facilitate the implementation of the puncture and central venous catheterization, peripheral blockades, and increase their efficiency and safety.

**Key words:** Ultrasound, regional anesthesia, central venous catheterization.

Анестезиологи-реаниматологи, работая в условиях моральной и юридической ответственности за жизнь пациента, относятся к группе самого высокого медико-юридического риска [13]. Иски против анестезиологов-реаниматологов составляют 3% от общего числа, а размер штрафов, которые они выплатили, достигает 11% от суммы штрафов врачам всех специальностей. Приведенные данные констатируют почти вчетверо более высокую стоимость исков против анестезиологов-

реаниматологов по сравнению с исками к врачам других специальностей (акушеров, хирургов, врачей скорой помощи) [7].

Наряду с фундаментальными медицинскими знаниями, мануальные навыки врача, необходимые для выполнения инвазивных процедур, во многом определяют его профессиональный уровень. Только в течение одного года в мире выполняют более 15 миллионов пункций и катетеризаций магистральных венозных сосудов [14].

Из методов, обеспечивающих обезболивание в структуре анестезиологической помощи взрослым, широко используются такие инвазивные методики, как нейроаксиальные и периферические регионарные блокады. Считается, что причиной развития осложнений при их проведении, является низкая квалификация врача анестезиолога-реаниматолога, который помимо желания практически овладеть этими методами, должен иметь глубокие теоретические знания по вопросам регионарной анестезии (РА) [11]. Однако, перечисленные мануальные инвазивные манипуляции (катетеризация сосудов, регионарные блокады) врачи, как правило, выполняют с использованием «слепой» техники, когда специалист основывается только на знании топографической анатомии и личном опыте. При таком положении опыт врача является основополагающей составляющей снижения частоты осложнений и неудач. Основными проблемами при катетеризации магистральных вен у детей, особенно младшего возраста, являются трудности поиска и верификации сосуда, затруднения проведения струны-проводника, необходимости последовательных пункций различных вен в случае ее необнаружения или невозможности катетеризации [6]. Риск развития тяжёлых ятрогенных осложнений при катетеризации магистральной вены (пневмоторакс, гемоторакс, лимфоторакс) остаётся достаточно высоким. При чрезкожной катетеризации сосудов (яремная, подключичная, бедренная вены) количество механических осложнений (в том числе травма артерии, легких, лимфатического протока) возникает в 5-19% случаев [42]. По данным исследования И.И. Закирова у больных с онкогематологической патологией частота непреднамеренной пункции сонной артерии при выполнении катетеризации внутренней яремной вены (ВЯВ) без ультразвукового (УЗ) сканирования составляет 24,2% [10].

Теоретические и практические разделы проводниковой анестезии изначально основывались на объективных методах контроля оператором за выполнением блокады. Теоретические знания приобретались в анатомических театрах, а при практических манипуляциях специалисты применяли хирургический доступ к нерву и введение анестетика в непосредственной близости от нервного ствола. Пожертвовав возможностью видеть нерв ради меньшей инвазивности, хирурги и анестезиологи разработали «слепые» методики, основанные на знании анатомических ориентиров.

На современном этапе анестезиолог не вправе использовать принцип «нет парестезии – нет анестезии», так как парестезии это следствие контакта иглы с нейрональной структурой, в результате которого возникает высокий риск неврологических осложнений. Прокальвание периневрия иглой и вхождение ее в нервный пучок дает парестезию примерно в 30% случаев, и только непосредственный контакт с нервным волокном вызывает 100% парестезию. Сегодня более уместен термин – «нет парестезии – нет невропатии».

Большинство осложнений, ведущих к судебным разбирательствам, связаны с повреждением нервов при выполнении периферических блокад. Механическая травма нервного ствола иглой и эндоневральное введение раствора местного анестетика (МА) – основные причины длительных неврологических расстройств [18]. Так же, при выполнении РА возможны пункции сосудов с развитием гематомы, кровотечения, системной токсичности, проблемы специфичные для определенной области и блока, такие как пневмоторакс, пункция субарахноидального пространства, синдром Горнера, пункция пищевода [16,28,31].

Необходимо учитывать, что переоценка собственных показателей в повседневной клинической практике и неизвестное количество незарегистрированных осложнений занижают фактическое число неудовлетворительных блокад.

Распознавание нервных структур при проведении всех локальных анестезиологических техник является

краеугольным камнем их эффективного и безопасного выполнения. Должна быть проведена четкая дифференциация между косвенными и прямыми методами идентификации нервов.

Безусловно, отсутствие динамической визуализации и, соответственно контроля за выполнением процедур приводит к их неудачным попыткам и осложнениям. Всё это уже достаточно давно побуждало искать пути визуализации места расположения предполагаемой вены или нервного ствола с целью минимизации осложнений.

К косвенным методам, помимо субъективной оценки, относится метод нейростимуляции, предложенный В.Л. Айзенбергом в 1970 году [1]. Появление портативных нейростимуляторов позволило шире использовать периферические блокады анестезиологами. Возникновение фасцикуляций необходимой группы мышц информирует оператора о правильном расположении иглы относительно нервного волокна иннервирующего данную мышечную группу [53]. Специальные атравматичные иглы так же облегчают эту задачу [17]. Техника последовательной электрической нейростимуляции позволяет за счет изменения длительности серии импульсов вызывать моторный ответ на различном удалении иглы от нерва [56].

Для предупреждения осложнений, связанных с эндоневральным введением анестетика, нейростимуляторы последнего поколения позволяют измерять сопротивление тканей, в которых находится кончик иглы. При попадании иглой в нерв или сосуд сопротивление резко изменяется [2].

Сегодня нейростимуляция стала стандартом при проведении сегментарных блокад. Но работа с нейростимулятором не актуальна в комбинации с миорелаксантами и у детей с нарушением нервно-мышечной проводимости. При необходимости выполнения вторичных блокад остаточный блок Na-каналов будет препятствовать возникновению мышечных фасцикуляций при раздражении нервных стволов и сплетений. Кроме того, «слепые» пункции всегда могут стать причиной серьезных осложнений, таких как повреждение нерва или случайная пункция соседних анатомических структур. Более того, в некоторых случаях (при переломах) важно избегать использования нейростимулятора, так как мышечные сокращения болезненны.

Среди современных методов прямой визуализации нейрональных структур можно выделить такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвук. Даже на современном этапе сложно представить использование МРТ в условиях операционной за счет громоздкости конструкции и высокой стоимости. Именно поэтому ультразвук является единственным эффективным методом для прямой визуализации в повседневной клинической практике анестезиолога [19,26,40]. Возможно самое существенное преимущество технологии ультразвука – способность дать анатомическую экспертизу области интереса в реальном времени [46]. Ультразвуковая визуализация позволяет рассмотреть нервные волокна (сплетения и периферические нервы) и окружающие структуры (например, кровеносные сосуды и плевра), проводить иглу направленно к сосудам, к намеченным нервам, и визуализировать нахождение катетера в венозном сосуде и процесс распространения местного анестетика [22].

Отмечено, что ультразвуковой контроль снижает частоту развития осложнений и увеличивает частоту успешного выполнения процедуры катетеризации внутренней яремной вены [27].

Для эффективного использования ультразвукового сканирования при выполнении инвазивных манипуляций необходимо знать физические основы УЗ. Звук это механические колебания в среде. Процесс распространения звука в пространстве носит волновой характер. Основными характеристиками волн являются скорость распространения (с), длина волны ( $\lambda$ ) и частота колебаний (f). Взаимосвязь перечисленных характеристик

иллюстрируется следующей формулой –  $C = \lambda f$ . Частота измеряется в Герцах ( $\text{Гц} = 1/\text{сек}$ ). Ультразвуковыми считаются волны с частотой свыше 20 кГц в секунду [12]. Частоты ультразвука, полезные в клинической медицине, находятся в мегагерцовом (МГц) диапазоне [38].

Схематично УЗ машины состоят из сканера и монитора. УЗ волны генерируются пьезоэлектрическими кристаллами датчика, которые преобразуют электрические сигналы в механическую энергию, в форме вибрации, приводящую к ультразвуковым волнам. Различные ткани в зависимости от акустического импеданса по-разному проводят УЗ: некоторые полностью отражают сигналы, в то время как другие его рассеивают. Тот же датчик, являясь одновременно трансмиттером и ресивером, воспринимает отраженные волны, преобразуя их в электрические сигналы, которые проходят обработку машиной ультразвука, чтобы дать изображение на экране.

Кости и сухожилия блокируют передачу волны ультразвука, и мощный сигнал, возвращенный на преобразователь, дает этим структурам эффект гиперэхогенности (яркий, белый цвет) на экране. Паренхиматозные органы и мягкие ткани рассеивают УЗ, слабо отражая его, что дает на картинке нечеткое (интерферентное) отражение серого цвета. Кровь, жидкость в мочевом и желчном пузырях не отражают УЗ и выглядят как черные (анэхогенные) участки. Четкое изображение получается только, когда к датчику возвращается сигнал достаточной мощности. По этой причине, качество изображения и эхогенность структуры тесно связаны с углом падения ультразвукового луча: наилучшие результаты получаются, если он перпендикулярен исследуемому объекту (угол падения  $90^\circ$ ). Таким образом, несмотря на использование современного сложного оборудования, даже гиперэхогенный объект может стать гипоэхогенным (феномен «анизотропии») или даже невидимым [40]. На данный момент доступно множество ультразвуковых аппаратов и датчиков. И не всегда датчики с одинаковой частотой обеспечивают одинаковое качество изображения. Разрешение изображения зависит как от датчика (например, количество кристаллов и возможность изменения частоты излучения), так и от УЗИ-аппарата (процесс обработки сигнала). Стационарные аппараты обычно более сложные и дорогие, но и современные портативные приборы уже способны обеспечить изображение, достаточное для целей регионарной анестезии. Подобные аппараты оснащены основными технологиями оптимизации изображения (мультивекторное сканирование, динамический диапазон), цветным доплеровским картированием. Благодаря наличию портативных, ударопрочных приборов с экранами высокого разрешения, максимальной автоматизацией настроек и простым управлением, ультразвук стал рутинным инструментом у анестезиолога за рубежом [8].

В анестезиологии используют два вида датчиков – линейные и микроконвексные. Чем выше частота датчика, тем лучше визуализация поверхностных анатомических структур [20]. Для ультразвуковой визуализации сосудов наиболее подходят мультисекторные линейные и микроконвексные датчики с частотой от 7 до 10 МГц, позволяющие детально визуализировать поверхностные структуры (на глубине до 6-7 см) [5].

Визуализация поверхностно расположенных нейрональных структур (плечевое сплетение) требует использование высокочастотных линейных датчиков (12-15 МГц), которые позволяют сканировать поверхностно расположенные периферические нервы [41]. Однако, проникновение луча ограничено до 3-4 см. Исследования с более низкой частотой (4-7 МГц) подходят для того, чтобы просмотреть более глубокие структуры, такие как плечевое сплетение в подключичной области и/или седалищный нерв у взрослых.

Для педиатрической практики оптимальны датчики с небольшой площадью подошвы. Сосуды визуализируются как анэхогенные пульсирующие образования с четким контуром. Артерии пульсируют синхронно

сердечным сокращениям. У вен отмечается передаточная пульсация от дыхательных движений и колебаний рядом расположенной артерии. При давлении датчиком на кожные покровы в проекции сосудов отмечается сдавление вен в передне-заднем направлении в отличие от артерий, сохраняющих просвет. В ряде случаев в просвете обнаруживаются гиперэхогенные тени от клапанного аппарата вен. Из магистральных вен наиболее доступны сканированию внутренняя яремная и бедренная. Ультразвуковые исследования подключичной вены затруднены и имеют ряд особенностей из-за находящейся между ней и датчиком ключицы. Многие факторы делают ВЯВ наиболее предпочтительной для установки центрального венозного катетера. ВЯВ является наиболее поверхностно расположенной веной по сравнению с подключичной и даже бедренной веной. Располагается ВЯВ в основном под грудинноключично-сосцевидной мышцей, имеющей гипоэхогенную (темную) структуру, что хорошо видно при УЗИ.

У детей раннего возраста диаметр ВЯВ, как правило, в 1,5 раза больше диаметра бедренной вены. В более старшем возрасте эти размеры выравниваются, что связано с возрастающей нагрузкой и увеличением объема кровотока в нижних конечностях [5].

Для визуализации нерва чаще всего используют поперечные и продольные виды. Периферические нервы выглядят на УЗ картинке как гипо-, так и гиперэхогенными структурами. При поперечном сканировании можно наблюдать эффект «пчелиных сот» – гипоэхогенные образования округлой формы с гиперэхогенным ободком (периневрием) [45,49]. При продольном сечении периферические нервы под УЗ выглядят в виде множественных прерывистых гиперэхогенных полос с чередованием гипоэхогенных линий [52].

У детей с возрастом меняется взаимоотношение основных анатомических структур (кости, мышцы, сосуды). Так же изменяется эхогенность тканей. У новорожденных фасции отчетливо гиперэхогенны, что позволяет идентифицировать нервы, располагающих в непосредственной близости к фасции (бедренный нерв). Сканирование мышц брюшной стенки позволяет отчетливо определить межфасциальное пространство между поперечной и внутренней косой мышцами живота, что способствует более легкому выполнению ТАР блока по сравнению со взрослыми.

Нейрональные структуры у детей младшего возраста залегают на меньшей глубине, располагаются поверхностно и обладают низкой эхогенностью. Чем меньше ребенок, тем меньше диаметр сосудов и нервов. Учитывая то, что артериальное и венозное давление меньше чем у взрослых, даже незначительное давление датчиком на кожные покровы может сдавливать сосуды, затрудняя их сканирование.

При расположении датчика в сагиттальной плоскости парамедиально относительно позвоночного столба, можно легко идентифицировать у взрослых и детей поперечные отростки, которые будут давать акустическую тень – «знак трезубца» (пальцевидные, темные зоны) [35]. При парамедиальном сагиттальном косом расположении датчика даже у взрослого пациента можно идентифицировать желтую связку, эпидуральное пространство, задний листок твердой мозговой оболочки, субдуральное пространство, передний листок твердой мозговой оболочки, заднюю продольную связку и заднюю поверхность тела позвонка. Передний листок твердой мозговой оболочки, задняя продольная связка и задняя поверхность позвонка или межпозвоночного диска визуализируются как единая гиперэхогенная структура (передний комплекс) и обычно у взрослого пациента не представляется возможным ее дифференцировать послойно [36]. Глубину от кожи до заднего комплекса также можно измерить, что даст примерную информацию об ожидаемой глубине продвижения иглы для спинальной или эпидуральной анестезии [24].

За счет незначительной минерализации костной

ткани, на УЗ картине при изучении спинномозгового канала отчетливо определяются желтая связка, твердая мозговая оболочка и нервные структуры (спинной мозг, конский увидеть лишь в промежутках между остистыми отростками. С 3-х летнего возраста ультразвук не может пройти через плотные костные ткани и визуализация центральных нейрональных структур становится невозможной.

Прямая визуализация нейрональных структур и соседних анатомических образований, распространение местного анестетика (МА) позволяет достичь адекватной блокады и избежать осложнений даже в условиях амбулаторной клиники [15].

Экстра-эпинеуральное расположение дистального конца иглы является безопасным и эффективным по сравнению с перинеуральным.

Эндоневральное введение препаратов приводит к ишемизации периферических нейрональных структур, которая прямо пропорционально инъецируемому объему МА. Пациенты, которым блокаду выполняют под наркозом, не реагируют на травму нерва, а увеличение сопротивления при инъекции является субъективным ощущением оператора, которое не всегда может быть расценено правильно. Применение ультразвука позволяет избежать этих осложнений.

Другим важным вопросом является объем МА, необходимый для достижения адекватной блокады. Ранее большие объемы препарата использовали для компенсации неточной техники идентификации нервов. Однако, зачастую это не дает качественных результатов [29]. Благодаря появлению гипозоногенной тени при инъекции местного анестетика на УЗ картинке, можно, используя мультиинъекционную технику обеспечить успешную анестезию меньшими дозами МА. Установлено, что распространение МА при моноинъекции не предсказуемо, поэтому изменение положения кончика иглы под УЗ навигацией относительно нервных стволов является необходимым перед каждой инъекцией [30].

В настоящее время многочисленные описания техники и клинических случаев способствует большей путанице, нежели повышению мастерства специалистов. Качество выполнения блокад под УЗ контролем зависит от опыта анестезиолога, который в свою очередь зависит от частоты применения данного метода в ежедневной практике и базисных научных знаниях.

Принципиально, методики УЗ-сканирования при выполнении инвазивных анестезиологических манипуляций, можно разделить на статическую и динамическую. Статическая методика заключается в контрольном ультразвуковом исследовании с визуализацией интересующих анатомических областей (сосуды, нервы) с нанесением на кожу разметки до стерилизации операционного поля. Предварительное УЗ-сканирование позволяет определить глубину расположения анатомических образований (нервов и сосудов) и их ход [3]. Накожную разметку необходимо проводить у пациентов, уложенных в нужное для выполнения манипуляции положение. Если не придерживать этого правила, то при укладывании пациента происходит смещение разметки и реального расположения анатомических структур.

Предпочтительнее использовать динамическую методику, которая позволяет в режиме реального времени визуализировать проводимую блокаду периферических нервов и катетеризацию магистральных сосудов [23,60]. Для этого необходимо обеспечить стерильность датчика с помощью одноразовых рукавов или перчаток. Учитывая, что главный враг УЗ – воздух, для повышения качества УЗ-картинки необходимо нанесение стерильного геля на датчик и на чехол [4].

С целью повышения точности выполнения инвазивных анестезиологических манипуляций под контролем УЗ важную роль играют технические характеристики УЗ датчиков. При использовании линейных трансдьюсеров распространение УЗ волны в тканях имеет наи-

меньшее искажение, но возможны ограничения по глубине локации из-за узкого частотного диапазона. Это служит основанием для использования получающих все большее распространение многочастотных линейных датчиков, работающих в диапазоне от 6-12 МГц и до 10-18 МГц [43].

Для УЗ-сканирования инвазивных манипуляций используют перпендикулярную и продольную техники. При ориентировании иглы перпендикулярно по отношению к поверхности датчика сигнал от иглы слабый и трудно дифференцируемый в виде точки и косвенных признаков – движения мягких тканей. Такая техника максимально приближена по исполнению к оригинальным подходам при периферических блокадах, поскольку игла проходит наиболее короткое расстояние до нерва [2]. При катетеризации ВЯВ данная техника используется в случаях, когда размеры датчика превышают размеры анатомической области (высоту треугольника основанием которого будет считаться ключица, а боковыми сторонами ножки *mm. sternocleidomastoideus*).

При продольной технике (ось иглы располагается вдоль оси датчика) на картинке визуализируется весь длинник иглы [32,50]. Для усиления визуализации иглы за последние годы внедрено достаточное количество технических усовершенствований используемого инструментария. Насечки на современных иглах отражают УЗ в разных проекциях и усиливают их «свечение» на экране монитора [33,39,48].

В настоящее время появился ряд приспособлений для игл, облегчающих сопоставление луча от ультразвукового датчика и проходящей в тканях иглы. Насадка на датчик с направителем для иглы или лазерная насадка на иглу в виде прицела облегчают работу при её продольном расположении относительно ультразвукового датчика. Чем параллельнее игла датчику, тем четче картинка на экране [25,54,58]. Длинный вкол при продольной технике менее комфортен для пациента, но более точен за счет динамического сканирования манипуляции.

Необходимым условием для адекватного использования новой техники является интенсивное обучение и ежедневные тренировки. Одним из основных препятствий широкого внедрения УЗ в рутинную работу анестезиолога является то, что специалист должен поменять свое восприятие. Опытного анестезиолога тяжело убедить в преимуществе альтернативных методов идентификации нервов и сосудов. Как правило, требуется несколько лет интенсивного научного и практического развития для внедрения новых техник в применении в клинической практике [34]. Оптимального метода внедрения УЗ навигации в практическую деятельность анестезиолога сегодня не существует. Довольно трудно обеспечить постоянный контроль опытными пользователями за большим количеством интересующихся специалистов. Полезным обучающим материалом являются фильмы, демонстрирующие практические основы УЗ визуализации и специализированные книги. Тем не менее, прицельный контроль за навыками обучающегося специалиста должен быть частью образовательной работы. Для подготовки врачей необходимо проведение мастер-классов по основам УЗ, после чего анестезиолог должен быть способен выполнить инвазивные манипуляции под УЗ эффективно и безопасно [51].

С целью совершенствования практических навыков курсантов в учебном процессе активно используют УЗ фантомы. Наиболее точными фантомами считаются трупы, наименее точными – емкости с водой. За последние годы технический прогресс позволил отойти от органических сред для производства муляжей (агар, желатин, сыр, курица) [21,55,59]. Современные фантомы изготавливаются из полимерных материалов, имитируют различные анатомические области, имеют в своем составе емкости схожие с сосудами, заполненные красной жидкостью, и волокна, соответствующие периферическим нервам, при подходе к которым иглой с нейростимуляцией возникают фасцикуляции [37,47].

Работа на фантомах позволяет повысить мастерство визуализации анатомических областей и практические навыки по идентификации иглы, что позволяет избежать

стрессовых реакций при подобной практике на пациентах [57]. Кроме того, обучение на фантомах должно проводиться под контролем опытных специалистов [44].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенберг В.Л. Высокие регионарные анестезии конечностей в сочетании с анальгезией закисью азота у детей // Вестник хирургии. – 1972. – №5. – С.88-92.
2. Айзенберг В.Л., Ульрих Г.Э., Цытин Л.Е., Заболотский Д.В. Регионарная анестезия в педиатрии. – СПб.: Синтез Бук, 2011. – 304 с.
3. Быков М.В., Неретин А.А., Быков Д.Ф. и др. Ультразвуковые исследования при катетеризации центральных вен // Сборник материалов Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов и XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов / Под ред. Ю.С. Полушин. – СПб., 2008. – С.285-286.
4. Быков М.В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии. – М., 2009. – 22 с.
5. Быков М.В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. – Тверь: Триада, 2011. – 36 с.
6. Вабищевич А.В., Ушакова И.А., Матвеев Г.П. и др. Особенности и осложнения пункции и катетеризации центральных вен у детей // Сборник материалов Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов и XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов / Под ред. Ю.С. Полушина. – СПб., 2008. – С.286-287.
7. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Педиатрическая анестезиология. – Реаниматология. Частные разделы. – СПб., 2004. – С.5-14.
8. Заболотский Д.В. Роль технического сопровождения блокад плечевого сплетения у детей // Эфферентная терапия. – 2010. – Т. 16. №2. – С.32-36.
9. Заболотский Д.В., Быков М.В. Ультрасонография. Контроль инвазивных процедур в практической деятельности анестезиолога // Материалы Пятого Российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – Тверь: Триада, 2009. – С.28-33.
10. Закиров И.И. Катетеризация центральных вен у детей с онкогематологической патологией – роль ультразвуковой визуализации // Материалы Шестого Российского конгресса «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия». – Тверь: Триада, 2011. – С.256.
11. Маньков А.В., Горбачев В.И. Нейроаксиальные методы обезболивания в хирургии: пособие для врачей. – Иркутск, 2010. – 56 с.
12. Пельмер П.Е.С. Руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Медицина, 2000. – С.3-16.
13. Полушин Ю.С. Анестезиология и реаниматология: Рук-во. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – С.13.
14. Сухоруков В.П., Бердикян А.С., Эшштейн С.Л. Пункция и катетеризация вен. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. – 56 с.
15. Трухин К.С., Заболотский Д.В., Малащенко Н.С. и др. Анестезия при артроскопических операциях на плечевом суставе в амбулаторной практике // Беломорский симпозиум IV: Сборник докладов и тезисов. – Архангельск, 2011. – С.42-43.
16. Auroy Y, Benhamou D. Major Complications of Regional Anesthesia in France. The SOS Regional Anesthesia Hotline Service // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97. №5. – P.1274-1280.
17. Bashein G., Haschke R.H., Ready L.B. Electrical nerve location: numerical and electrophoretic comparison of insulated vs uninsulated needles // Anesth Analg. – 1984. – Vol. 63. – P.919-924.
18. Borgeat A. Regional anaesthesia, intrapleural, punction and demage of the nerve //Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P.647-648.
19. Brull R., Perlas A., Chan V.W. Ultrasound-guided peripheral nerve blockade // Curr Pain Headache Rep. – 2007. – Vol. 11. – P.25-32.
20. Brull R., Macfarlane A., Tse C. Practical Knobology for Ultrasound-Guided Regional Anesthesia // Reg Anesth Pain Med. – 2010. – Vol. 35. – P.68-73.
21. Bruyn G.A., Schmidt W.A. How to perform ultrasound-guided injections // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2009. – Vol. 23. №2. – P.269-279.
22. Chan V.W., Perlas A., Rawson R., Odukoya O. Ultrasound Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block // Anesth Analg. – 2003. – Vol. 97. – P.514-517.
23. Chapman G.A., Johnson D., Bodenham A.R. Visualisation of needle position using ultrasonography // Anaesthesia. – 2006. – Vol. 61. №2. – P.148-158.
24. Chin K.J., Perlas A., Singh M., et al. A ultrasound-assisted approach facilitates spinal anesthesia for total joint arthroplasty // Can J Anaesth. – 2009. – Vol. 56. – P.643-650.
25. Chin K.J., Perlas A., Chan V.W., Brull R. Needle visualization in ultrasound-guided regional anesthesia: challenges and solutions // Reg Anesth Pain Med. – 2008. – Vol. 33. №6. – P.532-544.
26. Denny N.M., Harrop-Griffiths W. Location, location, location! Ultrasound imaging in regional anaesthesia // Br J Anaesth. – 2005. – Vol. 94. – P.1-3.
27. Denys B.G., Uretsky B.F., Reddy P.S. Ultrasound-assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark-guided technique // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P.557-562.
28. Durrani Z., Winnie A.P. Brainstem toxicity with reversible locked-in syndrome after interscalene brachial plexus block // Anesth & Analg. – 1991. – Vol. 72. №2. – P.251-252.
29. Eichenberg U., Stockli S., Marhofer P., et al. Minimal local anesthetic volume for peripheral nerve block: a new ultrasound-guided, nerve dimension-based method // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2009. – Vol. 34. №3. – P.242-246.
30. Eichenberg U., Stockli S., Huber G., et al. Ultrasonographic-guided axillary plexus blocks with low volumes of local anaesthetics: a crossover volunteer study // Anaesthesia. – 2010. – Vol. 65. №3. – P.266-271.
31. Fortuna A., Fortuna A. de O. Bupivacaine induced cardiac arrest // Anesth & Analg. – 1990. – Vol. 71. – P.561-562.
32. Fredrickson M. “Oblique” needle-probe alignment to facilitate ultrasound-guided femoral catheter placement // Reg Anesth Pain Med. – 2008. – Vol. 33. №4. – P.383-384.
33. Hopkins R.E., Bradley M. In-vitro visualization of biopsy needles with ultrasound: a comparative study of standard and echogenic needles using an ultrasound phantom // Clin Radiol. – 2001. – Vol. 56. – P.499-502.
34. Ivani G., Ferrante F.M. The American Society of Regional Anaesthesia Pain Medicine and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy Joint Committee recommendations for education and training in ultrasound-guided regional anaesthesia: why do we need these guidelines? // Regional Anaesthesia and Pain Medicine. – 2009. – Vol. 34. №1. – P.8-9.
35. Karmakar M.K., Ho A.M., Li X., et al. Ultrasound-guided lumbar plexus block through the acoustic window of the lumbar ultrasound trident // Br J Anaesth. – 2008. – Vol. 100. – P.533-537.
36. Karmakar M.K. Ultrasound for central neuraxial blocks. Techniques in Regional Anesthesia // Regional Anesthesia and Pain Management. – 2009. – Vol. 13. – P.161-170.
37. Keegan B. Anthropomorphic phantoms and method // US Patent Application 2005/0202381.2005.
38. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound // World J Surg. – 2000. – Vol. 24. – P.34-42.
39. Maecken T., Zenz M., Grau T. Ultrasound Characteristics of Needles for Regional Anesthesia // Regional Anesthesia and Pain Medicine. – 2007. – Vol. 32. №5. – P.440-447.
40. Marhofer P., Chan V.W. Ultrasound-guided regional anaesthesia: current concepts and future trends // Anesth Analg. – 2007. – Vol. 104. – P.265-269.
41. Marhofer P., Greher M., Kapral S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia // Br. J. Anaesth. – 2005. – Vol. 94. – P.7-17.
42. McGee D., Michael K. Preventing complications of central venous catheterization // Gould The New England Journal of Medicine: Research & Review Articles on Diseases & Clinical Practice. – 2003. – Vol. 12. – 20 p.
43. McNaught A., McHardy P., Imad T. Posterior interscalene block: an ultrasound-guided case series and overview of history, anatomy and techniques // Pain Res Manag. – 2010. – Vol. 15. №4. – P.219-223.
44. Narouze S.N. Atlas of Ultrasound-Guided Procedures in Interventional Pain Management. – 2011. – P.372.
45. Peer S., Kovacs P., Harpf C., et al. High resolution sonography of lower extremity peripheral nerves: anatomic correlation and spectrum of disease // J Ultrasound Med. – 2002. – Vol. 21. – P.315-322.

46. Perlas A., Chan V.W.S., Simons M. Brachial Plexus Examination and Localization Using Ultrasound and Electrical Stimulation – A Volunteer Study // *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99. – P.429-435.
47. Pollard B.A. New model for learning ultrasound-guided needle to target localization // *Reg Anesth Pain Med*. – 2008. – Vol. 33. №4. – P.360-362.
48. Schafhalter-Zoppoth I., McCulloch C.E., Gray A.T. Ultrasound visibility of needles used for regional nerve block: an in vitro study // *Reg Anesth Pain Med*. – 2004. – Vol. 29. – P.480-488.
49. Silvestri E., Martinoli C., Derchi L.E., et al. Echotexture of peripheral nerves: correlation between ultrasound and histologic findings and criteria to differentiate tendons // *Radiology*. – 1995. – Vol. 197. – P.291-296.
50. Sites B.D., Brull R., Chan V.W., et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia. Part II: a pictorial approach to understanding and avoidance // *Reg Anesth Pain Med*. – 2007. – Vol. 32. №5. – P.419-433.
51. Sites B.F., Chan V.W., Neal J.M., et al. The American Society of Regional Anaesthesia Pain Medicine and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy Joint Committee recommendations for education and training in ultrasound-guided regional anaesthesia // *Regional Anaesthesia and Pain Medicine*. – 2009. – Vol. 34. №1. – P.40-46.
52. Steiner E., Nasel C. Sonography of peripheral nerves: basic principles // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 1998. – Vol. 42. – P.46-48.
53. Sung D.H. Locating the target nerve and injectate spread in rabbit sciatic nerve block // *Reg Anesth Pain Med*. – 2004. – Vol. 29. – P.194-200.
54. Tsui B.C. Facilitating needle alignment in-plane to an ultrasound beam using a portable laser unit // *Reg Anesth Pain Med*. – 2007. – Vol. 32. №1. – P.84-88.
55. Tsui B., Dillane D., Pillay J., Walji A. Ultrasound imaging in cadavers: training in imaging for regional blockade at the trunk // *Can J Anaesth*. – 2008. – Vol. 55. №2. – P.105-111.
56. Urmei W., Grossi P. Use of sequential electrical nerve stimuli (SENS) for location of the sciatic nerve and lumbar plexus // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2006. – Vol. 31. – P.463-469.
57. Van Geffen G.J., Mulder J., Gielen M., et al. A needle guidance device compared to free hand technique in an ultrasound-guided interventional task using a phantom // *Anaesthesia*. – 2008. – Vol. 63. №9. – P.986-990.
58. Wang A.Z., Zhang W.X., Jiang W. A needle guide can facilitate visualization of needle passage in ultrasound-guided nerve blocks // *J Clin Anesth*. – 2009. – Vol. 21. №3. – P.230-232.
59. Xu D., Abbas S., Chan V.W. Ultrasound phantom for hands-on practice // *Reg Anesth Pain Med*. – 2005. – Vol. 30. №6. – P.593-594.
60. Yen C.L., Jeng C.M., Yang S.S. The benefits of comparing conventional sonography, real-time spatial compound sonography, tissue harmonic sonography, and tissue harmonic compound sonography of hepatic lesions // *Clin Imaging*. – 2008. – Vol. 32. №1. – P.11-15.

**Информация об авторах:** Заболотский Дмитрий Владиславович – к.м.н., доцент, с.н.с.; Малашенко Наталья Сергеевна – ассистент кафедры; Маньков Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры, 664049, Иркутск, м-н Юбилейный, 100., ИГМАПО, кафедра анестезиологии и реаниматологии, e-mail: man-aleksandr@yandex.ru.

© ГОРБАЧЁВ В.И., ЛИХОЛЕТОВА Н.В. – 2012  
УДК 616.831-008.918

## ИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ

Владимир Ильич Горбачёв, Наталья Викторовна Лихолетова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачёв)

**Резюме.** В статье представлен анализ различных методов контроля внутричерепного давления (ВЧД). Наружное вентрикулярное дренирование остаётся оптимальным видом мониторинга ВЧД. При использовании паренхиматозных датчиков есть риск неточного измерения и «дрейфа нуля» в связи с невозможностью их перекалибровки. Субарахноидальные, субдуральные и эпидуральные датчики наименее точны. Инфекционные и геморрагические осложнения редко клинически значимы и не должны влиять на принятие решения о проведении контроля давления. При рациональном подходе к использованию мониторинга ВЧД возможно существенное улучшение исхода заболевания у неврологических пациентов.

**Ключевые слова:** внутричерепное давление, мониторинг, осложнения.

## INVASIVE MONITORING OF INTRACRANIAL PRESSURE

V.I. Gorbachev, N.V. Licholetova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The paper presents the analysis of various intracranial pressure (ICP) monitoring devices. The ventriculostomies continue to have a pivotal role in ICP control. Parenchymal catheters have the potential for significant measurement differences and drift due to the inability to recalibrate. Subarachnoid, subdural and epidural ICP devices are currently less accurate. The significant infections or hemorrhage associated with ICP devices are clinically rare and should not influence the decision to monitor ICP. With a rational approach to the different ICP monitoring devices, the significant improvement of outcome for critically ill neurological patients is possible.

**Key words:** intracranial pressure, monitoring, complications.

Несмотря на то, что технология продолженного мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) вошла в практику сравнительно недавно, интерес к проблеме внутричерепной гипертензии (ВЧГ) не ослабевает уже более 200 лет [5,10,16]. Первый опыт измерения внутричерепного давления методом люмбальной пункции произошёл в 1897 г. Quincke [4]. Первое направленное нейрохирургическое вмешательство по результатам измерения ВЧД выполнил W. Sharrp в 1920 г. Первый непрерывный контроль ВЧД (мониторинг) осуществил в 1950

году Pierre Janny, но публикация данных проведённого исследования произошла только в 1972 году. Поэтому первое исследование, посвящённое мониторингу ВЧД, принадлежит Nils Lundberg. Именно он в 1960 году опубликовал свою работу “Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice” [4]. Следующий этап в истории мониторинга ВЧД начался в 1973 году, когда впервые для контроля давления в полости черепа был использован субарахноидальный винт. Вслед за этим в практику были внедрены другие мето-

дики, включая субдуральные и экстрадуральные мониторы, а также волоконно-оптические датчики [1,2,5].

Внутричерепная гипертензия является наиболее важным синдромом нейроанатомологии, во многом определяющей течение и исход острой церебральной патологии [5,10]. Современные представления о патогенезе ВЧД базируются на концепции А. Монро (1783) и G. Kelli (1824), которая рассматривает полость черепа как замкнутую абсолютно неэластичную ёмкость, заполненную тремя абсолютно несжимаемыми средами: ликвором (в норме 150 мл – 10% объёма полости черепа), кровью в сосудистом русле (в норме около 150 мл – 10% объёма полости черепа) и мозгом (в норме 1400 мл – 80% объёма полости черепа) [3,6]. При увеличении объёма одного из компонентов или появлении нового, например, опухоли или гематомы, объём остальных составляющих должен компенсаторно уменьшиться. Если этого не происходит, начинается повышение внутричерепного давления, которое вызывает дислокацию мозга (рис. 1).

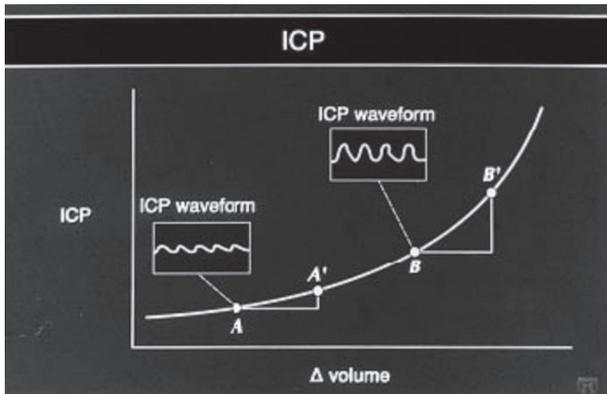


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем ВЧД и наличием дополнительного объёма в полости черепа [15].

Большинство исследователей считают критическим уровнем ВЧД величину 20-25 мм рт.ст., хотя имеются примеры благоприятного исхода при достаточно длительном повышении ВЧД более 30 мм рт.ст. [1,5,7,16]. По данным С. Eker (1998 г.), при ВЧД < 20 мм рт.ст. летальность составляет 18%, при ВЧД 20-40 мм рт.ст. она увеличивается до 45%, при ВЧД 40-60 – до 74%, а при ВЧД, превышающем 60 мм рт.ст., достигает 100% [11].

Мониторинг ВЧД показан:

1. Больным с нейротравмой и оценками по шкале Глазго менее 8 баллов, за исключением наличия повреждений, несовместимых с жизнью [1].

2. У больных с оценкой по шкале Глазго более 8 баллов, если удастся выявить патологические изменения, а также признаки компрессии базальных цистерн мозга на компьютерной томографии (КТ) [1].

3. Если возраст больного превышает 40 лет, наблюдается дещеребрационная либо декортикационная ригидность, возможно проведение мониторинга и при отсутствии патологических признаков на КТ [1].

4. При опухолях и цереброваскулярных заболеваниях, сопровождающихся объёмным воздействием (обширный ишемический инсульт, внутримозговые кровоизлияния, в том числе на фоне артериальных аневризм) [2,20].

5. При патологических состояниях, сопровождающихся развитием ВЧД, когда данные неинвазивных методов диагностики не дают точной информации: инфекционные заболевания (тропическая малярия), фульминантные формы вирусного гепатита, печеночная энцефалопатия и др. [1].

Все противопоказания к применению инвазивного мониторинга ВЧД носят относительный характер. Нецелесообразно его проведение у больных с сохранённым уровнем сознания и клинически значимой коагулопатией, а также при иммуно-супрессивных заболеваниях, так как у данных больных повышен риск развития инфекций [1,6]. Длительность проведения мониторинга ВЧД диктуется необходимостью обеспечения стабильности состояния больного. Одним из условий является стойкая нормализация ВЧД в сочетании с одновременным регрессом патологических изменений на КТ (масс-эффект, смещение срединных структур, диффузный отёк с компрессией базальных цистерн). Большинство авторов практикуется удаление вентрикулярного дренажа или интрапаренхиматозного датчика через 24-48 часов после восстановления сознания и регресса дислокационной симптоматики [1,2,6,21].

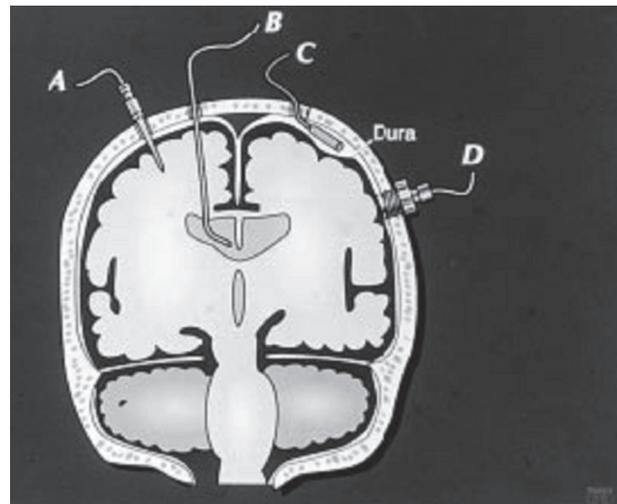


Рис. 2. Виды мониторинга ВЧД: (А) интрапаренхиматозные фиброоптические датчики, (В) вентрикулярные системы; (С) эпидуральный трансдюсер; (D) субарахноидальный датчик [15].

За последние 30 лет было предложено большое количество различных методов мониторинга ВЧД (рис. 2). На современном этапе выбор того или иного способа зависит от клинической ситуации и во многом от опыта и предпочтений лечащего врача [4,6,16]. Каждый тип

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных методик измерения ВЧД [5,6,7,10]

Метод	Достоинства	Недостатки
Внутрижелудочковый мониторинг («Hannit Set»)	- «золотой стандарт» точности - возможность дренирования ликвора и введения лекарственных препаратов - низкая стоимость - высокая точность измерения	- невозможность использования при спавшихся желудочках - высокий риск инфекционных осложнений - обструкция катетера сгустками крови или мозговым детритом - необходимость частой перекалибровки
Субарахноидальный болт	- лёгкость установки датчика - возможность анализа ликвора - низкий риск инфекционных осложнений	- может быть заблокирован при выраженном отёке мозга - возможность обструкции катетера - необходимость частой перекалибровки
Субдуральный мониторинг	- лёгкость установки датчика - минимальная травматизация	- неточность измерений и выраженный «дрейф» - возможность обструкции катетера
Интрапаренхиматозный мониторинг («Codman», «Camino»)	- лёгкость установки датчика - не требует перекалибровки - низкий риск инфекционных осложнений	- частое повреждение, «хрупкость» датчиков - возможность формирования внутричерепных гематом - высокая стоимость

устройства, в зависимости от расположения и способа передачи данных, имеет свои преимущества и недостатки (табл. 1, 2).

«Золотым стандартом» в определении величины ВЧД по сей день остается один из первых методов с применением вентрикулостомии и постановкой ин-

кости (СМЖ) были unsuccessful и, более того, нередко приводили к ухудшению состояния больных [19]. В наше время постоянные люмбальные катетеры (LED Codman) используются в основном для дренажа СМЖ в послеоперационном периоде или с целью уменьшения напряжения мозга во время операции [1].

Таблица 2

Исследования, посвящённые сравнению различных методик мониторинга ВЧД [6]

Год	Автор	Описание исследования	Заключение
1987	Piek	Одновременное измерение ВЧД интрапаренхиматозным (ИП) и внутрижелудочковым (ВЖ) методом	При ИП измерении значения на 4-12 мм рт.ст. ниже, чем при ВЖ
1988	Mollman	Одновременное измерение ВЧД субдуральным / субарахноидальным и ВЖ методом	Различие между значениями ВЧД составляли 0,12 мм рт.ст.
1992	Gambardella	Сравнение значений ВЧД, полученных ИП и ВЖ методом (18 наблюдений)	В 55% случаев при ИП измерении значения ВЧД были на 5 мм рт. ст. выше или ниже, чем при ВЖ измерении
1993	Czech	Сравнение значений ВЧД, полученных эпидуральным и ВЖ методом (15 наблюдений)	При эпидуральном методе значения ВЧД отличались в диапазоне 20±12 мм рт.ст.
1999	Morgalla	Были сравнены семь видов преобразователей («Hanni-Set», «Camino», «Codman», «Spiegelberg», «Medex», «Epidyn» и «Gaeltec»)	Наивысшая точность измерения – у систем «Hanni-Set». В «Spiegelberg» - отклонения немного больше. Максимальная ошибка отмечена при использовании «Epidyn» и «Gaeltec». Наибольший «дрейф нуля» - у «Medex» и «Spiegelberg».

травентрикулярного катетера [1,5]. Несмотря на относительно безопасную и надежность, внедрение внутрижелудочковых систем долгое время задерживалось. Причинами являлись инвазивность метода, риск повреждения функционально важных областей мозга и кровеносных сосудов. Но явные преимущества метода: низкая стоимость, возможность дренирования ликвора или введения лекарственных препаратов непосредственно в желудочковую систему мозга сделали этот метод мониторинга наиболее распространенным [1,5,6,10,12].

Субдурально-субарахноидальные системы находят широкое применение в клинической практике. Измерение ВЧД в субдуральном пространстве более соответствует интравентрикулярному, но сохраняются те же недостатки, касающиеся гнойных осложнений и необходимости перекалибровки [1,6,21].

Наиболее современным методом мониторинга уровня ВЧД является использование интрапаренхиматозных систем с применением инвазивных датчиков. Дополнительными преимуществами этого метода являются возможность мониторинга ВЧД в условиях значительного отека мозга и компрессии желудочков, лёгкость в обращении (калибровка и установка на «ноль» проводится однократно) и относительная безопасность. Волоконно-оптические системы имеют низкий «дрейф нулевого значения» в течение длительного периода времени. Crutchfield и др. сообщает, что точность устройства достигает ±3 мм рт.ст. в диапазоне ВЧД от 0 до 30 мм рт.ст. *in vitro*. Максимальный ежедневный «дрейф нуля» в проведённом исследовании составлял ±2,5 мм рт.ст. со среднесуточным дрейфом ±0,6 мм рт.ст. и темпом дрейфа за 5-дневный период ±2,1 мм рт.ст. *In vivo*, величина и особенности формы кривой давления при использовании фиброоптических и вентрикулометрических систем были весьма схожи [9]. Несмотря на это, необходимо помнить, что практически все модели интрапаренхиматозных мониторов уровня ВЧД достаточно хрупки и способны приводить к возникновению геморрагических осложнений [6,12,18,21] (табл. 2).

Ранние попытки оценить величину ВЧД путём измерения давления спинномозговой жид-

кости (СМЖ) можно условно разделить на три группы: гнойно-септические, геморрагические и технические (табл. 3). К факторам риска, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений при проведении инвазивного мониторинга ВЧД, относят: уровень ВЧД более 20 мм рт.ст.; наличие внутричерепного кровоизлияния с проникновением крови в желудочки мозга; сопутствующие инфекции; использование стероидов; продолжительность мониторинга более 5 дней [1]. Значение последнего фактора, правда, подвергается сомнению. Так, по данным Holloway и соавт., длительность мониторинга не оказывала существенного влияния на частоту инфекционных осложнений. Авторам также представляются необоснованными рекомендации о необходимости замены инвазивных датчиков каждые 5 дней. Главным, по их мнению, фактором риска для развития инфекционных осложнений в ходе мониторинга ВЧД является несоблюдение правил асептики при первичной установке системы. Использование покрытых антибиотиком вентрикулометрических катетеров снижает риск инфекции от 9,4% до 1,3% [13]. Спорным остаётся вопрос о том, в каких условиях устанавливать датчик. Clark и соавт. рекомендуют, чтобы данная манипуляция выполнялась только в операционной, так как риск развития серьёзных инфекционных осложнений на порядок выше, если выполняется экстренная установка датчика в палате интенсивной терапии (ПИТ) [8]. Однако, Diaz и соавт. не считают статистически значимыми различия в количестве гнойно-септических осложнений, при выполнении этой процедуры в отделениях неотложной помощи, ПИТ или операционной [12]. При подозрении или подтверждении развития инфекционного процесса, связанного с проведением инвазивного мониторинга ВЧД, следует удалить всю систему и назначить курс антибиотикотерапии [1].

Таблица 3

Осложнения мониторинга ВЧД [6,14,17,18,21]

Тип мониторинга	Инфекционные осложнения	Геморрагические осложнения	Технические осложнения (дислокация, повреждение, обструкция катетера)
Внутрижелудочковый	В среднем 5-14%, референтные пределы: 0-40%	0-17,6%	6,3-16%
Субарахно-идальный	В среднем 5%, референтные пределы: 0-10%	0-3%	До 16%
Субдуральный	В среднем 4%, референтные пределы: 0-10%	0-10,3%	До 10,5%
Паренхиматозный	В среднем 4-8%, референтные пределы: 0-17%	0-15,3%	3-26%

Необходимо наличие чётких показаний для проведения эмпирической антибактериальной терапии, поскольку нерациональное использование антибиотиков теоретически может привести к появлению резистентных штаммов микроорганизмов и увеличению системной токсичности.

Самым частым осложнением, наряду с инфекцией, является повреждение датчика. Это чаще всего происходит во время транспортировки больных и сестринских манипуляций [6,7,18,12,21].

По данным литературы, существует широкий диапазон (0-15,3%) риска развития внутричерепных кровоизлияний после размещения датчиков [17]. Однако, в большинстве исследований, не наблюдалось формирования больших гематом, требующих хирургической эвакуации, а также выявлялись случайные находки КТ в

виде незначительного субарахноидального кровоизлияния [6]. Из-за наличия на предыдущих исследованиях артефактов от металлического наконечника катетера, некоторые минимальные повреждения диагностировались только после удаления датчика [6,7,12,18,21].

Понимание основ регуляции ВЧД в норме и при патологии, использование инвазивного мониторинга ВЧД и способность правильно интерпретировать его данные в соответствии с результатами клинических, лабораторных и рентгенологических методов диагностики, являются решающими при лечении больных с внутричерепным гипертензионным синдромом. Мониторинг ВЧД обеспечивает быструю и точную диагностику данного патологического состояния и позволяет проводить направленную патогенетическую терапию, что благоприятно сказывается на исходах лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Башкиров М.В., Шахнович А.Р., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – №1. – С.4-11.
2. Древаль О.Н., Лазарев В.А., Джинджихадзе Р.С. Внутричерепная гипертензия в ургентной нейрохирургии. Диагностический алгоритм и тактика лечения // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 8. №1/2. – С.10-16.
3. Коршунов А.Е. Физиология ликворной системы и патофизиология гидроцефалии // Вопросы нейрохирургии. – 2010. – №4. – С.45-50.
4. Ошоров А.В., Лубнин А.Ю. Внутричерепное давление, мониторинг ВЧД // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – №4. – С.4-10.
5. Царенко С.В. Нейрореаниматология в начале нового тысячелетия // Российский медицинский журнал. – 2005. – №5. – С.3-8.
6. Bekar A., Dogan S., Abas F., et al. Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with a fiberoptic device // Journal of Clinical Neuroscience. – 2009. – Vol. 16. – P.236-240.
7. Chen H.I., Stiefel M.F., Oddo M., et al. Detection of cerebral compromise with multimodality monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69. №1. – P.53-63.
8. Clark W.C., Muhlbauer M.S., Lowrey R., et al. Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients // Neurosurgery. – 1989. – Vol. 2. №1. – P.20-24.
9. Crutchfield J.S., Narayan R.K., Robertson C.S., Michael L.H. Evaluation of a fiberoptic intracranial pressure monitor // J Neurosurg. – 1990. – №72. – P.482-487.
10. Czosnyka M., Pickard J.D. Monitoring and interpretation of intracranial pressure // J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. №6. – P.813-821.
11. Eker C., Aseirsson B., Grände P.O., et al. Improved outcome

after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation // Crit Care Med. – 1998. – Vol. 26. №11. – P.1881-1886.

12. Guyot L.L., Dowling C., Diaz F.G., Michael D.B. Cerebral monitoring devices: analysis of complications // Acta Neurochir Suppl. – 1998. – Vol. 71 – P.47-49.

13. Holloway K.L., Barnes T., Choi S., et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients // J Neurosurgery. – 1996. – Vol. 85. №3. – P.419-424.

14. Mack W.J., King R.G., Ducruet A.F., et al. Intracranial pressure following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: monitoring practices and outcome data // Neurosurg. Focus. – 2003. – Vol. 14. – P.1-5.

15. Mayer S.A., Chong J.Y. Critical Care Management of Increased Intracranial Pressure // J. Intensive Care Medicine. – 2002. – Vol. 17. – P.55-67.

16. Oddo M., Villa F., Citerio G. Brain multimodality monitoring: an update // Curr. Opin. Crit. Care. – 2012. – Vol. 18. №2. – P.111-118.

17. Rangel-Castillo L., Gopinath S., Robertson C.S. Complications of intracranial pressure monitoring // Neurol Clin. – 2008. – Vol. 26. №2. – P.521-541.

18. Rossi S., Buzzi F., Paparella A., et al. Complications and safety associated with ICP-monitoring: a study of 542 patients // Acta Neurochir Suppl. – 1998. – Vol. 3. – P.71-91.

19. Speck V., Staykov D., Huttner H.B., et al. Lumbar catheter for monitoring of intracranial pressure in patients with post-hemorrhagic communicating hydrocephalus // Neurocrit Care. – 2011. – Vol. 14. №2. – P.208-215.

20. Steiner T., Weber R., Krieger D. Increased Intracerebral Pressure Following Stroke // Current Treatment Options in Neurology. – 2001. – Vol. 3. – P.441-450.

21. Zhong J., Dujovny M., Park H.K., et al. Advances in ICP monitoring techniques // Neurological Research. – 2003. – Vol. 25. – P.339-350.

**Информация об авторах:** 664049, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, тел.: (факс) (3952) 40-76-70, e-mail: gorbachev\_vi@iokb.ru, Горбачёв Владимир Ильич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой; Лихолетова Наталья Викторовна – аспирант.

© ГРИЩУК А.С., ЮРЬЕВА Т.Н., МИЩЕНКО Т.С., МИКОВА О.И. – 2012  
УДК 617.7 - 007.681 - 036.22

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ИЗУЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЫ

Анастасия Сергеевна Грищук<sup>1,3</sup>, Татьяна Николаевна Юрьева<sup>1,2,3</sup>,  
Татьяна Сергеевна Мищенко<sup>3</sup>, Ольга Ивановна Микова<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра глазных болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Г. Шуко; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра глазных болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Г. Шуко; <sup>3</sup>Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», директор – д.м.н., проф. А.Г. Шуко)

**Резюме.** В статье представлен обзор современной литературы по распространенности, факторам риска, выявлению и эпидемиологическому прогнозированию первичной глаукомы.

**Ключевые слова:** эпидемиология неинфекционных заболеваний, глаукома, эпидемиологическое прогнозирование.

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN RESEARCH OF PRIMARY GLAUCOMA

A.S. Grishchuk<sup>1,3</sup>, T.N. Iurjeva<sup>1,2,3</sup>, T. S. Mishchenko<sup>3</sup>, O.I. Mikova<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University;  
<sup>3</sup>Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution)

**Summary.** The modern literature review on the prevalence, risk factors, detection and epidemiological forecasting of primary glaucoma is presented in the paper.

**Key words:** epidemiology of noninfectious diseases, glaucoma, epidemiological forecasting.

Современный этап развития эпидемиологии характеризуется изучением различных заболеваний на популяционном уровне. Возникновение данного этапа развития эпидемиологии связано с научно-технической революцией, благодаря которой успехи в области профилактики инфекционных болезней, изменения уровня и образа жизни населения привели к тому, что в структуре заболеваемости на первое место вышла неинфекционная патология [16]. В настоящее время эпидемиология расценивается как «диагностическая дисциплина общественного здравоохранения» [7,15].

Таким образом, наряду с традиционной эпидемиологией сформировалось направление, изучающее эпидемиологию неинфекционных заболеваний. Основными задачами данного направления являются накопление материалов, анализ закономерностей возникновения и распространения неинфекционных заболеваний, профессиональное осмысление полученных результатов и разработка рациональных подходов к профилактике заболеваемости и летальности [7,15].

Эпидемиология глазных неинфекционных заболеваний, в частности глаукомы, в настоящее время является малоизученной областью медицины. Термин «глаукома» объединяет большую группу болезней глаз, характеризующихся повышением внутриглазного давления выше толерантного уровня, развитием неуклонно прогрессирующей нейрооптикопатии и появлением специфических дефектов в поле зрения [1,13,14,20].

Существует множество исследований, которые позволяют отнести глаукому к мультифакторным заболеваниям с пороговым эффектом. При этом различают основные структуры-мишени, факторы риска, антириска и патогенные факторы, взаимодействие которых формирует этапы патогенеза, обуславливая возникновение и течение болезни [1,13,14,20].

Факторы риска возникновения глаукомы можно разделить на системные и локальные. К системным факторам риска относятся пожилой возраст, расовая и наследственная предрасположенность, сосудистые заболевания, гиперхолестеринемия, брадикардия, мигрени, синдром Рейно, кровопотери в анамнезе, гипотиреоз, сахарный диабет, курение [1,9,10,21,23-26]. Локальными факторами риска являются индивидуальные особенности анатомии головки зрительного нерва, дренажной системы и сосудистых структур глаза, наличие сопутствующих заболеваний (миопия, синдром пигментной дисперсии, псевдоэксфолиативный синдром), развитие пресбиопии [1,8,1, 17,18,20,22,31].

Факторы антириска, препятствующие возникновению и развитию глаукомы, в настоящее время изучены недостаточно. К факторам антириска можно отнести некоторые анатомические и физиологические особенности: малые размеры склерального канала и диска зрительного нерва, высокие показатели внутриглазной гидродинамики и гемодинамики, сохранение активности цилиарной мышцы. Факторы антириска особенно выражены у пациентов с доброкачественной офтальмогипертензией [1,13,14,18,20].

В работах последних лет указывается на взаимосвязь гидродинамических процессов с accommodation [17,18]. Цилиарная мышца осуществляет почти непрерывный массаж трабекулярной диафрагмы, а сосудистая сеть мышцы служит одним из источников снабжения водянистой влаги и трабекулярной диафрагмы кислородом и

нутриентами. Возникновение и прогрессирование глаукомы и пресбиопии не случайно совпадают по времени. Ранняя пресбиопия – фактор риска развития глаукомы, а поздняя – фактор антириска [14].

К факторам риска развития и прогрессирования глаукомы относят кардиоваскулярные заболевания и ночную артериальную гипотонию, в том числе и при артериальной гипертензии. Затруднение перфузии головного мозга встречается у 86% больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), у 40% больных выявлен стеноз магистральных артерий головы, ишемическая болезнь сердца отмечена в 73,1% случаев, атеросклероз и гипертоническая болезнь – в 51,1% [8,9,10,24,26].

Патогенные факторы имеют прогрессирующий характер и входят в комплекс патогенетических механизмов глаукомы. К основным потенцирующим факторам при ПОУГ относят ухудшение оттока водянистой влаги из глаза, вызванное дистрофическими изменениями трабекулярной диафрагмы и функциональным блоком шлеммова канала, повышение ВГД за пределы индивидуального толерантного уровня, ишемию и гипоксию головки зрительного нерва [1,8,9,13,14,17,20]. К потенцирующим патогенным факторам следует отнести также эксфолиативный синдром (ЭС), который может носить местный и системный характер. Эксфолиативные отложения в экстрацеллюлярном матриксе трабекулярного аппарата и кровеносных сосудов ухудшают отток водянистой влаги из глаза и усиливают процессы ишемии и гипоксии в пораженных тканях [1,13,19,20].

В настоящее время не вызывает сомнения, что прогрессирование оптической нейропатии при глаукоме связано с сосудистой дисрегуляцией локального и системного уровня, реологическими и другими обменными нарушениями, в результате которых и возникают хроническая ишемия и гипоксия [4,8,9]. То есть, изучение эпидемиологии сосудистых заболеваний способствовало определению группы риска развития первичной глаукомы.

Согласно данным экспертов Всемирной глаукомной ассоциации, опубликованным к настоящему моменту, низкое глазное перфузионное давление, определяемое как разница между артериальным и внутриглазным давлением, является фактором риска развития ПОУГ. В пользу этой точки зрения свидетельствуют результаты популяционных исследований, проведенных в США, Западной Индии и Италии. В них изучены пациенты различных расовых и этнических групп и выявлено, что риск развития ОУГ в 3-6 раз выше у субъектов с низким перфузионным давлением [28]. Также было показано, что пониженное артериальное давление может быть фактором риска ПОУГ у больных с нарушениями ауторегуляции и аномалиями системного кровяного давления [24,25,28].

Значение центральной толщины роговицы (ЦТР) как фактора риска развития глаукомы является предметом многочисленных исследований. Частота возникновения глаукомы у лиц с «тонкой» роговицей возрастает, по данным разных авторов, в 6-10 раз [19]. Наиболее часто низкие значения ЦТР встречаются у больных глаукомой псевдонормального давления [22,31]. Наличие «тонкой» роговицы экстраполируется с тонкой склерой и тонкой решетчатой мембраной (развитие глаукомной экскавации диска зрительного нерва – ДЗН – как следствие деградации экстрацеллюлярного матрикса решет-

чатой мембраны склеры), которая зависит от наличия сопутствующих заболеваний и расовых особенностей [10,17,19,22,31].

Расовая принадлежность является важным фактором, влияющим на распространенность отдельных форм глаукомы. Наиболее высока заболеваемость глаукомой среди чернокожего населения. Так, в США частота глаукомы у афроамериканцев в 6 раз превышает ее распространенность у белого населения [32].

Отличием лиц азиатского происхождения является преимущественная пораженность закрытоугольной формой глаукомы. В сравнении с белыми, у которых соотношение частоты закрытоугольной и открытоугольной форм составляет 1:11,4, у азиатов имеет место обратное соотношение – 3:1 [26].

Среди населения Китая так же преобладает закрытоугольная глаукома, частота которой почти в 3 раза выше, чем открытоугольной глаукомы [21].

В целом же в мире, по мнению J. Johnson, D. Minassian (1998), число больных с открытоугольной и закрытоугольной глаукомой почти идентично [24].

Проблема глаукомы имеет большое медико-социальное значение ввиду высокой распространённости и тяжести исходов заболевания, нередко ведущих к инвалидности и слепоте [1,11,12,13,14]. Это обусловлено:

1. Бессимптомным течением и трудностями диагностики в ранних стадиях заболевания;
2. Несоблюдением комплаенса;
3. Хроническим прогрессивным течением глаукомной оптической нейропатии, заканчивающейся необратимой слепотой.

Известно, что большинство больных с открытоугольной глаукомой не предъявляют никаких жалоб на специфические симптомы заболевания в момент ее диагностики. Несмотря на это им должны быть предложены дополнительные высокоинформативные и экономически затратные методы диагностики и лечения, часто сопровождаемые нежелательными побочными эффектами [1,2]. Эти побочные реакции могут быть связаны с медикаментозным, лазерным и хирургическим лечением, что, несомненно, должно сказываться на его результатах и качестве жизни больных [2,5,29]. В связи с этим нельзя переоценить медико-социальные факторы, включающие индивидуальные особенности больного и особенности рекомендованных методов лечения. Поэтому, необходимо учитывать некоторые нежелательные последствия гипотензивного лечения, а также социальные факторы, тесно связанные с ним, которые могут отражаться на образе жизни больных и являться одной из причин нарушений больными рекомендованного режима закапывания глазных капель или приводить к полному отказу от назначенного лечения [2,5,28].

Крайне важно в процессе лечения хронических заболеваний, к которым относится и глаукома, убедиться в факте того, что больной понимает суть своего состояния и важность точного соблюдения назначений. Только это может обеспечить стабилизацию патологического процесса и сохранить зрительные функции.

Как было сказано выше, глаукома диагностируется, как правило, на развитой стадии заболевания, то есть когда наступают значительные нарушения зрительных функций. Кроме того, по данным литературы, от 50 до 87% случаев заболевание остается недиагностированным (Baltimore Eye Survey – 54%, Proyecto VER – 62%, Latino Eye Study – >75%, Aravind Eye Study (India) – 93%, Rotterdam Eye Study – 53%, Egna-neumarkt Study – 87%, Blue Mountains Eye Study – 50%) [25].

Результаты многоцентровых эпидемиологических исследований, проведенных в последнее десятилетие в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой. Так, по данным H. Quigly (1996-2006), число больных глаукомой в мире составляло 66 млн. человек, но к 2020 г. их количество, возможно,

возрастет до 79,6 млн. По расчетным данным J. Goldberg (2000), к 2030 году число больных глаукомой может увеличиться в 2 раза. Таким образом, глаукома – одна из ведущих причин слепоты во всех странах мира [11-14,26-28].

В последнее десятилетие в большинстве регионов РФ отмечается рост заболеваемости первичной глаукомой [11,12]. Так, за период 1994-2002 гг. произошло повышение заболеваемости глаукомой в среднем от 3,1 до 4,7 на 1000 населения [11]. В соответствии с публикациями других авторов, распространенность глаукомы в отдельных регионах России варьирует от 0,12 до 20,1 и более на 1000 населения в зависимости от возрастной группы жителей и особенностей субъекта РФ [2,3,5].

По данным ВОЗ, количество больных глаукомой среди населения земного шара составляет более чем 100 млн. человек [25]. В возрастной группе старше 40-45 лет заболеваемость глаукомой составляет примерно 2% населения, в группе 50-60 лет – около 7-10%, среди лиц старше 70 лет – 10-15% [1,20].

В развитых странах в связи с ростом продолжительности жизни глаукома занимает первое место среди причин слепоты и инвалидности вследствие болезни органа зрения у взрослого населения. По информации исследователей ВОЗ глаукома в 13% случаев служит причиной слепоты в мире, занимая второе, после катаракты, место в нозологической структуре слепоты [28].

При этом данный показатель весьма отличается в странах с разным уровнем экономики и разным качеством жизни населения.

Так, в Дании удельный вес глаукомы как причины слепоты составляет 5% [30], в Йеменской Республике – 39-41%, а в целом в Европе – 12,3% [28].

В России, несмотря на значительные достижения клинической офтальмологии уровень слепоты и слабовидения за период с 2000 по 2008 г. возрос с 7,0 до 7,8 на 10 тыс. населения [2,5,11]. Глаукома стала причиной инвалидности в 28% случаев от всей глазной патологии, 150 тыс. человек являются инвалидами по зрению вследствие глаукомы и 66 тыс. человек из них практически слепые. Удельный вес впервые признанных инвалидами вследствие глаукомы по субъектам Российской Федерации колеблется от 17% до 37% [5].

По данным Минздравсоцразвития России, заболеваемость глаукомой в России составила в 2009 г. – 121595 чел. (104,9 на 100000 населения), а в 2010 г. – 124318 чел. (107,2 на 100000 населения). В Иркутской области заболеваемость глаукомой составила в 2009 г. – 1844 чел. (93,7 на 100000 населения), а в 2010 г. – 2122 чел. (107,8 на 100000 населения) [6].

Являясь хроническим заболеванием, глаукома неуклонно приводит к слепоте, и единственными доступными методами её предотвращения могут быть: раннее выявление, пожизненная диспансеризация с индивидуально установленными графиками осмотра, высокая дисциплинированность больных и ответственность лечащих врачей, применение всех возможных вариантов лечения, в том числе лазерного и хирургического, если назначенное терапевтическое лечение не приводит к стабилизации процесса [5].

Оптимальным для контроля приверженности больных лечению может стать организация сети региональных специализированных консультативных центров, нацеленных на диагностику глаукомы и оценку течения заболевания в динамике, что будет более эффективным с экономической точки зрения, а также позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным [5,23,24,27].

Таким образом, изучение заболеваемости и инвалидности вследствие первичной глаукомы с помощью методов эпидемиологического прогнозирования необходимо для дальнейшей разработки программ, направленных на повышение эффективности профилактики и лечения глаукомы, реабилитации пациентов, предупреждения слепоты и слабовидения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э. Национальное руководство по глаукоме / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Шуко. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2008. – 1017 с.
2. Алексеев В.Н., Захарова Н.С. Основные медико-социальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ // Клиническая офтальмология. – 2009. – №3. – С.4-7.
3. Алексеева Г.Ф. О диспансеризации больных глаукомой в Бурятии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – №3. – С.295-297.
4. Веселовская З.Ф., Веселовская Н.Н. Первичная нейроретинопатия при глаукоме // Клиническая офтальмология. – 2011. – №4. – С.131.
5. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2) // Клиническая офтальмология. – 2012. – №1. – С.19-23.
6. Заболеваемость населения России в 2010 году // Статистические материалы Министерства здравоохранения и социального развития. – М., 2011. – Часть III. <http://www.minzdravsoc.ru> (дата доступа 05.04.2012)
7. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: учебник. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2008. – 752 с.
8. Комаровских Е.Н. Особенности ауторегуляции интраокулярных сосудов у больных глаукомой // Клиническая офтальмология. – 2011. – №4. – С.121.
9. Кунин В.Д. Перфузионное давление глаза и его изменение в зависимости от стадии глаукомы и уровня офтальмотонуса // Глаукома. – 2002. – №1. – С.10-15.
10. Куроедов А.В., Городничий В.В. Факторы риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы // Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия-2008: Сборник трудов VI Междунар. конф. – М., 2008. – С.370-384.
11. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестн. офтальмол. – 2006. – Т. 122. №1. – С.35-37.
12. Либман Е.С., Шахова Е.В., Чумаева Е.А. и др. Инвалидность вследствие глаукомы в России // Глаукома: проблемы и решения: Мат. конф. – М., 2004. – С.430-432.
13. Нестеров А.П. Глаукома – дискуссионные проблемы // Актуальные проблемы глаукомы: Мат. конф. – М., 2011. – С.112-115.
14. Нестеров А.П. Глаукома. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 360 с.
15. Палтышев И.П. Предмет эпидемиологии // Актуальные проблемы здоровья населения Сибири: гигиенические и эпидемиологические аспекты: Материалы V межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Омск, 2004. – Т. 1. – С.79-85.
16. Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды. – Новосибирск: Наука, 2010. – 248 с.
17. Светлова О.В., Кошиц И.Н. Биомеханические аспекты профилактики индивидуальных расстройств офтальмотонуса // Биомеханика глаза: Сборник трудов конф. – М., 2001. – С.65-79.
18. Страхов В.В., Сулова А.Ю., Бузыкин М.А. Ультразвуковое исследование взаимодействия аккомодации и гидродинамики глаза Биомеханика глаза: Сборник трудов конф. – М., 2002. – С.113-116.
19. Тюссен Дж., Лоскутов И.А. Диагностические критерии глаукомы. Обзор современных методов лечения глаукомы с позиции рекомендаций европейского глаукомного общества // Глаукома: теории, тенденции, технологии: Сб. научн. ст. – М., 2005. – С.292-303.
20. Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. Алгоритмы диагностики и лечения больных первичной глаукомой: учебное пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – 88 с.
21. Dandona L. Glaucoma Intervention Study // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107. – P.1710-1716.
22. Doyle A., Bensaid A., Lachkar Y. Central corneal thickness in normal tension glaucoma: is it lower in patient without vascular risk factors // European Glaucoma Society: Abstract Book. – Florens, 2004. – P.93.
23. Goldberg I. How common is glaucoma worldwide? // Weinreb R.N., Kitazawa Y., Kreiglstein G.K., editors. Glaucoma in the 21st century. – London: Mosby-Wolfe. 2000. – P.3-8.
24. Johnson G., Minassian D. The Epidemiology of the Eye Disease. – London, 1998. – P.159-180.
25. Primary Open – Angle Glaucoma, Preferred Practice Pattern American Academy of Ophthalmology. <http://www.aaopt.org/ppp> (дата доступа 13.04.2012).
26. Quigley H.A. Community screening for eye disease by laypersons: The Hoffberg program // Am. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 133. – P.386-392.
27. Quigley H.A., et al. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020 // Br. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P.262-270.
28. Resnikoff S., Pascolini D., Etyaàle D., et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // Bull. Wld Hlth Org. – 2004. – Vol. 82. – P.844-851.
29. Rosenberg T., Klie F., Garred P., Schwartz M. N965S is a common ABCA4 variant in Stargardt-related retinopathies in the Danish population // Mol. Vis. – 2007. – Vol. 17. №13. – P.1962-1969.
30. Rosenberg T., Klie F. Current trends in newly registered blindness in Denmark // Arch Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126. – P.527-530.
31. Shimmio M., Hayashi N.I., Orloff P.N. Corneal hysteresis, corneal resistance factor and IOP compensated for corneal effects in normal, open angle and normotensive glaucoma eyes // World Glaucoma congress: Abstract Book. -Singapore. 2007. – P.148.
32. Wormald R.P. The African Caribbean Eye Survey: risk factors for glaucoma in a sample of African Caribbean people living in London // Eye. – 1994. – Vol. 8. – P.315-320.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, тел. (3952) 56-41-82, e-mail: [angrisha@yandex.ru](mailto:angrisha@yandex.ru), Юрьева Татьяна Николаевна – доцент, к.м.н., врач-офтальмолог; Гришук Анастасия Сергеевна – ассистент, врач-офтальмолог; Микова Ольга Ивановна – врач-офтальмолог; Мищенко Татьяна Сергеевна – врач-офтальмолог.

© ИВАНОВ А.Ф., ЧЕРНЯК Б.А. – 2012  
УДК 616.24-007.63:616.24-002.17

### СИНДРОМ СОЧЕТАНИЯ ЭМФИЗЕМЫ И ФИБРОЗА ЛЁГКИХ

Александр Федорович Иванов, Борис Анатольевич Черняк

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. кафедрой – д.м.н., проф. Б.А. Черняк)

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы по актуальной проблеме современной клинической медицины – синдрому сочетания эмфиземы и фиброза легких. Представлены данные о современных диагностических критериях синдрома, обсуждаются трудности его диагностики, а также средств лечения данного состояния.

**Ключевые слова:** эмфизема легких, фиброз легких.

## COMBINED PULMONARY FIBROSIS AND EMPHYSEMA SYNDROME (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

B.A. Chernyakov, A.F. Ivanov  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The paper presents the literature review on the actual problem of clinical medicine – combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. The data on current diagnostic criteria of the syndrome, it discusses the difficulties of diagnosis, as well as approaches to therapy. The author notes the lack of evidence of the treatment of this condition.

**Key words:** emphysema, pulmonary fibrosis.

Эмфизема и интерстициальные болезни легких, такие как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), имеют характерные клинические, рентгенологические, функциональные и гистопатологические различия. ИЛФ является наиболее распространенным интерстициальным заболеванием, которое сопровождается рентгенологическими и гистологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. Эмфизема легких характеризуется постоянным патологическим увеличением воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол в сочетании с деструкцией их стенок. Функциональные изменения при этом соответствуют обструктивному паттерну [6,24,27,33].

Хотя эти состояния традиционно рассматриваются как отдельные и, как правило, взаимоисключающие заболевания, впервые комбинация фиброзных изменений и эмфиземы легких при исследовании секционного материала описана Ауэрбахом более 30 лет назад. В 90-х годах прошлого века, когда в клиническую практику вошла компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), было опубликовано наблюдение 8 курящих больных с жалобами на тяжелую одышку при нормальных скоростных и объемных показателях функции внешнего дыхания в сочетании с резким падением диффузионной способности легких. По данным КТВР, в верхних отделах легких у этих больных отмечались признаки эмфиземы, тогда как в базальных – проявления фиброза [32]. В настоящее время подобное патологическое состояние определяется как синдром сочетания эмфиземы и фиброза легких (СЭФЛ) [8].

Распространенность СЭФЛ в популяции достоверно не выяснена, но показано, что частота среди интерстициальных болезней легких составляет от 5% до 10% [9]. Основную группу больных составляют мужчины старше 65 лет с индексом табакокурения 40 пачка/лет и выше [8,13,18]. Отдельную группу составляют больные, у которых СЭФЛ сочетается с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Отличительной особенностью больных СЭФЛ на фоне диффузных болезней соединительной ткани является более молодой возраст, преобладание женщин и несколько лучший прогноз, хотя длительность курения и функциональные показатели дыхания в этой группе аналогичны таковым при изолированном СЭФЛ. Наиболее часто СЭФЛ выявляется при ревматоидном артрите и системной склеродермии [11].

В ряде ретроспективных исследований установлено, что СЭЛФ ассоциируется с повышенным риском развития злокачественных новообразований легких. Так, опухолевый процесс выявлен более чем у 40% больных СЭЛФ, тогда как при ИЛФ и эмфиземе без сочетанного поражения – только в 23% и 7-14% случаев, соответственно [2,18,25]. У 76% больных СЭЛФ рак легкого выявлен только на поздних стадиях [25]. Гистологические характеристики раковых клеток идентичны для больных с ХОБЛ и СЭЛФ. При этом наличие СЭЛФ является фактором, существенно снижающим эффективность противоопухолевого лечения. Пятилетняя выживаемость таких больных достоверно ниже, чем у лиц с эмфизематозными изменениями в легких, не сочетающихся с фиброзом. Кроме того, при проведении оперативного лечения в этой группе значительно выше послеоперационная летальность [7].

Основным этиологическим фактором в развитии СЭФЛ в настоящее время считается воздействие табачного дыма. Большинство больных имеет индекс табакокурения более 40 пачка/лет, хотя отмечены случаи заболевания и среди никогда не куривших лиц [31]. Высказана гипотеза, что силикат алюминия – неорганическое соединение, содержащееся в табачном дыме, после поглощения его альвеолярными макрофагами, запускает каскад воспалительных реакций, приводящих к развитию респираторного бронхита и эмфизематозного поражения [4,28]. Взаимосвязь СЭЛФ и онкологических заболеваний легких также косвенно отражает роль воспалительного процесса, индуцированного табакокурением.

Патогенез СЭФЛ остается недостаточно изученным. Наиболее частым гистологическим паттерном интерстициального заболевания у данной группы больных является ОИП, соответствующая клиническому диагнозу ИЛФ. Хотя эмфизема и фиброз легких имеют принципиально различный генез и рассматриваются как отдельные заболевания, эксперименты на животных позволяют предположить некоторые общие механизмы их формирования. В эксперименте показано, что гиперпродукция туморнекротизирующего фактора альфа, интерлейкина-13 и фактора трансформации роста бета-1 приводят к формированию в легких мышей патологических изменений, соответствующих как фиброзу, так и эмфиземе [14,20,21]. Считается, что поражение легочной ткани при СЭФЛ является результатом нарушения баланса между процессами протеолиза, апоптоза и фиброгенеза. Кроме того, обсуждается генетическая предрасположенность к данному состоянию. Описан парный случай СЭЛФ у никогда не курившей женщины 32 лет и ее трехмесячной дочери, при этом была обнаружена мутация сурфактантного белка С [9].

В качестве потенциального патогенетического механизма, приводящего к развитию СЭФЛ, рассматривается оксидативный стресс. Продукция активированными лейкоцитами большого количества оксидантов, которые не удается нейтрализовать эндогенным антиоксидантным системам, приводит к доказанным структурным изменениям в клетках эпителиальной и соединительной ткани, в том числе и в паренхиме легких [17].

Ведущей жалобой у больных с СЭФЛ является выраженная одышка. Менее характерными клиническими симптомами являются кашель, свистящие хрипы, периферический цианоз и астения. При аускультации легких характерна двусторонняя инспираторная крепитация, нередко имеет место деформация концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» [3,8,9,19].

При рентгенографии органов грудной клетки у больных СЭФЛ выявляются интерстициальные или ретикулонодулярные изменения в нижних отделах обоих легких, располагающиеся чаще субплеврально, в сочетании с усилением и деформацией легочного рисунка. Однако, данные изменения неспецифичны и определяются далеко не у всех больных. Основным методом диагностики СЭФЛ является КТВР, на основании которой определены следующие диагностические критерии СЭФЛ [4,9].

1. Наличие четко ограниченных участков эмфиземы и/или тонкостенных булл (более 1 см в диаметре), локализующихся преимущественно в верхних отделах легких. Площадь эмфизематозного поражения должна составлять не менее 10% всего легочного поля.

2. Признаки интерстициального заболевания легких с выраженными фиброзными изменениями, преобладающими в базальных и периферических отделах, участки «сотового легкого» и/или тракционные бронхоэктазы либо бронхиолоэктазы. Изменения по типу «матового стекла» возможны, но менее характерны.

При гистологическом исследовании ткани легких, как уже упоминалось, чаще выявляются признаки ОИП. Однако, имеются сообщения о наличии гистологической картины других ИЗЛ, связанных с курением, таких как десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхолит в сочетании с интерстициальным заболеванием. Это позволяет некоторым исследователям сделать вывод о малоинформативности гистологических методов в диагностике СЭФЛ [15,16].

Сочетание эмфиземы и фиброза легких сопровождается характерным профилем функции внешнего дыхания, резко контрастирующим со степенью одышки, отмечаемой у больных. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и общая емкость легких (ОЕЛ) остаются нормальными или незначительно сниженными на фоне резкого уменьшения диффузионной способности легких [1,8,9]. Вероятно, гиперинфляция и снижение эластичности легких в областях, пораженных эмфиземой, компенсируется потерей объема в участках фиброза [1,5,23]. С другой стороны, синергическое воздействие этих патологических процессов резко снижает возможности газообмена в легких, что приводит к тяжелой гипоксемии. Таким образом, нормальные показатели объема легких не могут служить критерием, исключающим фиброзный процесс, и ни ФЖЕЛ, ни ОЕЛ не являются показателями, пригодными для мониторинга течения заболевания, так как они не отражают степень функциональных нарушений газообмена. Наиболее информативным исследованием является определение диффузионной способности легких, но надо иметь в виду, что снижение этого показателя может отражать не только изменения в паренхиме, но и поражение сосудов легких, в частности, легочную гипертензию [4].

Легочная гипертензия (ЛГ) является типичным осложнением СЭФЛ и одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз [9,10,22]. Кроме того, ряд авторов указывает на сочетание СЭФЛ с выраженным атеросклерозом коронарных и периферических сосудов, сопровождающийся диастолической дисфункцией левого желудочка [16]. Следовательно, эхокардиографическое исследование, направленное на раннее выявление ЛГ, должно проводиться всем больным с СЭФЛ. Необходимо иметь в виду, что выраженные эмфизематозные изменения легких затрудняют проведение эхокардиографии, в связи с чем некоторыми авторами в качестве диагностической альтернативы

предлагается магниторезонансное исследование потока крови, демонстрирующее хорошую корреляцию с другими гемодинамическими параметрами [29,30]. Однако, применение этого метода в клинической практике пока ограничено.

Средняя продолжительность жизни больных СЭФЛ составляет 6,1 года. Определяющим фактором для прогноза является выраженность эмфизематозных изменений в легких [4,31]. Вместе с тем, имеется исследование, согласно которому выживаемость при СЭФЛ выше, чем при изолированном ИЛФ. Высказана гипотеза, что персистирующий воспалительный процесс, вызванный вдыханием табачного дыма, является фактором, замедляющим прогрессирование фиброза легких. С другой стороны, не исключается, что больные с СЭФЛ, в основном злостные курильщики, раньше попадают в поле зрения врачей и, соответственно, раньше начинают получать лечение в сравнении с больными ИЛФ [12].

В настоящее время не существует методов лечения СЭФЛ, оценка эффективности которых проводилась бы с учетом критериев доказательной медицины. По аналогии с лечением ИЛФ применяются системные глюкокортикостероиды и цитостатики, однако их эффективность нуждается в дальнейших доказательствах. Важным терапевтическим мероприятием является отказ больного от курения, что потенциально способствует замедлению прогрессирования эмфиземы. Кислородотерапия способствует коррекции артериальной гипоксемии. Результаты клинических исследований по методам коррекции ЛГ у больных с СЭФЛ на настоящий момент не опубликовано. Важно отметить, что изменения вентиляционно-перфузионного соотношения у этих больных сопровождаются компенсаторной гипоксической вазоконстрикцией, направленной на снижение гипоксемии. Поэтому применение периферических вазодилататоров может нарушать сформировавшиеся адаптационные механизмы легочной гемодинамики и усилить гипоксемию [4].

Таким образом, СЭФЛ характеризуется определенными клиническими, функциональными и рентгенологическими признаками. Основным этиологическим фактором, по-видимому, является табакокурение, вызывающее разнообразные патологические изменения в ткани легких. Следовательно, профилактика и лечение табачной зависимости могут рассматриваться как мера по предупреждению развития СЭФЛ. Для данной группы больных характерна тяжелая одышка, не соответствующая с относительно высокими показателями спирографии, но сопровождающаяся резким снижением диффузионной способности легких, гипоксемией при нагрузке и характерными рентгенологическими признаками. Резко ухудшает прогноз выживаемости больных развивающаяся легочная гипертензия и высокий риск рака легкого.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aduen J.F., Zisman D.A., Mobin S.I., et al. Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath diffusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease // Mayo Clinic Proceedings. – 2007. – №82. – P.48-54.
2. Araki T., Katsura H., Sawabe M. A clinical study of idiopathic pulmonary fibrosis based on autopsy studies in elderly patients // Intern. Med. – 2003. – №42. – P.483-489.
3. Arce S.C., Molinari L., De Vito E.L. Functional respiratory evolution in two patients with emphysema and pulmonary fibrosis // Medicina. – 2009. – №69. – P.350-352.
4. Carroz K.P., Sánchez J.R., Prat J.M. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema // Arch. Bronconeumol. – 2010 – №46(12). – P.646-651.
5. Casas J.P., Abbona J.P., Robles A., Lopez A.M. Normal lung volumes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema // Medicina. – 2008. – №68. – P.282-284.
6. Celli B.R., MacNee W., Agustí A., et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the

- ATS/ERS position paper // European Respiratory Journal. – 2004. – №23. – P.932-946.
7. Chiyo M., Sekine Y., Iwata T., et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcome // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – №126. – P.1141-1146.
8. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y., et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity // European Respiratory Journal. – 2005. – №26. – P.586-593.
9. Cottin V., Brillet P.Y., Nunes H., Cordier J.F. Combined pulmonary fibrosis and emphysema // Presse Medicale. – 2005. – №36. – P.936-944.
10. Cottin V., Le Pavec J., Prévot G., et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome // European Respiratory Journal. – 2010. – №35. – P.105-111.
11. Cottin V., Nunes H., Mouthon L., et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease // Arthritis and Rheumatism. – 2011. – №63. – P.295-304.
12. Cottin V., Cordier J.F., Wells U. Centrilobular emphysema

combined with pulmonary fibrosis: results in improved survival // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2011. – №4. – P.16.

13. Daniil Z., Koutsokera A., Gourgoulanis K. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds // *European Respiratory Journal*. – 2006. – №27. – P.434.

14. Fulkerson P.C., Fischetti C.A., Hassman L.M., et al. Persistent effects induced by IL-13 in the lung // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2006. – №35. – P.337-346.

15. Jankowich M.D., Polsky M., Klein M., Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema // *Respiration*. – 2008. – №75. – P.411-417.

16. Jankowich M.D., Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema // *Lung*. – 2010. – №188. – P.365-373.

17. Katzenstein A.L.A., Mukhopadhyay S., Zanardi C., Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens // *Human Pathology*. – 2010. – №41. – P.316-325.

18. Kitaguchi Y., Fujimoto K., Hanaoka M., et al. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema // *Respirology*. – 2010. – №15. – P.265-271.

19. Kosacka M., Brzecka A., Jankowska R., et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema -case report and literature review // *Pneumonologia i Alergologia Polska*. – 2009. – №77. – P.205-210.

20. Lee C.G., Cho S., Homer R.J., et al. Genetic control of transforming growth factor-beta1-induced emphysema and fibrosis in the murine lung // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – №3. – P.476-477.

21. Lundblad L.K., Thompson-Figueroa J., Leclair T., et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – №171. – P.1363-1370.

22. Mejia M., Carrillo G., Rojas-Serrano J., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension // *Chest*. – 2009. – №136. – P.10-15.

23. Mura M., Zompatori M., Pacilli A.M.G., et al. The presence

of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Respiratory Care*. – 2006. – №51. – P.257-265.

24. Núñez-Naveira C., Montero-Martínez C., Ramos-Barbón D. Oxidation, inflammation and structural modifications // *Archivos de Bronconeumologia*. – 2007. – №43. – P.18-29.

25. Odani K., Murata Y., Yoshida S. Computed Tomographic Evaluation in the Cases of Coexistence of Pulmonary Emphysema with Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Japanese Journal of Tomography*. – 2004. – №31. – P.25-29.

26. Portillo Carroz K., Roldán Sánchez J. Combination of pulmonary fibrosis and emphysema: is tobacco once again the protagonist? // *Medicina Clinica*. – 2010. – №136. – P.18-20.

27. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J., et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2011. – №183. – P.788-824.

28. Rogliani P., Mura M., Mattia P., et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema // *Respiratory Medicine*. – 2008. – №102. – P.1753-1761.

29. Fuster V., Sanz J. Pulmonary hypertension: new insights from techniques imaging // *Revista Espanola de Cardiologia*. – 2007. – №60. – P.2-9.

30. Sergiacomi G., Bolacchi F., Cadioli M., et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement // *Radiology*. – 2010. – №254. – P.601-608.

31. Todd N., Atamas S.P. Survival in pulmonary fibrosis combined with emphysema: likely defined by characteristics of specific patient subpopulations // *Fibrogenesis & Tissue Repair*. – 2011. – №4. – P.118-122.

32. Wiggins J., Strickland B., Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment // *Respiratory Medicine*. – 1990. – №84. – P.365-369.

33. Zeki A.A., Schivo M., Chan A.L., et al. Geoepidemiology of COPD and idiopathic pulmonary fibrosis // *Journal of Autoimmunity*. – 2010. – №34. – P.334-338.

**Информация об авторах:** Иванов Александр Федорович – к.м.н., ассистент кафедры, 664079. г. Иркутск, Юбилейный, 100, тел. (3952) 683-972, e-mail: bores@angara.ru; Черняк Борис Анатольевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ФИЛИППОВА Т.П., КОЧКИН А.В., НОВИЦКАЯ О.Н., БЫКОВ Ю.Н., ЗАГОРСКАЯ И.В. – 2012  
УДК 616.8-002.5:[616.98:578.828НIV]

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Татьяна Павловна Филиппова<sup>1</sup>, Александр Викторович Кочкин<sup>2</sup>, Ольга Николаевна Новицкая<sup>3</sup>, Юрий Николаевич Быков<sup>1</sup>, Ирина Владимировна Загорская<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – профессор И.В. Малов, кафедра фтизиопульмонологии, зав. – д.м.н. Т.П. Филиппова, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф.

Ю.Н. Быков, <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической лабораторной диагностики, зав. – д.б.н., проф. Р.Г. Скворцова,

<sup>3</sup>Иркутский областной противотуберкулёзный диспансер, гл. врач – к.м.н. М.Е. Кошечев)

**Резюме.** В представленном обзоре литературы показано, что высокая летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС в значительной мере обусловлена отсутствием чётких рекомендаций по выбору оптимального режима специфической химиотерапии и порядку сочетания противотуберкулёзных и антиретровирусных препаратов. Представленные данные обосновывают необходимость дальнейшего всестороннего изучения особенностей комплексной терапии этого заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез, центральная нервная система, ВИЧ-инфекция.

## THE MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

T.P. Filippova<sup>1</sup>, A.V. Kochkin<sup>2</sup>, O.N. Novickaya<sup>3</sup>, Yu.N. Bykov<sup>1</sup>, I.V. Zagorskaya<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup>Irkutsk Regional Tuberculosis Dispensary)

**Summary.** In the present review of the literature it has been shown that high lethality rate among the patients with HIV-

associated tuberculosis of the CENTRAL NERVOUS SYSTEM is largely due to the lack of clear recommendations on the choice of optimal specific chemotherapy and order of combination of anti-TB and antiretroviral drugs. The data provided substantiate the need for further study of integrated treatment of HIV-associated tuberculosis of central nervous system.

**Key words:** tuberculosis, central nervous system, HIV-infection.

В последние годы в России отмечается увеличение удельного веса тяжёлых полиорганных форм ВИЧ-ассоциированного туберкулёза, в том числе – с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [6,10,11,29,39].

Туберкулёз ЦНС (ТЦНС) у больных ВИЧ-инфекцией характеризуется обусловленными иммунодефицитом нетипичными клинико-лабораторными и морфологическими проявлениями, что способствует поздней диагностике заболевания и, соответственно – снижению эффективности лечения больных [4,8,12,13,18,36,42].

Традиционное лечение ТЦНС подразумевает назначение комплекса противотуберкулёзных препаратов и коррекцию патогенетических звеньев заболевания [13]. Даже в период эпидемического благополучия, когда положительная динамика у подавляющего большинства больных со специфическими процессами в легких достигалась при использовании трёх туберкулостатиков, в лечении ТЦНС А.Г. Хоменко (1996) рекомендовал применять, как минимум, четыре наиболее активных химиопрепарата – изониазид, рифампицин, этамбутол и стрептомицин [36]. Важной особенностью традиционной терапии ТЦНС является назначение максимально высоких доз препаратов: изониазида – 15-20 мг/кг при средней терапевтической дозе 10 мг/кг, рифампицина – 10 мг/кг при средней терапевтической дозе 8 мг/кг, этамбутола – 25 мг/кг при средней терапевтической дозе 20 мг/кг [36]. Классический подход к лечению ТЦНС подразумевает и предпочтение парентерального метода введения химиопрепаратов [36].

Перечисленные особенности терапии этого заболевания направлены на создание высоких концентраций противотуберкулёзных препаратов (ПТП) в участках специфического воспаления для получения максимального терапевтического эффекта в короткие сроки.

В арсенал патогенетического лечения ТЦНС традиционно включаются глюкокортикоиды, дегидратационные, иммуномодулирующие, ноотропные, сосудорасширяющие и дезагрегантные препараты, витамины группы В и С, глютаминовая кислота, разгрузочные люмбальные пункции [13,18,36]. Применение этих средств имеет целью уменьшение отёка мозговых оболочек, борьбу с гидроцефалией, ускорение обменных и репаративных процессов в ЦНС [13]. На более позднем этапе лечения ТЦНС, после ликвидации острых проявлений заболевания, рекомендуются физиотерапевтические процедуры, общий массаж тела, лечебная гимнастика, инъекции прозерина и биостимуляторов, повышающие полноценность восстановления нервной ткани [36].

В последние годы, в связи с развитием ТЦНС преимущественно как ВИЧ-ассоциированной патологии, стройная система воззрений на специфическую терапию заболевания претерпела существенные изменения. Одной из основных причин для пересмотра классических подходов к лечению ТЦНС явилось увеличение частоты сопутствующих заболеваний [19,32]. У больных с ТЦНС и одновременно с вирусными гепатитами, приверженностью к употреблению наркотиков, психическими заболеваниями, бактериальными и грибковыми инфекциями возникла необходимость использования индивидуализированных схем специфического лечения в соответствии с переносимостью ПТП и их сочетаемостью с другими препаратами [28,34].

Существенный диссонанс в традиционные взгляды на ведение больных с ТЦНС, безусловно, вносит и факт развития заболевания на фоне ВИЧ-индуцированного иммунодефицита, снижающего, а иногда и полностью нивелирующего возможности противотуберкулёзной химиотерапии и потому подлежащего коррекции про-

тивовирусными препаратами [8].

В последние годы среди фтизиатров и инфекционистов сложилось общее мнение о приоритетности противотуберкулёзной терапии (ПТТ) по отношению к антиретровирусным препаратам (АРВП), которые также должны назначаться всем больным с коинфекцией ВИЧ/ТБ после короткого периода адаптации к ПТП [40,57,61]. Рациональность этой рекомендации подтверждена данными многолетних исследований о существенном снижении смертности больных, одновременно получавших ПТП и АРВП, и уменьшении числа рецидивов туберкулёза в этой группе на 50% [45,52,56]. Серьёзным аргументом в пользу раннего назначения АРВП при коинфекции ВИЧ/ТБ являются и результаты математического моделирования, показавшего, что подобная тактика ведёт к уменьшению случаев туберкулёза и снижению инфицирования микобактериями людей на популяционном уровне [43]. Известно также, что поздний старт АРВП особенно неблагоприятен для больных коинфекцией ВИЧ/ТБ с тяжёлым иммунодефицитом – в частности, у большинства больных со снижением CD<sup>4+</sup>-лимфоцитов до < 100 кл./мкл поэтапное лечение заболеваний уже в течение года приводит к возникновению новых осложнений ВИЧ-инфекции со смертельными исходами [2].

В соответствии с этими данными, ВОЗ рекомендует назначение АРВП всем ВИЧ-инфицированным больным с активным туберкулёзом, независимо от количества CD<sup>4+</sup>-лимфоцитов, в течение 2-8 недель от начала приёма ПТП [1]. В РФ показанием к назначению АРВП больным этой группы считается исходное или динамическое снижение количества CD<sup>4+</sup>-лимфоцитов до < 350 кл./мкл [2,21].

Несмотря на ежегодно возрастающую доказательную базу эффективности такого подхода к ведению больных коинфекцией ВИЧ/ТБ, некоторые исследователи утверждают, что полноценное лечение больных этой группы возможно только при использовании АРВП после завершения курса ПТП [3,15,54,58,60].

В качестве обоснования предпочтительности поэтапного лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза приводятся данные о более частом развитии синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) у больных коинфекцией именно на фоне раннего назначения смешанной терапии [15,54,58,60].

В настоящее время СВИС продолжает широко изучаться во всём мире [51,62]. Описаны манифестные проявления синдрома – лихорадка, генерализованная аденопатия, неврологическая симптоматика, инфильтраты в лёгких и полисерозиты, которые развиваются в течение первых месяцев от начала приёма АРВП [58,59]. Доказано, что в основе патогенеза СВИС лежит ингибирование процессов репликации ВИЧ противовирусными препаратами [5,58], вследствие чего происходит снижение вирусной нагрузки, увеличение количества и активности хелперных лимфоцитов 1 типа, стимуляция исходно подавленных иммунной и воспалительной реакций организма, обострение латентно протекающих инфекций [46,49].

На сегодняшний день СВИС регистрируется у 25% начинающих получать АРВП больных ВИЧ-инфекцией [50]. Среди инфицированных МБТ лиц синдром реконструкции при приёме АРВП развивается примерно в 30% случаев и всегда сопровождается обострением латентного туберкулёза [63]. В связи с этим, некоторые исследователи рассматривают СВИС как индикатор туберкулёзной инфекции [55], предлагают обследовать на туберкулёз всех подлежащих антиретровирусной терапии (АРВТ) больных с ВИЧ-инфекцией и проводить

носителям МБТ противотуберкулёзную химиопрофилактику [38].

Закономерно, что у ВИЧ-инфицированных больных активным туберкулёзом на фоне одновременного назначения противотуберкулёзных и антиретровирусных препаратов СВИС регистрируется в 5 раз чаще, чем при поэтапном использовании этих лекарственных средств [47]. По данным В.П. Мельник и соавт. (2011), реконструкция иммунитета выявляется у 80% больных коинфекцией ВИЧ/ТБ при назначении АРВТ на фоне интенсивной фазы противотуберкулёзной терапии (ПТТ), у 50% больных – при сочетании АРВТ с поддерживающей фазой ПТТ и только в 14% случаев использования АРВТ после окончания основного курса ПТТ [20].

Установлено, что предрасполагающими факторами для развития СВИС у больных коинфекцией являются выраженная иммуносупрессия, высокая вирусная нагрузка и недостаточный интервал между началом ПТТ и АРВТ [16,20,24,25,28,35,54,57,60]. Имеются сведения о наиболее тяжёлом течении СВИС у 5-10% больных коинфекцией ВИЧ/ТБ со снижением CD<sup>4+</sup>-лимфоцитов до < 200 кл./мкл [3,44,48,53,60].

В свете этих данных совершенно очевидно, что противоречие между нежелательными последствиями и защитной патогенетической сущностью феномена СВИС, демонстрирующего сохранность компенсаторных возможностей иммунной системы [38], остаётся неразрешённым. Поскольку это противоречие не снижает необходимости раннего назначения АРВТ при коинфекции, возникает вопрос о возможности превентивной или прямой коррекции СВИС на фоне сочетанной терапии. В рамках этой проблемы, обнадеживающие результаты получены при применении нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидных гормонов, быстро снижающих остроту воспалительных проявлений синдрома реконструкции [16,38].

Интерпретация представленных данных в отношении ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС, который развивается на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции, с одной стороны, позволяет высказаться за необходимость раннего использования АРВТ, что обосновывается наличием у больных ТЦНС тяжёлой иммунодепрессии. С другой стороны, именно выраженный иммунодефицит повышает риск развития и тяжёлого течения СВИС. Отсутствие данных о результатах применения АРВТ у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС свидетельствует о целесообразности изучения этого вопроса, в частности – путём анализа уже имеющегося фактического материала по теме.

Ещё одной важной проблемой, касающейся тактики лечения специфических поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, является выбор режима противотуберкулёзной химиотерапии (РХТ). Эффективность комплекса из 4-х основных ПТП, соответствующего I режиму химиотерапии, которая в период эпидемиологического благополучия по туберкулёзу при лечении

ТЦНС приближалась к 100%, в настоящее время вызывает сомнения из-за ежегодного увеличения распространённости лекарственно-резистентных штаммов МБТ.

Известно, что при коинфекции ВИЧ/ТБ лекарственная устойчивость микобактерий (ЛУ МБТ) выявляется у 42,9-83,8% больных и, в том числе – множественная резистентность (МЛУ МБТ) – в 26,6-45,3% случаев [27,30,41]. У больных с наиболее тяжёлым течением ВИЧ-ассоциированного туберкулёза показатель МЛУ МБТ существенно выше и достигает 66,7% [14,17]. Исследования Б.Б. Туринцева и С.В. Шерстнева (2009) показали, что МЛУ МБТ у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом встречается в 4 раза чаще, чем у больных без ВИЧ-инфекции [37]. Эти сведения дополняются данными И.А. Большаковой и Н.М. Корецкой (2010) о значительной распространённости среди больных коинфекцией микобактерий с высокой жизнеспособностью, определяемой по скорости и массивности роста культуры на питательных средах [7].

Данные о высоком уровне МЛУ МБТ у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом позволяют предположить, что оптимальными для специфического лечения больных этой группы может быть 26 режим химиотерапии, предусматривающий применение не только основных, но и резервных ПТП. Действительно, исследованиями А.В. Мишиной и соавт. (2011), А.В. Панасюк и соавт. (2011) доказана более высокая эффективность 26 режима по сравнению с I режимом химиотерапии в лечении больных коинфекцией ВИЧ/ТБ [23,31].

Учитывая другие положения Приказа 109, при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе ЦНС, развившемся как обострение туберкулёза органов дыхания, может быть рекомендован 2а РХТ, а при наличии сведений о выявившихся ранее из мокроты МЛУ МБТ – 4 РХТ [33].

Поскольку результаты применения разных РХТ при ТЦНС до настоящего времени неизвестны, определение оптимальной схемы лечения заболевания возможно только путём проведения сравнительного анализа имеющихся данных об эффективности 1, 2а, 2б, или 4 РХТ.

Отсутствие рациональной тактики ведения больных с ВИЧ-ассоциированным ТЦНС, а также преимущественное развитие заболевания на фоне тяжёлого иммунодефицита привели к возрастанию показателя летальности больных этой группы до 36,8-98% [14]. В интеграции с ростом распространённости заболевания это послужило основой для превалирования специфической патологии ЦНС в ряду причин смерти больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [12,27].

Таким образом, отсутствие чётких рекомендаций по выбору режима химиотерапии и порядку сочетания ПТП с АРВТ, способствующее возрастанию летальности больных с ВИЧ-ассоциированным ТЦНС, повышают необходимость дальнейших исследований, направленных на определение рациональной тактики комплексного лечения больных этой группы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание ВОЗ, 2010. – 166 с.
2. Бабаева И.Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулёз лёгких у больных ВИЧ-инфекцией. – М.: Нью-Терра, 2010. – 163 с.
3. Барлетт Дж., Галлант Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – М.: Р. Валент, 2006. – 456 с.
4. Батыров Ф.А., Щелканова А.И., Карпенко А.И. и др. Туберкулёз, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, у больных туберкулёзной клинической больницы №7 г.Москвы // Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулёзного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулёзом. – М., 2007. – С. 145-152.
5. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. Вирус иммунодефицита

человека. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.

6. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Скачкова Е.И. и др. Заболеваемость туберкулёзом в Российской Федерации // Туберкулёз в Российской Федерации в 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулёзу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – 224 с.

7. Большакова И.А., Корецкая Н.М. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных больных диссеминированным туберкулёзом лёгких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – №4 – С.59-60.

8. Бондаренко В.Н., Рузанов Д.Ю. Клиническое течение туберкулёзного менингита у ВИЧ-инфицированных больных // Украинский пульмонологический журнал. – 2008. – №4. – С.21-24.

9. Валиев Н.Р., Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.О. Особенности лечения больных туберкулёзом, сочетан-

- ным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4 – С.76-77.
10. Ван Гемерт У., Юрасова Е., Якубовяк В. Мероприятия, реализуемые ВОЗ по борьбе с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – Бюллетень ВОЗ №5. – М., 2008. – С.24-27.
11. Выгринков В.Ю., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., Поляков А.Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.83-84.
12. Вишневская А.М., Мамедова Э.С., Федоренко С.В. и др. Клинико-патологоанатомическая характеристика туберкулезного поражения центральной нервной системы в ассоциации с ВИЧ-инфекцией // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: Сборник материалов. – Гомель, 2011. – С.51-53.
13. Внелёгочный туберкулез: Рук-во для врачей / Под ред. А.В. Васильева. – СПб., 2000. – 561 с.
14. Долгова Е.А., Альварес Фигероа М.В., Лобашева Г.П. и др. Определение лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберкулезом, находящихся на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С.129-130.
15. Зверев В.В., Бойченко М.Н., Волчкова Е.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилактика. – М.: Р.Валент, 2010. – 260 с.
16. Кравченко А.В., Щелканова А.И., Ермак Т.Н. и др. Анализ больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Московском регионе // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – № 10. – С.34-37.
17. Кульчавеня Е.В. Контроль внелёгочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С.16-19.
18. Лобзин В.С. Менингиты и арахноидиты. – Л.: Медицина, 1983. – 134 с.
19. Мартынова М.В., Петровская М.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Инфантилизм личности больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией как основа девиантного поведения // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: Сборник материалов. – Гомель, 2011. – С.134-136.
20. Мельник В.П., Гутинская Л.В., Гончарова Г.В. Эффективность лечения больных с коинфекцией туберкулеза/ВИЧ // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: Сборник материалов. – Гомель, 2011. – С.142-143.
21. Методические рекомендации по вопросам профилактики и лечения вторичных заболеваний у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией. – М., 2006. – 22 с.
22. Михайлова Л.А., Шинкарёва И.Г., Фролова О.П. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2010. – №9. – С.2-11.
23. Мишина А.В., Ющук Н.Д., Дитятков А.Е. и др. Сравнительная эффективность 2б и 1 режимов химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных с позиций медицины доказательств // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5. – С.51-52.
24. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. Эффективность ВААРТ у пациентов с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) // Проблемы туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией: Материалы научно-практической конференции с международным участием. – М., 2007. – С.61-62.
25. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В., Горяева М.П. и др. Оценка эффективности различных схем ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2009. – №7. – С.77-78.
26. Некрасов С.П., Попов С.А., Панова А.Е. и др. Повышение эффективности режимов химиотерапии больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5. – С.71.
27. Пантелеев А.М., Иванова А.К., Виноградова Е.Н. и др. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ // Проблемы туберкулеза. – 2005. – №10. – С.46-48.
28. Пантелеев А.М., Супрун Т.Ю., Малащенко Е.А. и др. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы №2 // Инфекционные болезни-2006: Альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ №30 им. СП Боткина. – СПб., 2007. – С.150-154.
29. Пантелеев А.М. К вопросу о генерализации туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Инфекционные болезни – 2007: Альманах. – СПб., 2008. – С.165-169.
30. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5 – С.97-98.
31. Панасюк А.В., Антоняк С.Н., Гетьман Л.И. и др. Сравнительная оценка влияния лечения с включением Зивокса и/или Дорипакса туберкулеза с подозрением на мульти- и расширенную лекарственную устойчивость, в том числе сочетающегося с ВИЧ-инфекцией // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: Сборник материалов. – Гомель, 2011. – С.175-176.
32. Петровская М.В., Мартынова М.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Нарушение эмоционально-волевой сферы у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5. – С.107.
33. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 года №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
34. Супрун Т.Ю., Савина Т.А. Структура туберкулеза внелёгочных локализаций по материалам Городской туберкулезной больницы №2 Санкт-Петербурга и проблемы оказания медицинской помощи // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2007. – №7. – С.12-15.
35. Теняева Н.А., Львова Н.В., Долженко Е.Н. Эффективность антиретровирусной терапии при лечении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. – 2009. – №7. – С.9-10.
36. Туберкулёз / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 494 с.
37. Туринцев Б.Б., Шерстнев С.В. Особенности лекарственной устойчивости микобактерий при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2009. – №7. – С.70-71.
38. Хоффман К., Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции. – М.: Р. Валент, 2010. – 648 с.
39. Цинзерлинг А.В. СПИД и наиболее частые СПИД-ассоциированные инфекции (патологическая анатомия). – Л., 1991. – 64 с.
40. Чернов М.Т., Смердин С.В., Фролова О.П. Критерии оценки работы отделения диагностики и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5. – С.223-224.
41. Чернышова Н.С., Поваляева Л.В., Бородулин Б.Е. и др. ВИЧ-инфекция среди умерших больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2011. – №5 – С.226-227.
42. Шаповал А.Н. Асептические менингиты. – Л.: Наука, 1971. – 296 с.
43. Atun R.A., Lebcir R.M., Drobniewski F, et al. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis system dynamics simulation // Int J STD AIDS. – 2007. – №18. – P.267-273.
44. Baalwa J., Mayanja-Kizza H., Kamya M.R., et al. Worsening and unmasking of tuberculosis in HIV-1 infected patients after initiating highly active anti-retroviral therapy in Uganda // Afr. Health Sci. – 2008. – №8. – P.190-195.
45. Balita A. Trial finds simultaneous HIV / tuberculosis treatment beneficial // The Lancet infectious diseases. – 2008. – № 8. – P.669.
46. Bourgart A., Crcelain G., Martinez V, et al. Explosion of tuberculosis-specific Th1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients // AIDS. – 2006. – №20. – F1-F2.
47. Breen R.A., Smith C.J., Cropley I, et al. Doed immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy // AIDS. – 2005. – №19. – P.1201-1216.
48. Deme'le' M., Saleri N., Carvalho A.C., et al. Incidence of tuberculosis after HAART initiation in a cohort of HIV-positive patients in Burkina Faso // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2010. – Vol. 14. №3. – P.318-323.
49. Foundraine N.A., Hovenkamp E., Natermans D.W., et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patient // AIDS. – 1999. – Vol. 13. – P.177-184.
50. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal // Clin. Infect. Dis. – 2009. – №48. – P.101-107.

51. French M.A., Lenzo N., John M., et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART // HIV Med. – 2000. – №1. – P.107-115.

52. Golub J.E., Astemborci J., Ahmed M., et al. Long-term effectiveness of diagnosis and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV – infected and at – risk injection drug users // Acquir Immune Defic Syndr. – 2008. – №15 (49). – P.532-537.

53. Hoffmann C., Horst M.A., Degen O., et al. Manifestation of mycobacterial lymphadenitis after initiating of HAART // Abstracts of 7 Deutscher AIDS-Kongress. – Essen, 1999. – F1088.

54. Huruy K., Mulu K., Mengistu G., et al. Immune Reconstitution syndrome in an antiretroviral treatment of tuberculosis patient // Jpn. J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 61. – P.205-209.

55. John M., French M.A. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy // Med. J. Aust. – 1998. – Vol. 169. – P.473-474.

56. Laun S.L., Churchyard G. Epidemiology of HIV – associated tuberculosis // Curr. Opin. HIV - AIDS. – 2009. – №4 – P.325-333.

57. Lian Y.L., Heng B.S., Nissapatorn V., Lee C. AIDS-Defining Illnesses: A Comparison Between Before and After Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) // Curr. HIV Res. – 2007. – №5. – P.484-489.

58. Manosuthi W., Chottanapand S., Thongyen S., et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy // J Acquir Immune Defic. – 2006. – Vol. 76. №12 – P.08-55.

59. Meintjes G., Rangaka M.X., Maartens G., et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance // CID. – 2009. – Vol. 48. – P.667-676.

60. Myer L., Bekker L.G., Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa // AIDS. – 2007. – Vol. 30. – P.335-341.

61. Pedersen C., Kolmos H.J., Nielsen J.O. Tuberculosis and the HIV pandemic. Risk of nosocomial tuberculosis infection // Ugeskr Laeger. – 2010. – Vol. 159. №9. – P.1233-1238.

62. Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy // AIDS. – 2005. – Vol. 19. – P.399-406.

63. Shelburne S.A., Moutes M., Yamill R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more question // J. Antimicrob. Chemother. – 2006. – Vol. 57. – P.167-170.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра фтизиопульмонологии, e-mail: filipova\_03@bk.ru, Филиппова Татьяна Павловна – заведующий кафедрой, д.м.н.; Кочкин Александр Викторович – доцент кафедры, к.м.н.; Новицкая Ольга Николаевна – заведующая отделением, к.м.н.; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Загорская Ирина Владимировна – врач-невролог.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИВАНОВА О.А., КУКЛИН С.Г. – 2012

УДК 616.12-008.3:616.12-085.825

### РЕАКЦИЯ РИТМА СЕРДЦА НА ЭТАПАХ ТРЕНИРОВОЧНОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ольга Александровна Иванова<sup>1</sup>, Сергей Германович Куклин<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – д.м.н. Г.И. Губин, отделение спортивной медицины №1, зав. – В.В. Кириенко; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Куклин)

**Резюме.** Обследовано 44 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). Цель работы – сопоставить динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС) на последовательных этапах оздоровительной тренировки и реактивность вариабельности сердечного ритма в ответ на стандартизированную нагрузочную пробу у больных АГ и ИБС. Установлено, что больные с позитивными изменениями индикаторов вегетативной реактивности при проведении малого нагрузочного теста имеют статистически значимо меньшие значения ЧСС в конце оздоровительного занятия, что отражает более высокую скорость восстановительных процессов и более экономную работу сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, тренировки, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

### RESPONSE TO TRAINING HEART RATE LOAD IN PHYSICAL REHABILITATION IN CARDIAC PATIENTS

O.A. Ivanova<sup>1</sup>, S.G. Kuklin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Regional Center of Sport Medicine «Zdorovie»; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** There have been examined 44 patients with ischemic heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH). Purpose – to compare the dynamics of heart rate (HR) at successive stages of training and improving the reactivity of heart rate variability in response to a standardized exercise testing in patients with hypertension and coronary artery disease.

It has been established that the patients with increased autonomic reactivity during the small-load test had significantly lower values of HR at the end of the recreational activities, with respect to baseline values, reflecting a higher rate of recovery process and greater economization of the work of cardiovascular system.

**Key words:** heart rate variability, autonomic reactivity, physical training, essential hypertension, coronary heart disease.

Многочисленными исследованиями показано позитивное воздействие у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) физических методов реабилитации, которые приводят к экономизации функций сердечно-сосудистой системы, что находит отражение в увеличении толерантности к нагрузкам, меньшей частоты сердечных сокращений (ЧСС) покоя, снижении артериального давления (АД) и более быстрым возвращением физиологических показателей к исходным значениям после высоких нагрузок [2,8,9,11]. Известно, что регулярные физические нагрузки как у здоровых, так и у больных с сердечно-сосудистой патологией формируют тенденцию к преобладанию тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы по результатам анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2,13]. Динамика показателей ВСР после курса физических тренировок характеризуется увеличением общей мощности спектра, приростом величины высокочастотного компонента (HF), увеличению временных параметров, отражающих функцию разброса сердечного ритма (SDNN, рNN50, SDANN и др.). В последнее время активно стали изучать изменение показателей ВСР в ходе различных нагрузочных проб, в виду их простоты, доступности и возможности широкого использования в клинике (активная ортопроба, чувствительность барорефлекса, физическая нагрузка и др.). Актуальным остается поиск новых неинвазивных и легковоспроизводимых функциональных проб в кардиологии, позволяющих предсказать ответные реакции организма на внешние воздействия, в том числе и на регулярные нагрузки. Также в литературе мало освещен вопрос о параметрах сердечного ритма, регистрируемых в режиме реально времени в процессе оздоровительных тренировок у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы: сопоставить динамику частоты сердечных сокращений на последовательных этапах оздоровительной тренировки и реактивность вариабельности сердечного ритма в ответ на стандартизированную нагрузочную пробу у больных АГ и ИБС.

### Материалы и методы

Обследовано 44 больных с ИБС, АГ и их сочетанием, посещающих оздоровительные группы на базе областного врачебно-физкультурного диспансера. Все больные на момент обследования подписали информированное согласие. В начале академического года физических тренировок всем больным проводилось обследование: регистрация ВСР по общепринятой методике в горизонтальном положении в течение 5 минут до и после стандартизированной пробы с динамической физической нагрузкой на велоэргометре в течение 5 минут из расчета 0,5 Вт/кг со скоростью 60 об/мин (малая нагрузочная проба – МНП). Для исследования ВСР в исходном состоянии и после проведения малой нагрузочной пробы у больных использовалась система «Омега-С» (рег. удост. №ФС022а2005/1434-05 от 18.03.2005, «Динамика», Россия). Оценивали следующие показатели: средняя ЧСС (уд/мин); SDNN(мс) – стандартное отклонение всех интервалов NN; ИН – индекс напряжения регуляторных систем Баевского Р.М.; TP(мс<sup>2</sup>) – общая мощность спектра в диапазоне от 0 до 0,4 Гц; VLF(мс<sup>2</sup>) – мощность в диапазоне очень низких частот от 0,003-0,04 Гц; LF(мс<sup>2</sup>) – мощность в диапазоне низких частот от 0,04 до 0,15 Гц; HF(мс<sup>2</sup>) – мощность в диапазоне высоких частот от 0,15-0,4 Гц. После МНП у больных было выявлено 2 типа изменений ИН по Р.М. Баевскому: 1тип – снижение

ИН (1 группа) и 2 тип – повышение ИН (2 группа). Обе группы значимо не различались по возрасту, составу имеющейся патологии, продолжительности периода реабилитации, исходному пульсу перед МНП (р=0,65) и офисному артериальному давлению.

Средний возраст больных 1 группы составил 61±5,3 лет, 2 группы – 59±5,4 лет. Среднее суммарное количество месяцев регулярных тренировок на момент обследования составило для 1 группы – 15 мес., для 2 группы – 21 мес. (р=0,72). Структура каждой тренировки строилась по классической методике, начиная с вводной разминочной части в виде легкого бега и циклических упражнений в течение 10-12 мин., затем основной части, состоящей из серии изометрических упражнений на гибкость, силу и координацию в вертикальном положении в течение 15-20 мин. и с последующим выполнением нагрузки в горизонтальном положении, продолжительностью около 10-12 мин., а также периода восстановления и релаксации в течение 5 мин. Занятия проводились 3 раза в неделю по 50-60 мин. в течение академического года. Для непрерывной регистрации ЧСС в течение всей тренировки использовали монитор сердечного ритма модели Polar S810i™ (Финляндия), в комплекте со специальным пакетом программного обеспечения Polar Precision Performance, что позволяло оценивать минимальную, среднюю и максимальную частоту сердечного ритма на каждом периоде нагрузки.

Результаты обрабатывались с применением непараметрических методов математической статистики, с использованием программы статистической обработки данных «Statistica 6.0» (Statsoft, США). Для описания распределения признаков использовались медианы значений, верхние и нижние квартили, различия в изучаемых группах описывались с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез р=0,05.

### Результаты и обсуждение

Исходная структура сердечного ритма по колебательному спектру в группах оказалась близка к нормативным величинам в популяции [1]. Параметры ВСР 1 и 2 группы до и после малой нагрузочной пробы (МНП) представлены в таблице 1. Группы 1 и 2 оказались сравнимы по исходному пульсу, скорости снижения ЧСС за 5 минут восстановительного периода велоэргометрической пробы (42 и 50 соответственно; р=0,65). Обнаружены следующие статистически значимые различия исходных параметров в исследуемых группах: в 1 группе мощность спектра в области VLF и LF диапазонов ниже, чем во второй.

Динамика показателей ВСР после МНП у больных 1 группы характеризовалась статистически значимым

Таблица 1

Средние величины и квартильный размах показателей ВСР в начале этапа реабилитации больных 1 и 2 групп с АГ и ИБС

	1 группа		р	2 группа		р
	до МНП	после МНП		до МНП	после МНП	
Ср.Ps уд/мин	<b>68,5</b> (64-77)	<b>68,0</b> (64,0-81,0)	р=0,52	<b>70,0</b> (69-73)	<b>69,5</b> (69-73,5)	р=0,94
SDNN мс	<b>24,0</b> (20-28)	<b>28,0</b> (24,0-48,5)	р=0,0002	<b>30,5</b> (24-41)	<b>23,0</b> (17,5-31,5)	р=0,004
ИН у.е.	<b>297,0</b> (219-344)	<b>212,0</b> (123 – 258)	р=0,0002	<b>156,5</b> (121,5-234)	<b>269</b> (176,5-407)	р=0,006
TP мс <sup>2</sup>	<b>497,5</b> (352-755)	<b>719,5</b> (568-1106)	р=0,0009	<b>800,5</b> (484-1512)	<b>524,5</b> (292-915,5)	р=0,004
VLF мс <sup>2</sup>	<b>275,5</b> (183-436)	<b>452,5</b> (291-718)	р=0,0002	<b>425,0</b> (344-834,5)	<b>251,0</b> (152,5-457)	р=0,006
LF мс <sup>2</sup>	<b>117</b> (49-213)	<b>148,5</b> (69-275)	р=0,016	<b>281,0</b> (100-398,5)	<b>152,5</b> (109,5-283,5)	р=0,009
HF мс <sup>2</sup>	<b>70,5</b> (50-115)	<b>148,5</b> (69-182)	р=0,0006	<b>75,0</b> (49-131,5)	<b>86,0</b> (37,5-131,5)	р=0,95

Примечания: жирный шрифт – медианы значений признака; в скобках – квартильный размах значений МНП – малая нагрузочная проба на велоэргометре (0,5 Вт/кг – 5 мин).

Таблица 2

Средние величины и квартильный размах показателей тренда ЧСС на каждом последовательном этапе тренировки больных 1 и 2 группы

	Исходн. пульс	Разминка	Осн. часть (ортостат.)	Осн. часть (горизонт.)	Восстан.	Конечн. пульс
<b>Ps min 1гр</b> уд/мин	<b>78</b> (72,5-84)	<b>69</b> (66-75)	<b>80</b> (68-92)	<b>77</b> (65-86)	<b>83</b> (74-88)	<b>87</b> (73,5-99)
<b>Ps min 2гр</b> уд/мин	<b>78,5</b> (76-80)	<b>72,5</b> (67-76)	<b>85</b> (78-96)	<b>79</b> (74-82)	<b>88</b> (84-96,5)	<b>98</b> (89-107)
<b>p</b>	p=0,95	p=0,39	p=0,22	p=0,38	<b>p=0,017</b>	<b>p=0,008</b>
<b>Ps sr 1гр</b> уд/мин		<b>94</b> (79-101)	<b>100</b> (94-114)	<b>101</b> (82-107)	<b>96</b> (87-106)	
<b>Ps sr 2гр</b> уд/мин		<b>102</b> (92,5-108)	<b>110</b> (96-122)	<b>101</b> (96-111)	<b>99,5</b> (94-106,5)	
<b>p</b>		p=0,08	p=0,08	p=0,34	p=0,06	
<b>Ps max 1гр</b> уд/мин		<b>115</b> (106-128)	<b>120</b> (112-133)	<b>120</b> (105-129)	<b>107</b> (96-113)	
<b>Ps max 2гр</b> уд/мин		<b>120</b> (115-133,5)	<b>128</b> (115-143)	<b>122</b> (110-134)	<b>110</b> (101-113)	
<b>p</b>		p=0,17	p=0,08	p=0,36	p=0,20	
<b>MoRR 1гр</b> ms		<b>648</b> (595-736)	<b>613</b> (535-667)	<b>618</b> (577-687)	<b>632</b> (593-696)	
<b>MoRR 2гр</b> ms		<b>598</b> (569-674)	<b>550</b> (493-625)	<b>600</b> (545-630)	<b>611</b> (558-638)	
<b>p</b>		p=0,11	p=0,15	p=0,19	<b>p=0,024</b>	

Примечания: жирный шрифт – медианы значений признака; в скобках – квартильный размах значений; **Ps min/Ps sr/Ps max** – минимальные, средние, максимальные значения пульса на каждом из этапов длительной тренировки; **MoRR** – наиболее часто встречающийся интервал RR на каждом из периодов занятия.

приростом мощности во всех диапазонах частот колебательного спектра, а значит хорошей вегетативной реактивностью. У больных 2 группы на малую нагрузку наблюдалось статистически значимое снижение величин TP, VLF, LF ( $p < 0,05$ ), что можно трактовать, как неблагоприятный тип реагирования в виде снижения вариабельности сердечного ритма в указанных диапазонах.

Анализ трендов ЧСС больных обеих групп на каждом последовательном этапе тренировки представлен в таблице 2. Между больными 1 и 2 группы статистически значимых различий по исходному пульсу ( $p=0,65$ ), минимальной ( $p=0,39$ ), средней ( $p=0,08$ ), максимальной частоте ( $p=0,17$ ) и моде сердечного ритма ( $p=0,11$ ) на этапе разминки и основного нагрузочного периода не найдено. Из таблицы следует, что больные 1 группы имеют более низкие значения минимального ( $p=0,017$ ) и конечного пульса ( $p=0,008$ ) в периоде восстановления и соответственно статистически значимо большее значение Моды интервалов RR на этом этапе ( $p=0,024$ ).

Таким образом, увеличение индекса напряжения по Р.М. Баевскому в ответ на малоинтенсивную физическую нагрузку у больных с АГ и/или ИБС сопровождается снижением общей ВСР во всех диапазонах частот колебательного спектра (VLF, LF, HF). Различия в поведении средних величин ЧСС в ходе оздоровительного занятия у больных с разнонаправленной динамикой индекса напряжения на МНП появляются только в периоде восстановления. Обследованные больные со снижением ИН и увеличением вариабельности сердеч-

ного ритма после МНП имели статистически значимо более низкие значения пульса в конце занятия, лучше восстанавливались после длительной нагрузки, что характеризует более высокие адаптационные резервы организма. Динамика индикаторов ВСР (ИН, SDNN) в ходе проведения малого нагрузочного теста (0,5 Вт/кг) является перспективным параметром для оценки реакций сердечного ритма на длительные тренировки у больных с АГ и ИБС. Дискуссионным остается вопрос об исходно более высоких значениях ИН у больных с более быстрым восстановлением средней частоты сердечных сокращений после тренировочной нагрузки, что требует дальнейшего уточнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. – 1999. – №11. – С.53-78.
2. Ефремушкин Г.Г., Ефремушкина А.А., Акимочкина А.Г. Вариабельность синусового ритма у пациентов с инфарктом миокарда в процессе длительной поликлинической реабилитации с физическими тренировками // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №1. – С.20-23.
3. Колесников И.В. Индивидуальные велотренировки больных артериальной гипертензией в санатории: Автореф... дисс. канд. мед. наук. – Томск, 1994. – С.23.
4. Миронов В.А., Миронова Т.Ф., Саночкин А.В. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Вестник аритмологии. – 1999. – №13. – С.11-15.
5. Мультиановский Б.Л., Лецинский Л.А., Кузелин Ю.Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы // Вестник аритмологии. – 2005. – №40. – С.39-44.
6. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Вариабельность сердечного ритма у больных артериальной

гипертензией // Российский медицинский журнал. – 2001. – №2. – С.45-47.

7. Потешкина Н.Г. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. – 2002. – №30. – С.54-57.

8. Сумин А.Н., Енина Т.Н., Верхошанова Н.Н. и др. Диагностика вегетативного статуса при различных результатах реабилитации больных инфарктом миокарда // Вестник аритмологии. – 2005. – №37. – С.32-39.

9. Шютт А.В. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2005. – №7. – С.83-86.

10. Bryniarski L. Effect of exercise rehabilitation on heart rate variability in hypertensives after myocardial infarction // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15. №2. – P.1739-1743.

11. Giallauria F. Exercise-based Cardiac rehabilitation improves HRR in elderly patients after acute myocardial infarction // J. Gerontology. – 2006. – Vol. 61. – P.713-717.

12. Hautala A.J. Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program // Eur J Appl Physiol. – 2004. – Vol. 92. №3. – P.289-297.

13. Kligfield P. Effect of age and gender on HRR after submaximal exercise during cardiac rehabilitation in patients with angina pectoris // Am J Cardiology. – 2003. – Vol. 92. №5. – P.600-603.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра терапии и кардиологии, тел. (3952)638-529, Иванова Ольга Александровна – врач-кардиолог, e-mail: olsimur@mail.ru; Куклин Сергей Германович – заведующий кафедрой терапии и кардиологии ИГМАПО, д.м.н., профессор.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ

Станислав Григорьевич Абрамович<sup>1</sup>, Александра Валерьевна Машанская<sup>1</sup>,  
Наталья Викторовна Денисенко<sup>2</sup>, Светлана Александровна Зубрей<sup>2</sup>,  
Александр Владимирович Плужников<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович; <sup>2</sup>Санаторий «Электра» ООО «Гранд Байкал», главный врач – С.А. Зубрей)

**Резюме.** Авторами публикации проведено изучение влияния пелоидотерапии на показатели качества жизни и суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией. Доказано, что качество жизни больных артериальной гипертонией имеет более низкий уровень, чем качество жизни здоровых людей. Установлено, что грязелечение способствует снижению артериального давления и повышает уровень качества жизни больных с артериальной гипертонией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, качество жизни, суточное мониторирование артериального давления, пелоидотерапия.

## QUALITY OF LIFE AND DAILY MONITORING ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION UNDER INFLUENCE OF PELOIDOTHERAPY

S.G. Abramovich<sup>1</sup>, A.V. Mashanskaya<sup>1</sup>, N.V. Denisenko<sup>2</sup>, S.A. Zubrey<sup>2</sup>, A.V. Pluzhnikov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Sanatorium «Elektra» ООО «Grande – Baikal»)

**Summary.** The authors to publications have organized the study of the influence of pelotherapy on factors of quality of life and daily monitoring arterial pressure in patients with arterial hypertension. It has been proved that quality of life in patients with arterial hypertension has more low level, than quality of life of the sound people. It has been established that pelotherapy promotes the reduction of the arterial pressure and raises the level of life quality in patients with arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, quality of life, daily monitoring arterial pressure, pelotherapy.

Качество жизни (англ. – quality of life, сокр. – QOL; нем. – Lebensqualität, сокр. LQ) – категория, с помощью которой характеризуют существенные обстоятельства жизни населения, определяющие степень достоинства и свободы личности каждого человека [3]. Использование понятия качества жизни (КЖ) в практике современной медицины следует считать значительным прогрессом в сравнении с традиционной тенденцией фокусирования внимания исключительно на болезни и её симптомах [6]. Общепринятым в мировой клинической практике для артериальной гипертонии (АГ) является использование общего опросника SF-36 (Short Form Medical Study) [7]. Русская версия SF-36 рекомендована Межнациональным центром исследований КЖ г. Санкт-Петербурга [5]. Становится все более очевидным, что КЖ больных АГ является определяющим критерием совокупной оценки их состояния и эффективности восстановительного лечения [2,8]. В санаторно-курортной терапии АГ сегодня широко применяется пелоидотерапия [1].

Целью исследования было изучение качества жизни и показателей суточного мониторинга артериального давления у больных АГ под влиянием пелоидотерапии.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 94 человека (58 больных АГ и 36 здоровых лиц). Больные АГ были в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст 55,2±2,0 года), страдали АГ 1 стадии, 1 и 2 степени, с низким и средним риском развития осложнений, диагностированной в соответствии с рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ (ESH-ESC, 2007; ВНОК, 2008). Исследование проведено в санатории «Электра» (ООО «Гранд Байкал»). Все обследованные больные были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, уровню артериального давления (АД), сопутствующей патологии и клиническим проявлениям АГ. Методом случайной выборки были выделены следующие группы.

В первую группу вошли 30 больных АГ в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст 53,9±2,2 года), которые

в комплексе курортного лечения получали аппликаций слабосульфидной средминерализованной иловой грязи месторождения Киран Кяхтинского района Республики Бурятия на «воротниковую» зону с температурой 38 градусов и продолжительностью 12 минут. Курс состоял из 10 ежедневных процедур.

Вторая группа (сравнения) была сформирована из 28 больных АГ (средний возраст 56,6±1,9 лет), которым в санатории грязелечение назначено не было.

Третья группа представлена 36 здоровыми людьми (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 30 до 59 лет (средний возраст 50,1±1,2 года), у которых офисное АД не превышало 140/90 мм рт.ст. Выделение группы сравнения продиктовано необходимостью выработки нормативов показателей КЖ.

У больных первой и второй групп (до санаторно-курортного лечения и сразу по его окончании) выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью автоматического монитора артериального давления «Кардиотехника 4000 + АД» фирмы «ИНКАРТ» с использованием одноимённого программного обеспечения. Анализировали средние показатели систолического и диастолического АД за день (ср.д.САД, ср.д.ДАД), ночь (ср.н.САД, ср.н.ДАД) и сутки (ср.сут.САД, ср.сут.ДАД). Изучалась также частота сердечных сокращений (ЧСС) и индекс работы сердца (ИРС) [9].

Больным АГ 1 и 2 групп (до санаторно-курортного лечения и сразу после его окончания), а также здоровым людям (однократно) проведено изучение КЖ с помощью компьютеризированной версии опросника «SF-36 Health Status Survey» [11]. Анкета состоит из 36 вопросов, разделенных на 8 шкал: общее состояние здоровья (GH), физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), телесная боль (BP), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE) и самооценка психического здоровья (MH). Расчеты дают значения каждой категории КЖ от 0 до 100 баллов, более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ, 100 баллов представляет полное здоровье. Показатели GH, PF, RP и BP составляют физи-

ческий компонент здоровья (ФКЗ), шкалы VT, SF, RE и MN характеризуют психологический компонент (ПКЗ).

Обследование и лечение больных проводилось на условиях их добровольного информированного согласия в соответствии со стандартами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика» [4].

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали пакеты прикладных программ «Statistica 6.0». Для оценки характера нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро-Уилкса. Определение в выборках имело статистически значимое отличие от нормального, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для определения значимости отличий применялся U – критерий Манна-Уитни. Данные представляли в виде среднего арифметического значения (M), его стандартного отклонения (SD). Уровень статистической значимости (p) был принят за 0,05.

### Результаты и обсуждение

Первым этапом данного исследования было сравнительное изучение КЖ у больных АГ обеих групп с группой здоровых людей сопоставимого пола и возраста. КЖ по всем шкалам SF-36 у больных оказалось значимо ниже, чем у здоровых лиц. Самые низкие показатели при АГ, не превышающие 40 баллов, отмечались по шкалам общего состояния здоровья, ролевого физического и эмоционального функционирования. GH, RP и RE у них оказались ниже, чем у представителей 3 группы на 52,8% (<0,001), 49,9% (<0,001) и 51,3% (<0,001). Это свидетельствует о том, что больные зачастую негативно оценивают состояние собственного здоровья и считают, что у них работа и даже обычная повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием или обусловлена ухудшением эмоционального состояния. На 45,1% (p<0,001), 39,6% (p<0,001) и 34,2% (p<0,001) ниже, чем у здоровых людей оказались также показатели КЖ по шкалам социального функционирования, телесной боли и жизненной активности. При оценке общего здоровья больные в основном отмечали стабильное состояние по сравнению с прошлым, более половины больных рассчитывали на его предстоящее улучшение. Интересно, что достаточно низкий показатель жизнеспособности не имел значительных отличий от такового у здоровых людей.

Проблемы, связанные с эмоциональной ролью, отмечены более чем у 70% больных, в основном они были связаны с профессиональными трудностями.

Недостаточно высокий показатель, характеризующий психическое здоровье, был обнаружен у обследуемых обеих сравниваемых групп (MN у больных АГ составил 63,3±7,4, у здоровых лиц – 52,2±8,4; p>0,05). Это свидетельствует о том, что у значительной части не только больных АГ, но и у здоровых людей имеет место склонность к депрессивным состояниям, выраженная тревожность и отсутствие положительных эмоций.

У больных АГ метод аппликацион-

ного грязелечения оказался эффективным: снизились средние суточные, дневные и ночные значения систолического АД (табл. 1). Этот факт, на наш взгляд, является важным в связи с доказанной значимостью метода СМАД в диагностике риска развития поражения органов-мишеней при АГ и прогнозе исхода заболевания [10]. После проведенного лечения пелоидотерапией ср.д.САД, ср.н.САД и ср.сут.САД уменьшилось на 7,5% (p<0,05), 7,2% (<0,05) и 7,9% (p<0,05) соответственно. Анализируя ср.д.ДАД, ср.н.ДАД и ср.сут.ДАД у больных 1-ой группы имела место незначительная положительная динамика этих показателей, которая оказалась статистически незначимой. Во 2-ой группе обследованных после санаторно-курортного лечения изменений параметров СМАД выявлено не было.

Значимых различий ЧСС в динамике лечения у представителей 1-ой группы (уменьшение на 7,9%; p>0,05) и 2-ой группы (уменьшение на 1,4%; p>0,05) обнаружено не было. У больных после грязелечения отмечено снижение ИРС на 15,1% (p<0,05), что свидетельствовало о повышении функциональных резервов миокарда и уменьшении его потребности в кислороде. В группе сравнения значимых различий в динамике этого показателя выявлено не было.

При оценке КЖ у больных АГ отмечена его положительная динамика в обеих группах, что, вероятно, отражает уменьшение клинических проявлений АГ в результате комплексного санаторно-курортного лечения. Вместе с тем в группе больных, получавших пелоидотерапию, было отмечено значительное улучшение показателей КЖ, в большей степени касающегося шкал

Таблица 1

Показатели качества жизни (шкалы SF-36) и суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией до и после пелоидотерапии (M±SD)

Показатели	Больные АГ 1 группы (n=30)	p <sup>1</sup>	Больные АГ 2 группы (n=28)	p <sup>2</sup>
Общее состояние здоровья (GH), баллы	41,0±7,2 47,3±6,6	>0,05	39,6±4,9 43,4±5,2	>0,05
Физическое функционирование (PF), баллы	65,3±5,5 72,3±4,8	>0,05	59,0±6,0 64,7±4,7	>0,05
Ролевое физическое функционирование (RP), баллы	40,0±3,9 49,0±3,3	<0,05	36,8±4,0 44,7±4,7	>0,05
Телесная боль (BP), баллы	49,9±4,2 62,3±4,5	<0,05	45,8±3,5 57,1±3,9	<0,05
Жизненная активность (VT), баллы	49,0±4,1 73,5±5,2	<0,001	44,0±5,8 57,6±4,4	>0,05
Социальное функционирование (SF), баллы	47,9±3,6 47,1±3,9	>0,05	47,7±4,0 47,6±3,7	>0,05
Ролевое эмоциональное функционирование (RE), баллы	35,3±3,4 58,6±4,0	<0,001	30,2±5,3 38,2±4,2	>0,05
Самооценка психического здоровья (MN), баллы	55,8±2,9 70,0±3,6	<0,01	48,4±5,3 53,4±3,0	>0,05
Физическое здоровье (ФКЗ)	49,1±6,0 57,7±5,2	>0,05	45,3±4,9 52,5±5,1	>0,05
Психологическое здоровье (ПКЗ)	47,0±4,9 62,3±5,2	<0,05	42,6±6,1 49,2±5,2	>0,05
ЧСС, уд. в мин.	76,0±4,3 70,0±3,6	>0,05	74,0±3,8 73,0±4,0	>0,05
ИРС, отн. ед.	100,5±5,5 85,3±5,6	<0,05	94,5±4,7 91,3±5,2	>0,05
ср.сут.САД, мм рт.ст.	132,2±3,7 121,8±3,8	<0,05	128,1±4,2 125,0±3,6	>0,05
ср.сут.ДАД, мм рт.ст.	81,3±3,2 78,7±3,9	>0,05	82,4±4,4 80,2±3,1	>0,05
ср.д.САД, мм рт.ст.	134,2±3,4 124,1±3,8	<0,05	130,6±4,0 127,4±3,8	>0,05
ср.д.ДАД, мм рт.ст.	83,4±3,6 81,2±2,5	>0,05	85,4±3,6 82,9±2,1	>0,05
ср.н.САД, мм рт.ст.	129,6±2,9 120,3±3,0	<0,05	124,8±3,1 122,2±1,9	>0,05
ср.н.ДАД, мм рт.ст.	78,2±3,3 76,3±3,5	>0,05	78,8±4,2 77,5±2,7	>0,05

Примечание: числитель – показатель до лечения, знаменатель – показатель после лечения; p<sup>1</sup> – внутригрупповой критерий значимости различий до и после лечения больных 1 группы; p<sup>2</sup> – внутригрупповой критерий значимости различий до и после лечения больных 2 группы.

психологического здоровья.

В целом, у больных 1-ой группы после лечения имело место повышение параметров КЖ, характеризующих ПКЗ, на 32,5% ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения эти показатели увеличились только на 15,5% ( $p > 0,05$ ). В обеих сравниваемых группах в одинаковой степени отмечено повышение по шкалам, представляющих ФКЗ (шкалы GH, PF, RP, VP).

При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика (почти до уровня здоровых людей) по таким показателям, как ролевое физическое и эмоциональное функционирование: увеличение балла оценки по сравнению с их состоянием до лечения на 22,5% ( $p < 0,05$ ) и 66,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено также повышение шкал телесной боли (на 24,9%;  $p < 0,05$ ) и, особенно, жизненной активности (на 50,0%;  $p < 0,001$ ) и самооценки психического здоровья (на 25,5%;  $p < 0,01$ ). При этом в результате курсового лечения пеллоидотерапией больных АГ средние значения шкал VT и MH превысили аналогичные показатели в группе здоровых лиц.

В группе сравнения были также отмечены положительные сдвиги КЖ, выражающиеся лишь незначитель-

ным увеличением шкал SF-36, ответственных за «физический» и «психологический компонент здоровья».

Статистически значимых различий этих показателей у больных 2-ой группы после санаторно-курортного лечения обнаружено не было. Исключение составило только значение шкалы VP: отмечено его увеличение на 24,7% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, КЖ больных АГ имеет более низкий уровень, чем КЖ здоровых людей, что обусловлено негативным влиянием симптомов заболевания на разные стороны жизнедеятельности больных. Это подтверждается показателями таких шкал анкеты SF-36, как ролевое физическое и эмоциональное функционирование, социальное функционирование, телесная боль и общее состояние здоровья.

Пелоидотерапия способствует снижению АД и повышает уровень КЖ пациентов с АГ за счёт повышения их жизненной активности, психического здоровья, ролевого функционирования, обусловленного физическим и, особенно, эмоциональным состоянием. Это определяет целесообразность использования грязелечения в комплексной терапии больных АГ в условиях санатория.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г., Бараиш Л.И., Мелешко Т.И. Оценка эффективности лечения гипертонической болезни физическими факторами // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2004. – №3. – С.53-58.
2. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С.36-38.
3. Крупнов Ю.В. Рефлективные практики, инфраструктуры и государственность – основа реконструкции России // Рефлективные процессы и управление: Тезисы IV Международного симпозиума (7–9 октября 2003). – М.: Институт психологии РАН, 2003. – С.64-67.
4. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт РФ. – М., 2006. – 56 с.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.
6. Пономаренко Г.Н., Лещев А.Л., Морозов С.Л. и др. Качество жизни как предмет научных исследований в фи-

зиотерапии // Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2004. – № 4. – С.38-43.

7. Разрешение на использование и воспроизведение опросника SF-36: Medical Outcomes Trust. <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>

8. Чудинова О.А., Федоров А.А., Гринзайд Ю.М. и др. Алгоритм разработки новых медицинских технологий профилактики и лечения в восстановительной медицине (размышления, опыт, результаты) // Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2008. – № 4. – С.60-63.

9. Boer P., Roos G.C., Geyskes G.G. Measurement of cardiac output by impedance cardiography under various conditions // Amer. J. Physiol. – 1979. – Vol. 237. №4. – P.491-496.

10. He H., Sun Y., Zhou B. The relationship of variability of blood pressure with cardiac structure and functions in hypertension // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2001. – Vol. 22. №4. – P.296-299.

11. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.

**Информация об авторах:** Абрамович Станислав Григорьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: stan\_als@inbox.ru; prof.Abramovich@yandex.ru; Машанская Александра Валерьевна – ассистент, к.м.н., e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru; Денисенко Наталья Викторовна – врач, e-mail: denisenkonat@mail.ru; Зубрей Светлана Александровна – главный врач, e-mail: zubrei@grandbaikal.ru; Плужников Александр Владимирович – врач, e-mail: ordal@yandex.ru

© ДАЦ Л.С., МЕНЬШИКОВА Л.В., ДАЦ А.В., БАБАНСКАЯ Е.Б. – 2012  
УДК 616.72-008.61-053.6

#### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ У ПОДРОСТКОВ

Людмила Сергеевна Дац, Лариса Васильевна Меньшикова,  
Андрей Владимирович Дац, Евгения Борисовна Бабанская  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** Клинической базой исследования стали данные о 60 подростках с синдромом гипермобильности суставов. На основании дискриминантного анализа создана модель прогноза осложнений при синдроме гипермобильности суставов, основанная на оценке совокупности клинических признаков суставного синдрома, данных анамнеза и оценке интенсивности физической нагрузки. Данная модель дает возможность прогнозировать растяжения, вывихи суставов, что позволяет проводить активную профилактику раннего остеоартроза.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, прогнозирование, факторы риска, подростки.

#### PROGNOSTICATION OF COMPLICATION IN HYPERMOBILITY SYNDROME IN ADOLESCENTS

L.S. Dats, L.V. Menshikova, A.V. Dats, E.B. Babanskaya  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The clinical base of research was the data on 60 adolescents with hypermobility syndrome. On the base of discriminant analysis a model of the forecast of complications in hypermobility syndrome has been created, based on an evaluation of the combined clinical signs of articular syndrome, anamnesis and evaluation of the intensity of physical activity. The present model makes it possible to predict stretching, dislocations of joints that allows to conduct an active prevention of early osteoarthritis.

**Key words:** hypermobility syndrome, prognostication, risk factors, adolescents.

Осложнения при синдроме гипермобильности суставов в виде вывихов, подвывихов суставов и растяжений ухудшают качество жизни, приводят к нарушению работоспособности [1]. Гипермобильность суставов может привести к преждевременному возникновению раннего остеоартроза, являющегося одной из основных причин инвалидности в зрелом возрасте. Прогнозирование осложнений синдрома гипермобильности суставов позволит проводить профилактические мероприятия на ранних этапах. Поэтому представляла интерес оценка степени влияния факторов риска на развитие осложненного синдрома гипермобильности суставов.

Целью данного исследования явилась разработка способа прогнозирования осложнений при синдроме гипермобильности суставов у подростков.

### Материалы и методы

Работа основана на данных обследования 571 подростка в возрасте от 14 до 17 лет. Обследование включало заполнение анкеты, антропометрии и диагностики гипермобильности суставов по методу Бейтона и проводилось с добровольного информированного согласия подростков. Информированные согласия были рассмотрены на заседании Этического комитета ИГМАПО.

На каждого обследуемого заполнялась специально разработанная анкета, включающая вопросы, касающиеся семейного положения (возраст родителей на момент рождения ребенка, количество детей в семье, наличие переломов костей у родителей), образа жизни (употребление молочных продуктов, газированных напитков с пищей, занятия спортом, наличие вредных привычек: употребление алкоголя и курение), наличие переломов в анамнезе и сопутствующих заболеваний. Определялся рост, вес, индекс массы тела или индекс Кетле, который определяется как отношение массы тела в кг к росту в м в квадрате ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Оценивалось состояние костно-мышечной системы: наличие сколиоза, плоскостопия, боли при пальпации остистых отростков. Для выявления гипермобильности использовали метод Бейтона: по 9-балльной шкале оценивали способность обследуемого выполнить 5 движений (четыре парных и одно непарное): пассивное разгибание мизинца кисти более  $90^\circ$ , пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья, переразгибание в локтевом суставе более  $10^\circ$ , переразгибание в коленном суставе более  $10^\circ$ , передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах. При этом 1 балл присваивают за каждый участок гипермобильности. Баллы суммируют и получают общий показатель Beighton, при этом 4 и более баллов считали характерным для генерализованной гипермобильности [2].

Диагностику синдрома гипермобильности суставов проводили по Критериям Британского ревматологического общества, включающим Большие критерии: 1) показатель Beighton 4 из 9 баллов и более (в настоящий момент или в прошлом) и 2) артралгию длительностью более 3 месяцев с вовлечением 4 или более суставов, и Малые критерии, включающие 1) показатель Beighton 1, 2, 3 из 9; 2) артралгию 1-3 суставов или боль в спине или спондилез; 3) дислокацию более чем 1 сустава или 1 сустава более чем 1 раз; 4) 3 или более поражения мягких тканей (эпикондилит, тендосиновит, бурсит); 5) марфаноидный габитус (высокий, худой, размах рук больше чем рост, отношение верхнего сегмента к нижнему 0,89, арахнодактилия); 6) кожные симптомы (стрии, гиперрастяжимость, истонченная кожа, аномальное

образование рубцов); 7) глазные симптомы (нависшие веки, миопия, антимоноголоидный разрез глаз); 8) варикозные вены, грыжа, пролапс матки/ прямой кишки [3]. Синдром гипермобильности диагностировали при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев или 4 малых критериев. Было выявлено 60 подростков с СГМС.

Для создания модели прогноза осложнений при синдроме гипермобильности суставов у подростков использован линейный дискриминантный анализ программы «Statistica» 6.0.

### Результаты и их обсуждение

Для изучения влияния факторов риска на развитие осложнений синдрома гипермобильности суставов у подростков и лиц молодого возраста нами было обследовано 50 подростков с осложнениями СГМС (39 девушек и 11 юношей) и 53 подростка (40 девушек и 13 юношей) контрольной группы. Линейный дискриминантный анализ позволил автоматически включить в модель прогноза только статистически значимые факторы риска. Была создана модель прогноза (патент РФ на изобретение № 2354286 от 2009 г. «Способ прогнозирования осложнений при синдроме гипермобильности суставов у подростков»).

Для каждой группы подростков в отдельности определялась линейная дискриминантная функция (F), обобщающая все включенные в модель признаки и их коэффициенты:

$$F_i = a_0 + a_1 * x_1 + a_2 * x_2 + \dots + a_k * x_k,$$

где:  $F_i$  – линейная дискриминантная функция для группы подростков (с наличием и отсутствием осложнений);  $a_0$  – константа, с помощью дискриминантного анализа установлены значения константы для  $F_1$  и  $F_2$ , равные 2,96508 и 1,25866 соответственно;  $a_1, a_2, a_k$  – коэффициенты для признаков;  $x_1, x_2, x_k$  – значения признаков, которые перед проведением дискриминантного анализа стандартизировали.

В результате расчетов определялись две линейные дискриминантные функции –  $F_1$  (для группы подростков с осложнениями синдрома гипермобильности суставов) и  $F_2$  (для группы подростков без осложнений), позволяющие определить влияние нескольких независимых переменных (пол, симптомы подвижности суставов, интенсивность физической нагрузки, возраст матери на момент рождения обследуемого) на зависимую переменную (осложнение).

При сравнении полученных значений  $F_1$  и  $F_2$  подростка относили к той группе, где F больше.

Сопоставление коэффициентов линейной дискриминантной функции  $F_1$  и  $F_2$  позволяет осуществлять прогнозирование осложнения при синдроме гипермобильности суставов индивидуально у каждого подростка. Так, при значении  $F_1 > F_2$  высокая вероятность прогноза вывихов, подвывихов и растяжений суставов, а при значении  $F_1 < F_2$  риск возникновения осложнений низкий.

Для создания модели прогноза осложнений синдрома гипермобильности суставов у подростков выбрано 7 прогностически значимых факторов риска, которые представлены в таблице 1.

Таким образом, нами создана модель прогноза на обучающей выборке пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Оценка предлагаемого способа индивидуального прогнозирования проводилась на дополнительной, вновь набранной экзаменационной

Таблица 1

Значимые факторы риска осложнений синдрома гипермобильности суставов

Факторы риска	Градации независимых переменных	Коэффициенты для F <sub>1</sub>	Коэффициенты для F <sub>2</sub>
Пассивное разгибание мизинца левой кисти (x <sub>1</sub> )	0 – нет 1 – есть	1,99	- 1,24
Передний наклон туловища с касанием ладонями пола (x <sub>2</sub> )	0 – нет 1 – есть	- 1,31	0,81
Переразгибание в коленном суставе справа более 10° (x <sub>3</sub> )	0 – нет 1 – есть	- 1,02	0,63
Переразгибание в локтевом суставе справа более 10° (x <sub>4</sub> )	0 – нет 1 – есть	- 1,01	0,63
Интенсивность физической нагрузки (x <sub>5</sub> )	1 – менее 1 ч/нед 2 – 1 ч/нед 3 – менее 2 ч/нед 4 – 2-3 ч/нед 5 – более 3 ч/нед	1,19	- 0,74
Пол (x <sub>6</sub> )	Мужской – 1 Женский – 2	1,01	- 0,63
Возраст матери (x <sub>7</sub> )	1 – до 33 лет 2 – от 33 до 50 лет 3 – старше 50 лет	- 0,65	0,35

выборке с синдромом гипермобильности суставов ме-

тность физической нагрузки).

тодом создания таблиц прогноза и определения чувствительности и специфичности. Получены высокие показатели, так чувствительность (доля пациентов с осложнением, которые точно идентифицированы тестом) составила 0,92 (92%), а специфичность (доля пациентов без осложнения, которые точно идентифицированы тестом) равнялась 0,93 (93%). Наблюдение за подростками осуществлялось в течение трех лет.

Применение созданной модели в практическом здравоохранении позволяет индивидуально прогнозировать возникновение осложнений синдрома гипермобильности суставов и дает возможность проводить профилактику осложнений, включающую коррекцию управляемого фактора риска (интенсивность физической нагрузки).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маслова Е.С., Злобина Т.И., Калягин А.Н., Зырянова Л.А. Синдром гипермобильности суставов (вопросы диагностики и клиники) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – Т. 28. №4. – С.13-19.

2. Beighton P., Solomon L., Soscolne C.L. Articular mobility in an African population // Ann. Rheum. Dis. – 1973. – Vol. 32. – P.413-418.

3. Everman D.V., Robin N.H. Hypermobility syndrome // Pediatrics in Review. – 1998. – Vol. 19. №4. – P.111-117.

**Информация об авторах:** Дац Людмила Сергеевна – ассистент, к.м.н.; адрес: 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра семейной медицины, e-mail - fam-med-igiu@rambler.ru; Меньшикова Лариса Васильевна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Дац Андрей Владимирович – доцент кафедры, к.м.н.; Бабанская Евгения Борисовна – ассистент, к.м.н.

© ЮРЬЕВА Т.Н., ЩУКО А.Г. – 2012  
УДК 617.721-073.43/7-039.11

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ИРИДОЦИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ С ПОЗИЦИЙ  
СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИТатьяна Николаевна Юрьева<sup>1,2,3</sup>, Андрей Геннадьевич Щуко<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, директор – д.м.н., проф. А.Г. Щуко;

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

В.В. Шпрах, кафедра глазных болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Г. Щуко; <sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра глазных болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Г. Щуко)

**Резюме.** Выявлены особенности строения иридоцилиарной системы у здоровых людей с помощью современных методов визуализации переднего отрезка глаза, что необходимо в дальнейшем для ранней диагностики патологических процессов, в частности, ранних стадий глаукомы.

**Ключевые слова:** радужка, иридоцилиарная система.

PECULIARITIES OF IRIDOCILIARY SYSTEM STRUCTURE FROM THE VIEWPOINT  
OF MODERN METHODS OF VISUALIZATIONT.N. Iureva<sup>1,2,3</sup>, A.G. Shchuko<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Using of modern methods of anterior segment examination with optical coherence tomography, ultrasound biomicroscopy, fluorescent angiography allows revealing specific changes of iridociliary system in healthy eyes. It is necessary for early diagnostics of pathologic processes in future.

**Key words:** iris, iridociliary system.

Радужная оболочка и цилиарное тело представляют собой единый морфологический комплекс, играющий ведущую роль в процессе аккомодации и гидродинамики глаза. Так, положение радужки, уровень её крепления относительно отростков цилиарного тела в большинстве случаев определяет форму угла передней камеры, а при патологических состояниях – уровень ретенции,

а значит механизмы и закономерности формирования и течения глаукомного процесса [1,2,3,5,7,10]. Вместе с тем, для исследования патологических процессов необходимо проведение сравнительного анализа с нормальной организацией изучаемых структур.

Поэтому, целью нашей работы было выявление особенностей строения иридоцилиарной системы у здоровых людей.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено всестороннее исследование переднего отдела глаза 40 здоровых людей в возрасте 24-40 лет ( $28 \pm 4,2$  года) с применением следующих методов диагностики: фоторегистрация переднего отрезка глаза, биометрия и биомикроскопия переднего отдела глаза, ультразвуковая биомикроскопия (УБМ), оптическая когерентная томография (ОСТ) и флюоресцентная ангиография (ФАГ) радужки.

Включение в группу исследуемых происходило при наличии следующих критериев: острота зрения с коррекцией 0,9-1,0, рефракция от +3,0 до -3,0 дптр, (сферический эквивалент составил -0,26 дптр), ВГД <21 мм рт. ст., отсутствие местной и общей патологии, влияющей на строение радужной оболочки и показатели гидродинамики, экскавация зрительного нерва, не превышающая 0,3 диаметра диска (ДД), разница экскавации на обоих глазах не более 0,2 ДД зрительного нерва.

Стандартный осмотр и биомикроскопия с фоторегистрацией позволили разделить всех исследуемых по

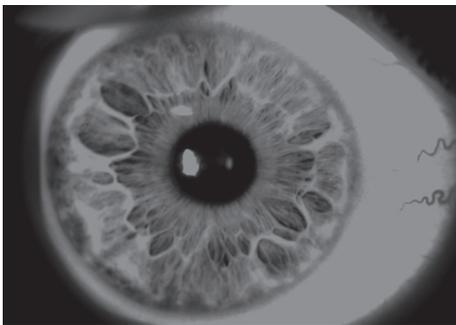


Рис. 1. Радиально-лакунарный тип.

типу строения мезодермального слоя радужки на 3 группы. В 5% (6 глаз) случаев был определен радиально-лакунарный (рис. 1) тип строения. Радужка имела истонченную строму с рассеянными

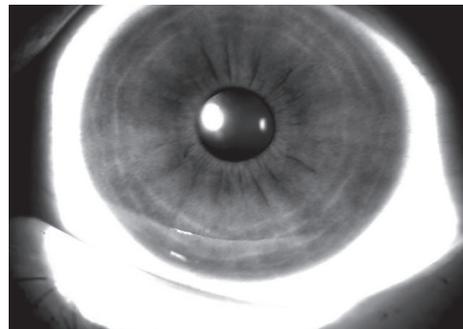


Рис. 2. Радиально-гомогенный тип.

впадинами – лакунами. В зрачковом поясе определялись радиально расположенные трабекулы, а в цилиарной зоне – лакуны, крипты.

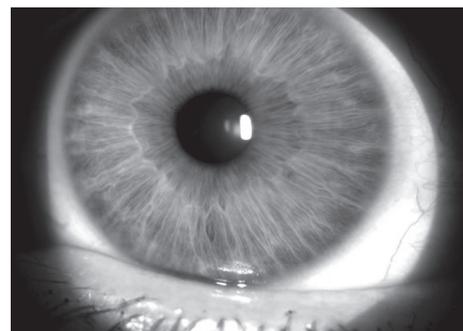


Рис. 3. Радиальный тип.

В 12,5% (16 глаз) случаев исследуемые имели радиально-гомогенный (рис. 2) тип строения радужной оболочки, который сочетается радиальный рисунок стромы с плотным, гомогенно окрашенным цилиарным кругом. Такие радужки наблюдались у людей азиатских национальностей, в нашем исследовании – у бурят и монголов, и имели темно-коричневый цвет.

В остальных 82,5% (58 глаз) случаев (рис. 3) строма радужки имела вид раскрытого веера, составленного из тонких, четко подогнанных волокон –

трабекул. Цвет мезодермального листка варьировал от светло-голубого до коричневого, но голубой, серый и зеленый встречался в 4 раза чаще, чем карий.

Для углубленного изучения структурных взаимоотношений и особенностей строения анатомических образований переднего сегмента глаза была применена УБМ, которая является методом прижизненного исследования структур переднего сегмента глаза [6,8,15]. УБМ основана на свойстве высокочастотных ультразвуковых колебаний прямолинейно распространяться в биологических средах и тканях независимо от их светопрозрачности с определенной и характерной для данной среды скоростью, а также отражаться от границ, соприкасающихся с различными акустическими параметрами. При этом величина отражения ультразвука пропорциональна отношению акустических сопротивлений (импедансы) граничащих сред.

В ходе исследования акустическую плотность исследуемых структур определяли относительно акустической плотности склеры, условно принимаемой за 100%, так как она обладает максимальной рефлексивностью среди всех анатомических образований глазного яблока. УБМ применялась с целью изучения специфики анатомии и пространственного соотношения структур иридоцилиарной зоны. По предложенным схемам исследовались значения линейных и угловых параметров (табл. 1), что позволило выявить критические взаимоотношения в структурах переднего отрезка глаза, влияющие на формирование различных форм ретенции.

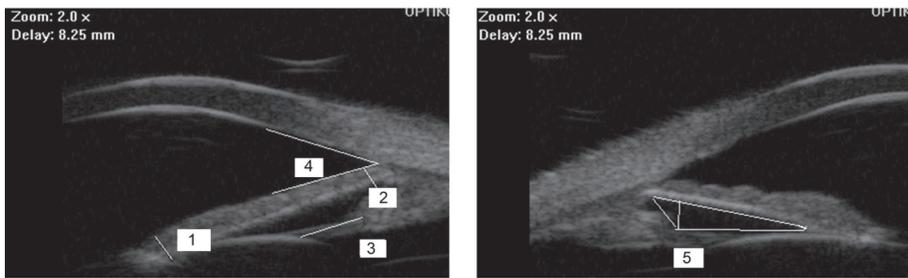
Таблица 1  
Линейные и угловые параметры структур переднего отрезка глаза

ПАРАМЕТРЫ	СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ (M±m) (min-max)
Длина оптической оси глаза, мм	23,74±0,12 (22,5-26,02)
Глубина передней камеры, мм	3,49±0,05 (2,68-3,94)
Толщина хрусталика, мм	3,49±0,09 (3,22-4,40)
Коэффициент Lowe	0,224
Глубина задней камеры, мм	0,69±0,06 (0,56-0,90)
Площадь задней камеры, мм <sup>2</sup>	1,17±0,08 (0,62-1,24)
Средняя дистанция «цилиарные отростки – экватор хрусталика», мм	0,83±0,03
12 часов	0,86±0,03 (0,45-1,29)
6 часов	0,81±0,04 (0,56-1,32)
Средняя величина УПК, градусы Ем	34,69±2,87
Средняя величина УПК, градусы Нм	23,8±1,43
Средняя величина УПК, градусы М	42,54±6,40
Средняя величина УПК, градусы	40,71±1,74
12 часов	39,1±1,59 (23,8-57,5)
6 часов	42,33±1,94 (24,1-62,33)
Толщина радужки, УБМ, мкм	0,39±0,06 (0,28-0,61)
Зрачковая зона	0,43±0,05 (0,38-0,61)
Цилиарная зона	0,35±0,11 (0,28-0,52)

Так, толщина радужки в зрачковой зоне (рис. 4а) измерялась по перпендикуляру, проведенному к передней поверхности радужки на расстоянии 1 мм от края зрачка при искусственно созданном миозе, инстилляцией раствора пилокарпина 1%. Толщина радужки измерялась от ее передней до задней поверхности и в среднем составила  $0,43 \pm 0,05$  мм (от 0,40 до 0,48). Измерение толщины радужки у корня (рис. 4б) проводилось так же, от ее передней до задней поверхности по перпендикуляру, идущему в 500 мкм от склеральной шпоры, и у здоровых молодых людей составила в среднем  $0,35 \pm 0,04$  мм в диапазоне колебаний от 0,33 до 0,37 без значимых различий в 2-х исследуемых меридианах.

Дистанция «цилиарные отростки – экватор хрусталика» измерялась по ближайшему расстоянию между вершиной цилиарных отростков и экватором хрусталика (рис. 4в). Максимальная дистанция была выявлена в зоне 6 часов, что соответствовало максимальной величине УПК в этом меридиане.

Положение радужки определялось в зависимости от места крепления к цилиарному телу (переднее, среднее или заднее).



Обозначения: 1 – схема измерения толщины радужки в зрачковой зоне; 2 – схема измерения толщины радужки в цилиарной зоне; 3 – схема измерения расстояния «цилирные отростки – экватор хрусталика»; 4 – схема измерения угла передней камеры; 5 – схема измерения глубины и площади задней камеры глаза.

Рис. 4. УБМ-изображение переднего отрезка глаза.

Угол передней камеры измерялся в градусах. Угол составляли касательные, проведенные к трабекуле и эндотелию роговицы с одной стороны и к передней поверхности радужки и точке её максимального выстояния (западения) с другой стороны (рис. 4г). Угол передней камеры во всех случаях, как было сказано выше, имел наибольшее значение в меридиане 6 часов, колебания размеров были значительными и зависели от степени рефракции. При гиперметропии в 3 дптр средняя величина УПК составила  $23,8 \pm 1,43^\circ$ , при миопии в 3 дптр –  $42,54 \pm 6,40^\circ$ , при эмметропии –  $34,69 \pm 2,87^\circ$ .

Разница в размерах угла передней камеры в верхнем и нижнем сегментах составила  $3,23 \pm 0,66^\circ$ . В целом, ширина угла передней камеры у здоровых людей в возрасте 20-40 лет составила  $40,71 \pm 1,74^\circ$ .

Глубина задней камеры соответствовала длине перпендикуляра, проведенного от задней поверхности радужки к наиболее удаленным от нее зонулярным связкам (рис. 4д). Для измерения площади задней камеры её границы рассматривались как стороны треугольника, поэтому её площадь высчитывалась по формуле Герона:  $S = \sqrt{p(a)(p-b)(p-c)}$ , где  $a, b, c$  – длина трех сторон треугольника,  $p = (a+b+c)/2$ . Площадь задней камеры коррелировала с глубиной передней камеры и зависела от профиля радужки. Выпуклый профиль обуславливал большую площадь задней камеры, прогиб радужки кзади приводил к уменьшению глубины и площади задней камеры. Итак, у здоровых людей площадь задней камеры в верхнем сегменте составила  $1,18 \pm 0,08 \text{ мм}^2$ , в нижнем сегменте –  $1,16 \pm 0,06 \text{ мм}^2$ , в целом –  $1,17 \pm 0,08 \text{ мм}^2$ .

Для исследования анатомо-топографических взаимоотношений структур переднего отрезка глаза с помощью ультразвуковой биометрии (A-B-Scan фирмы «Mentor», США) проведено измерение длины оптической оси, глубины передней камеры и толщины хрусталика, что позволило рассчитать степень смещения центра хрусталика и иридохрусталиковой диафрагмы кпереди по коэффициенту Lowe, вычисляемому отношением суммы глубины передней камеры и половины толщины хрусталика к длине оптической оси глаза [12,13,14]. У здоровых людей коэффициент составил в среднем 0,224.

Исследования проводились в меридианах 12 и 6 часов.

Кроме математических параметров, учитывались качественные характеристики, такие как растяжение волокон цинновой связки и их разрыв, патологический иридозонулярный контакт, положение радужки в зависимости от места крепления к цилиарному телу (переднее или заднее), наличие дополнительных образований – синехии, эмбриотоксон и т.д.

Проведенные исследования позволили получить следующие результаты. У лиц молодого возраста в 81% случаев наблюдается проминирующая форма радужки, у 10% – плоская, у 9% – вогнутая (рис. 5).

Во всех случаях существует небольшое расстояние (от 0,3 до 0,5 мм) между задним пигментным слоем и передними участками зонулярных связок. По направлению к зрачку расстояние между радужкой и передней поверхностью хрусталика уменьшается, своей зрачковой зоной она прилежит к хрусталику, опирается на него и свободно скользит по

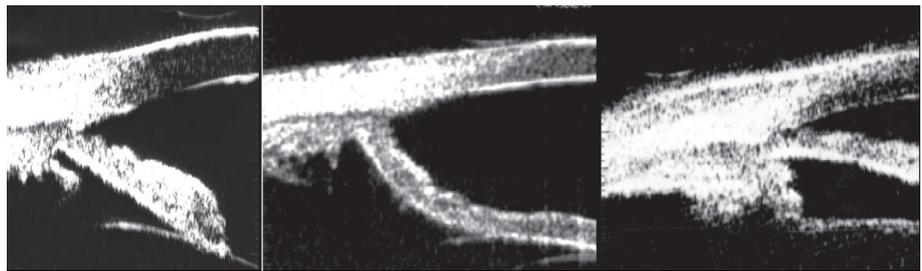


Рис. 5. УБМ картина основных форм радужки: плоская; вогнутая; проминирующая.

его поверхности при движениях зрачка. Наиболее тонкий участок соответствует корню радужки, и именно в этих отделах наблюдаются её проминенция или провисание.

На следующем этапе было проведено исследование структур переднего отрезка глаза с помощью оптической когерентной томографии (ОСТ), которая не только позволила визуализировать ранее недоступные для прижизненного изучения ткани, но и получить их морфологическую характеристику [11]. Оптическая когерентная томография радужки [16] проводилась с использованием интерферометра и когерентного 820 нм инфракрасного света, позволяющего получить снимки в поперечном разрезе на основании отражательной способности различных слоев радужной оболочки. В процессе сканирования производится 520 когерентных срезов по вертикали и 312 по горизонтали, которые оформляются в трехмерное изображение исследуемой ткани с детальным отображением морфологических деталей.

Исследуемые параметры включали в себя толщину стромального листка, толщину пигментного эпителия, качественную оценку радужной оболочки, размеры и глубину дефектов при их наличии, патологические находки (кисты, новообразования, синехии и др.). Дополнительные морфологические детали, видимые на ОСТ, включали крипты, сфинктер радужки и зрачковый гребень, который формируется пигментным эпителием радужки, заворачиваясь вперед на краю зрачка.

Методика проведения и исследуемые параметры зависели от технических возможностей прибора. Так, при использовании ОСТ-2000, Zeiss радужка оценивалась методом циркулярного сканирования по окружности необходимого диаметра; на приборе ОСТ Optovue, RTv-100 проводилось линейное (радиальное) сканирование с проекцией среза на различные участки роговицы и радужной оболочки, с дальнейшей возможностью количественной оценки слоев радужки и полным топографическим изображением роговицы. Оптический когерентный томограф Visante Zeiss позволил, кроме вышеперечисленных параметров, исследовать и определять состояние и величину угла передней камеры и частично цилиарного тела.

ОСТ параметры структур переднего отрезка глаза

ПАРАМЕТРЫ	Темные радужки	Светлые радужки
Толщина роговицы, мкм	552,16±7,91*	527,3±5,65
Толщина радужки, мкм	515,5±7,72*	404,5±8,70
Толщина стромы радужки, мкм	438,3±6,40*	354,5±7,37
Толщина пигментного листка, мкм	80,1±7,20*	59,6±6,44
Величина угла передней камеры, °	35,91±2,45*	38,26±3,29
12 часов	34,1±1,82	31,3±1,84
6 часов	32,62±1,53*	39,1±2,12

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

Исследуемые параметры, кроме того, включали в себя качественную оценку радужной оболочки, размеры и глубину дефектов при их наличии, патологические находки (кисты, новообразования, синехии и др.).

Проведение ОСТ радужной оболочки позволило выявить значимые качественные различия и количественные показатели при визуализации разных типов радужной оболочки (табл. 2).

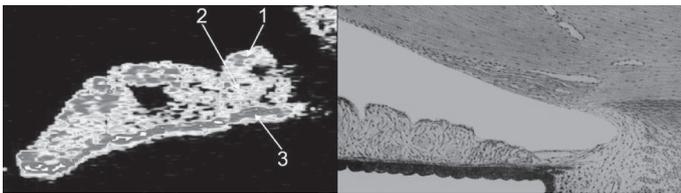


Рис. 6. Томограмма и гистологический срез голубой радужки здорового человека (ОСТ-2000, Zeiss) 1 – передний пограничный слой, 2 – строма, 3 – пигментный эпителий.

Так, при ОСТ-исследовании слабопигментированных серых и голубых радужек здоровых молодых людей четко визуализируются строма и пигментный эпителий, передний пограничный слой практически не определяется (рис. 6).

Толщина радужки, исследуемая на расстоянии 750 мкм от зрачкового края, составила  $404,5 \pm 18,7$  мкм. Интересным является тот факт, что на глазах со слабой стромой радужной оболочки имеется значимая разница в величине угла передней камеры. В верхнем сегменте УПК в среднем составил  $31,3 \pm 4,8^\circ$ , в нижнем –  $39,1 \pm 3,12^\circ$ , что говорит о возможном прогибе радужки у корня в исследуемых глазах.

В глазах с темными радужками самые большие отраженные сигналы идут от переднего пограничного слоя. Это объясняется большим количеством рассеянного пигмента в переднем ограничивающем слое и строме более темных радужек, что не позволяет визуализировать глубже лежащие слои (рис. 7).

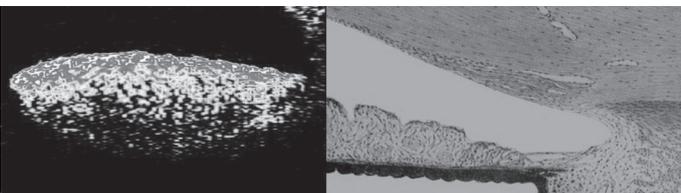


Рис. 7. Томограмма и гистологический срез коричневой радужки здорового человека (ОСТ-2000, Zeiss). Четко визуализируется только передний пограничный слой.

В то же время исследование темной радужки, имеющей губчатую структуру стромы, на приборе ОСТ Visante, Zeiss с высокой разрешающей способностью позволяет четко определить все слои радужной оболочки, вплоть до пигментного эпителия (рис. 8).

При этом передний пограничный слой выглядит как четкая контрастная полоса красного цвета на передней поверхности радужки. В виде полосы красного цвета определяется и пигментный листок, соответствующий задней поверхности радужной оболочки, между ними диагностируется строма.

Толщина темных радужек, исследуемая на расстоя-

Таблица 2

нии 750 мкм от зрачкового края, была в среднем на 25 мкм больше, чем толщина светлых радужек, что определяется большей толщиной стромы и наличием дополнительного переднего пограничного слоя. Величина угла передней камеры в верхнем сегменте УПК в среднем составила  $34,1 \pm 5,8^\circ$ , в нижнем –  $32,62 \pm 4,53^\circ$ , то есть разница между этими показателями была недостоверной. Возможно, это объясняется наличием плотной стромы радужной оболочки, не склонной к изменению формы в здоровых глазах.

Несмотря на то, что угол передней камеры в здоровых глазах находился в широком диапазоне от  $23,8^\circ$  до  $63,4^\circ$ , во всех случаях по данным УБМ и ОСТ

диагностировано заднее физиологичное крепление радужки к цилиарному телу, позади трабекулы, что обеспечивало нормальный отток внутриглазной жидкости.

На современном этапе при проведении дифференциальной диагностики дистрофических и воспалительных заболеваний сосудистого тракта используется флюоресцентная иридоангиография (ФИАГ), которая является методом диагностики ангиоархитектоники сосудов радужной оболочки. Основными критериями, учитываемыми при проведении ФИАГ, являются: состояние ангиоархитектоники, проницаемость сосудов, временные показатели. При дистрофических процессах могут быть выявлены зоны ишемии с выходом флуоресцеина в позднюю фазу, микроаневризмы, аваскулярные поля или «сливные поля» гиперфлуоресценции, а при воспалительных процессах чаще всего происходит формирование неоваскуляризации стромы, появление воспалительных узелков и патологического перегиба сосудов [4,9].

В ходе работы ФИАГ проводилась по общепринятой методике пациентам разного возраста от 25 до 45 лет с использованием фундус-камеры фирмы «Zeiss», работающей с частотой съемки 1 кадр в 0,6 сек и с введением внутривенно 5,0 мл 10% раствора флуоресцеина. Во всех случаях исследования здоровых людей было выявлено, что сосуды радужки непроницаемы для флуоресцеина у здоровых людей в возрасте до 45 лет (рис. 9).

Таким образом, изучение особенностей строения иридоцилиарной системы у здоровых людей в период относительной стабилизации организма (от 24 до 40 лет) позволило выявить отсутствие дистрофических изменений радужки и цилиарного тела, а также благопри-

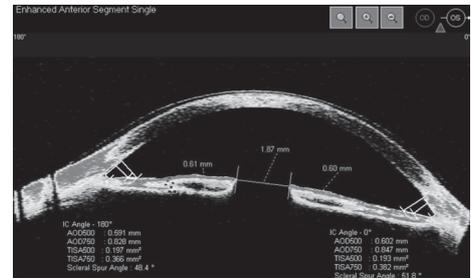


Рис. 8. Томограмма темной радужки здорового человека (ОСТ, Visante, Zeiss).

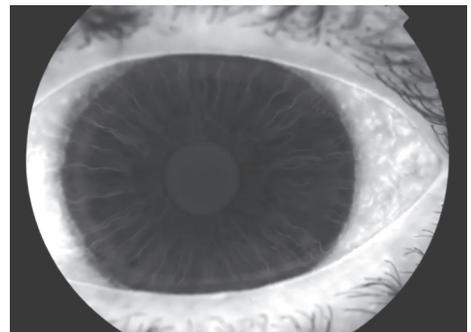


Рис. 9. ФИАГ здорового человека. Визуализируются радиальные сосуды, отсутствуют зоны просачивания.

ятные структурные взаимоотношения в переднем отрезке глаза, способствующие осуществлению основных функций ириодилиарной системы. Следует отметить, что ранняя диагностика дистрофических и воспалительных процессов, врожденных синдромов и различ-

ных форм глаукомы может базироваться на выявлении ранних и своеобразных изменений радужной оболочки, возникающих на уже имеющемся патологическом фоне или предопределяющих развитие патологического процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Н. Цикло-хрусталиковый блок при глаукоме // Вестн. офтальмол. – 1972. – №3. – С.32-35.
2. Витт В.В. Строение зрительной системы человека. – Одесса: Астропринт, 2003. – 655 с.
3. Гусейнова С.Г. Биомикроскопия радужной оболочки при глаукоме и катаракте: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – Баку: Бакинский ГМИ, 1966. – 14 с.
4. Кишкина В.Я., Ягочкина О.М. Флюоресцентная ангиография переднего отрезка глаза при открытоугольной глаукоме // Актуальные вопросы микроциркуляции и клинического использования лазеров в офтальмологии: Тез. докл. науч.-практич. конф. – Уфа, 1981. – С.50-51.
5. Коростелева Н.Ф., Турькина И.Л., Александрова О.Г. Анализ оптико-анатомических параметров глаза у пациентов различных стран // Офтальмохирургия. – 1992. – №3. – С.20-23.
6. Мачехин В.А. Ультразвуковая биометрия глаз больных глаукомой // Вестн. офтальмол. – 1972. – №3. – С.35-39.
7. Сутягина О.В. К ультраструктуре радужной оболочки при инволюции // Старение и глаз. – М.: МНИИ гл. бол. им. Гельмгольца, 1976. – С.187-218.
8. Тахчиди Х.П., Ходжаев Н.С., Узунян Д.Г. и др. Ультразвуковая биомикроскопическая оценка динамики состояния хирургически сформированных путей оттока после непроникающей глубокой склерэктомии при нормализованном внутриглазном давлении // Глаукома. – 2006. – №1. – С.25-32.
9. Тахчиди Х.П., Кишкина В.Я., Семенов А.Д., Кишкин Ю.И. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии. – М.: Медицина, 2007. – 312 с.
10. Шульпина Н.Б. Биомикроскопия глаза. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.
11. Шуко А.Г., Алпатов С.А., Малышев В.В. Оптическая когерентная томография глаза // Офтальмология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.141-146.
12. Lowe R.F. Causes of shallow anterior chamber in primary angle-closure glaucoma: ultrasonic of normal and angle-closure glaucoma eyes // Am. J. Ophthalmol. – 1969. – Vol. 67. – P.87.
13. Lowe R.F. Greeping angle-closure in Asian eyes // Ocular Surg. News. – 1990. – Vol. 1. №7. – P.1-15.
14. Lowe R.F., Clarc B.A. Radius of curvature of anterior lens surface: correlations in normal eyes involved with primary angle-closure glaucoma // Br. J. Ophthalmol. – 1973. – Vol. 57. – P.471.
15. Pavlin C.J., Harasiewicz K. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes // Amer. J. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 113. – P.381-389.
16. Radhakrishnan S., Rollins A., Roth J., et al. Real-Time Optical Coherence Tomography of the Anterior Segment at 1310 nm // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – P.1179-1185.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, тел. (3952) 56-41-82, e-mail: angrish@yandex.ru, Юрьева Татьяна Николаевна – доцент, к.м.н., врач-офтальмолог; Шуко Андрей Геннадьевич – зав. кафедрой, д.м.н., профессор, врач-офтальмолог.

© ВАРТАНОВ Т.О., КИЦУЛ И.С., АРУТЮНОВ С.Д. – 2012  
УДК 616.314-76

#### ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ЦЕЛЬНОКЕРАМИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ В ПРАКТИКЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Тимур Олегович Вартанов<sup>1</sup>, Игорь Сергеевич Кицул<sup>2</sup>, Сергей Дарчоевич Арутюнов<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет, ректор – д.м.н., проф. О.О. Янушевич, кафедра стоматологии общей практики и подготовки зубных техников, зав. – д.м.н., проф. С.Д. Арутюнов;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Д.В. Пивень)

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения организационных и экономических особенностей внедрения технологий цельнокерамических конструкций в деятельность стоматологических организаций Российской Федерации.

**Ключевые слова:** винир, коронка, вкладка, цельнокерамическая конструкция, стоматологическая организация

#### ORGANIZATIONAL AND ECONOMIC ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION AND DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF CERAMIC STRUCTURES IN THE PRACTICE OF PROSTHETIC DENTISTRY

T.O. Vartanov<sup>1</sup>, I.S. Kitsul<sup>2</sup>, S.D. Arutyunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medico-Stomatologic University, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The paper presents the results of the study of organizational and economic features of the introduction of ceramic technology in the activities of dental organizations in the Russian Federation.

**Key words:** veneers, crowns, inlays, all-ceramic construction, Dental Organization.

В последние годы в практику деятельности стоматологических организаций, оказывающих ортопедические стоматологические услуги, активно внедряются цельнокерамические конструкции [1]. Благодаря повышенному спросу пациентов на высокие эстетические характеристики окончательной работы, большинство российских стоматологических организаций стремятся использовать эти технологии. При этом достижение высококачественного результата лечения зависит от наличия многих факторов: квалификации и опыта врача-

стоматолога и зубного техника, современного оборудования клиники, отвечающего всем требованиям при работе с данной технологией, наличие специализированной лаборатории и т.д. [2,3].

Учитывая незначительный по срокам период, когда данные технологии стали применяться в практике отечественной стоматологии, неизбежно возникает ряд проблем, прежде всего организационно-экономического характера. Они определяются отсутствием системности в данном вопросе, так как внедрение новых медицин-

ских технологий зависит не только от квалификации врачей и наличия соответствующего оборудования, но и от многих других факторов. В конечном итоге производители стоматологических услуг при изготовлении цельнокерамических конструкций должны гарантировать их качество пациенту. Последнее, как известно, является результатом работы системы в целом. С этих позиций представляет большой научный и практический интерес вопрос сложившихся особенностей внедрения и развития технологий цельнокерамических конструкций в системе оказания ортопедической стоматологической помощи населению на современном этапе. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования, которое выполнено на территории Российской Федерации.

В основу данного анализа положен метод интервьюирования, в ходе которого были опрошены руководители 86 стоматологических клиник в 23 субъектах РФ. Для определения организационно-экономического характера развития технологии цельнокерамических конструкций был разработан план-интервью, представляющий собой восемь основных вопросов. В исследование были включены только те стоматологические организации, которые оказывают услуги по протезированию цельнокерамическими конструкциями. В ходе интервью выяснялись следующие основные аспекты: «возраст» клиники; с какого года внедрены в практику и используются безметалловые ортопедические конструкции при лечении пациентов; стоимость одной безметалловой коронки (винира, вкладки); количество врачей, владеющих технологиями протезирования с использованием цельнокерамических конструкций; материалы, используемые при протезировании безметалловыми ортопедическими конструкциями; место осуществления лабораторного этапа; использование в работе коффердама.

Представим результаты проведенного исследования. Результаты опроса показали, что в среднем стоматологические организации, принимающие участие в исследовании, имеют опыт по работе с данной технологией около 5 лет. Как правило, в клиниках этим занимаются 2-3 врача, имеющие квалификацию врач-стоматолога-ортопеда. При этом полный спектр возможностей этой технологии был представлен в 56,9% случаев. Среди керамических материалов во всех организациях используется диоксид циркония, реже полевошпатная керамика. Возможность лечения путем замещения дефекта цельнокерамическими вкладками встречалась в 41,2% организациях. В подавляющем большинстве случаев (86,7%) было отмечено отсутствие собственной лаборатории. Лабораторный этап чаще осуществляется децентрализованно, на базе других организаций. Незначительное число организаций осуществляют на своей базе этап сканирования оттисков с последующей их передачей на этап фрезерования каркасов протезов в лаборатории других организаций. Такая форма работы является до-

статочно традиционной и для других стран, так как лабораторный этап требует значительных ресурсных вложений в обеспечении материально-технической базы и многих стоматологических организаций его содержание не является рентабельным.

Было установлено, что стоимость одной цельнокерамической коронки, изготовленной из оксида циркония, варьирует от 12 до 45 тысяч рублей, при среднероссийском значении 16,5 тыс. рублей. Цены варьируют в зависимости от расположения и статуса стоматологических организаций. Ценовая политика в данном случае зависит от маркетинговой стратегии организации, ее месторасположения, спроса и предпочтений пациентов, рыночной привлекательности стоматологической организации.

Представленный фрагмент исследования позволяет сделать несколько важных выводов:

- в среднем технология восстановления разрушенных зубов и дефектов зубных рядов цельнокерамическими конструкциями представлена на рынке оказания стоматологических услуг сроком около пяти лет. Срок 5 и более лет регистрируется преимущественно в стоматологических организациях крупнейших городов европейской части страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург). При этом подавляющее большинство стоматологических организаций в субъектах Российской Федерации имеет опыт работы с данной технологией не более 2-3, что подтверждает только формирующийся этап ее становления в практике ортопедической стоматологии;

- лабораторный этап изготовления каркасов цельнокерамических конструкций осуществляется преимущественно децентрализованно, когда задействуются лаборатории сторонних стоматологических организаций, в ряде случаев и зарубежных;

- выявлен незначительный удельный вес врачей, владеющих данной технологией (25-30% от числа всех врачей-стоматологов-ортопедов, работающих в организации). Требуется своего изучения вопрос уровня подготовленности данных специалистов, который, безусловно, влияет на качество выполняемых работ;

- в центральных городах России ценовая политика носит разноплановый характер и определяется исключительно факторами конъюнктуры рынка. Вместе с тем, формируется устойчивый ценовой сегмент по большинству территорий страны на услуги протезирования цельнокерамическими конструкциями;

- требуется система нормативно-технического регулирования оказания данного вида стоматологических услуг (стандарты, протоколы, правила, клинические рекомендации), учитывающая этапы препарирования зубов, изготовления конструкций и их фиксации. Наличие таких документов, изданных на федеральном уровне, придаст единообразие в оказании услуг по протезированию цельнокерамическими конструкциями, будет способствовать повышению качества их оказания и снижения рисков для пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hammerle C. Dental Ceramics // Quintessence Publishing Co Ltd. – 2010. – P.6-23.
2. Massironi D. Precision in dental esthetics // Quintessenza

Edizioni Srl. – 2008. – P.342-374.

3. Tinscert J. Marginal fit of alumina-and zirconia-based fixed partial dentures produced by a Cad/Cam system // Oper dent. – 2001. – P.367-374.

**Информация об авторах:** Вартанов Тимур Олегович – аспирант, e-mail: vartanovt@mail.ru; Кицул Игорь Сергеевич – профессор кафедры, д.м.н., профессор, 664079, Иркутск, мкрн. Юбилейный, 100, e-mail: zdravirk@mail.ru, тел. (3952) 467099; Арутюнов Сергей Дарчоевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: arutyunov@mail.ru

## РЕАКЦИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЛИЦ

Ирина Андреевна Власова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской реабилитации, зав. – д.м.н., проф. Д.Д. Молоков; Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин)

**Резюме.** В настоящей работе представлены результаты изучения неспецифической адаптивной реактивности и функционального состояния организма пожилых лиц, занимающихся оздоровительными тренировками. Показано, что дозированные физические нагрузки способствуют формированию физиологических типов неспецифической адаптации, степень активации которой может отражать скорость старения и служить критерием эффективности двигательных программ в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, неспецифическая адаптация, физические тренировки, функциональное состояние, биологический возраст.

## REACTIONS OF NONSPECIFIC ADAPTATION AND THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE ORGANISM OF ELDERLY PERSONS

I.A. Vlasova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** In the present work the results of study of nonspecific adaptive reactivity and functional condition of an organism of the elderly persons who are engaged in improving trainings are presented. It has been shown that graduated physical exercises promote formation of physiological types of nonspecific adaptation and its degree of activation can reflect speed of aging and serve as criterion of efficiency of motion programs in advanced age.

**Key words:** elderly age, nonspecific adaptation, physical trainings, functional condition, biological age.

В пожилом возрасте морфофункциональные изменения сопровождаются снижением неспецифической резистентности организма, преобладанием признаков хронического стресса [3,4]. В то же время, адаптационные реакции формируются под влиянием различных раздражителей.

Цель исследования: изучение реакций неспецифической адаптации и функционального состояния пожилых лиц, занимающихся дозированными физическими тренировками.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов, средний возраст которых составил  $64,3 \pm 0,9$  лет. После общеклинического обследования проводилось нагрузочное тестирование с выполнением непрерывной ступенчато возрастающей нагрузки, начальная мощность которой составляла 25 Ватт, увеличиваясь в последующем на исходную величину. Время работы на каждой «ступени» 3 мин. Регистрировались пороговая мощность нагрузки ( $W_{п.}$ , Вт), пороговая частота сердечных сокращений (ЧСС<sub>п</sub>). Рассчитывался процент отношения  $W_{п}$  к должной максимальной и субмаксимальной мощности нагрузки, а также пороговой ЧСС к её должной максимальной и субмаксимальной величине; общее количество выполненной работы и её относительная величина ( $A/kg$ ,  $kgm/kg$ ), пульсовая стоимость пороговой мощности нагрузки (ЧСС<sub>п</sub>/ $W_{п}$ , уд./мин./Вт). Определялись величина индивидуального биологического возраста (ИБВ) и должного (ДБВ, популяционный стандарт), а также разница между ними ( $ИБВ - ДБВ = \Delta БВ$ , расчетных лет), характеризующая скорость старения организма [1].

Тип адаптационной реакции определялся по количеству лимфоцитов в лейкоцитарной формуле и степени её напряжённости, критериями которой служили лейкоцитоз, лейкопения, эозинопения или эозинофилия, моноцитоз, монопения, базофилия и др. [1,3,4]. Выделялись реакции спокойной и повышенной активации (СА и ПА), тренировки (Т), стресса (С) и переактивации (ПРА). Учитывалась напряжённость типов неспецифических реакций.

Оздоровительные занятия представляли собой дозированные физические тренировки (ДФТ) три раза в неделю по 45 мин. в течение 4 лет на базе ГУЗ «Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер». Тренировочные занятия проводились преимущественно в аэробном режиме энергообеспечения с учётом результатов нагрузочного тестирования. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. В работе соблюдались требования Хельсинской декларации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ библиотеки приложения MS Excel. Применялись общепринятые методы вариационной статистики, включая расчет средних значений, среднеквадратичного отклонения, ошибки средних абсолютных и относительных величин анализируемых параметров. Оценка значимости различий показателей проводилась с помощью вычисления t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p = 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Изучение 4-х летней динамики абсолютного количества лимфоцитов в процессе физических тренировок показало изменение типа неспецифической адаптационной реакции организма на мышечную деятельность. Так, в начале оздоровительной программы в среднем отмечалась реакция СА. На втором году занятий, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, процентное содержание лимфоцитов говорило о наличии реакции ПА, которая сохранялась на третьем году тренинга и была статистически значимой в четвёртом годовом тренировочном цикле. Эти результаты дополнялись показателями частоты различных типов неспецифических реакций. Так, наблюдалось отсутствие реакции стресса. Невелика была и доля тех, кто имел другую патологическую реакцию – переактивации. Её частота уменьшилась от 1 к 4-му году занятий, однако, эти изменения не носили статистически значимого характера ( $p > 0,1$ ). Одинаковой оставалась и распространённость спокойной активации ( $p > 0,1$ ). Вместе с тем, по мере увеличения стажа занятий оздоровительными тренировками

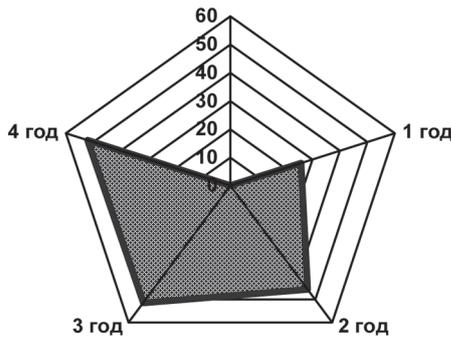


Рис. 1. Частота реакции повышенной активации в процессе 4-х летней программы дозированных физических тренировок (%).

постепенно уменьшалась частота реакции тренировки, достигая статистически значимых различий на четвертом году занятий ( $35,0 \pm 8,6\%$  относительно  $13,3 \pm 6,0\%$ ;  $p < 0,05$ ). Одновременно с этим увеличивалась частота регистрации реакции повышенной активации, которая достигала статистически значимых отличий ( $p < 0,05$ ) в третьем годовом тренировочном цикле относительно первого и соответствовала таковой на четвертом году занятий (рис. 1).

Если в начале исследования реакции тренировки, спокойной и повышенной активации имели одинаковую распространённость, то на 2-м году – появилось преобладание частоты реакции повышенной активации над тренировкой ( $p < 0,01$ ). На третьем году оздоровительных занятий данный вариант неспецифической адаптации статистически значимо превалировал над другими реакциями организма ( $p < 0,01$ ). Указанная закономерность сохранялась и на четвертом году программы дозированных физических тренировок.

Данный феномен сочетался с повышением в 30% случаях гармоничности или уменьшением признаков напряжённости (низких уровней реактивности) антистрессорных неспецифических адаптационных реакций. Это исчезновение лейкопении или лейкоцитоза, эозинопении или эозинофилии, моноцитоза и других изменений лейкоцитарной формулы.

Выявленным реакциям неспецифической адаптации соответствовали следующие особенности функционального состояния организма. В первую очередь следует отметить отсутствие статистически значимых отличий по всем исследуемым показателям между реакциями спокойной активации и тренировки ( $p > 0,1$ ). Вместе с тем, определялись особенности функционального состояния организма при указанных реакциях неспецифической адаптации относительно повышенной активации (рис. 2). Так, при ПА испытуемые достигали более высокую мощность пороговой нагрузки ( $p < 0,02$ ) и относительной работоспособности ( $p < 0,05$ ). Выполненная пороговая мощность практически соответствовала её должной возрастной максимальной величине нагрузки и существенно превышала субмаксимальные значения. В этой группе испытуемых соотношение пороговой мощности нагрузки к её максимальной и субмаксимальной долж-

ной величине было выше ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с реакциями спокойной активации и тренировки. Кроме того, у лиц с реакциями СА и Т определялись меньшие показатели физической работоспособности, сочетающиеся с меньшей экономичностью регуляторных механизмов, обеспечивающих выполнение мышечной деятельности. Так, пульсовая стоимость пороговой мощности нагрузки у пациентов с реакцией повышенной активации была существенно ниже, чем у испытуемых с реакциями спокойной активации и тренировки ( $p < 0,01$ ).

Заслуживают внимания результаты анализа показателей биологического возраста у пожилых пациентов с различными типами неспецифической реактивности. Так, при всех вариантах адаптационных реакций отсутствовали статистически значимые различия со стороны календарного возраста ( $p > 0,1$ ). Выглядело закономерным, что данный факт сочетался с одинаковыми величинами должного биологического возраста. В тоже время, наблюдалось снижение индивидуального биологического возраста. Причем, его значения не отличались у испытуемых с повышенной и спокойной активацией, но были меньше, чем у лиц с реакцией тренировки

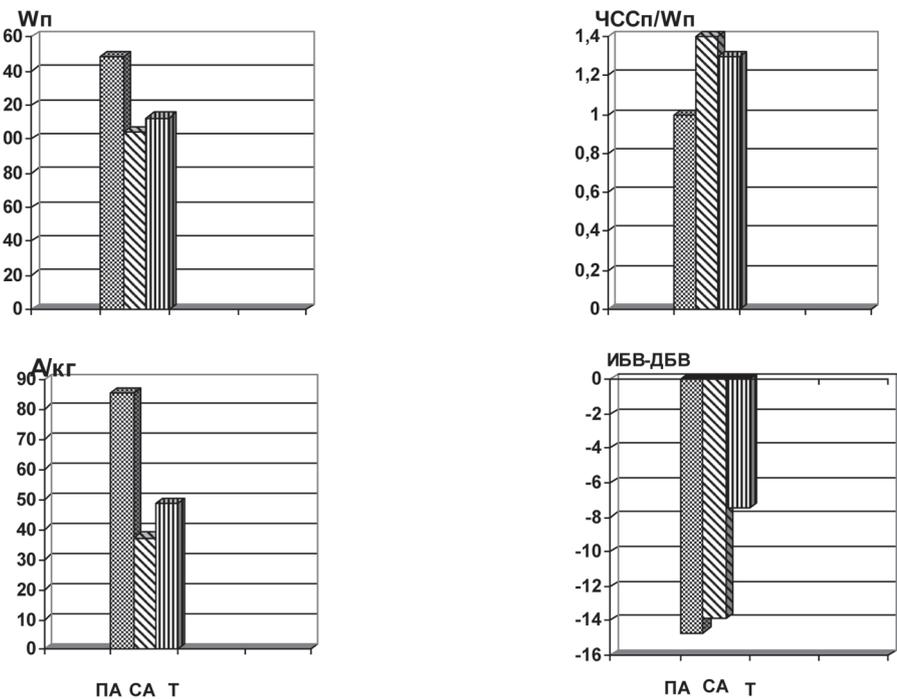


Рис. 2. Показатели функционального состояния при неспецифических адаптационных реакциях организма.

( $p < 0,05$ ). Наблюдалось замедление скорости старения и в большей степени у пациентов с реакциями повышенной и спокойной активации. Так, испытуемые с ПА и СА относились к первому рангу (резко замедленному типу) геронтогенеза, лица с реакцией тренировки – ко 2-му рангу (замедленному типу) старения.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у физически активных лиц пожилого возраста антистрессорные реакции неспецифической адаптации связаны не столько с «количеством» календарных лет, сколько с величиной биологического возраста и могут отражать скорость геронтогенеза.

Сопоставление данных настоящего исследования с литературными сообщениями [3] и их обсуждение позволяют говорить о том, что мышечная деятельность является фактором, воздействующим на однородность изменений в организме при старении и стрессе, вызывающих метаболическую иммунодепрессию, а также препятствующим формированию хронического стресса, характерного для старших возрастов. Аргументом в пользу этого служит отсутствие реакций стресса у пожилых испытуемых с активным двигательным ре-

жимом, увеличение частоты реакции повышенной активации без признаков напряжённости. Данный тип неспецифической адаптации характеризуется гармоничной деятельностью желез внутренней секреции, систем, ответственных за иммунную защиту, отсутствием явлений перераздражения или угнетения центральной нервной системы. При таком состоянии человек лучше справляется со стрессом, имеет устойчивое состояние здоровья [3]. В настоящей работе эта реакция неспецифической адаптации сопровождалась и с меньшей скоростью старения организма, что существенно дополняет выполненные ранее исследования. Кроме того, указанные факты наряду с показателями нагрузочного тестирования, демонстрирующими его наилучшие результаты у лиц с реакциями повышенной активации, свидетельствуют о соответствии ей более высокого уровня функциональных резервов организма, несмотря на то, что у взрослых гармоничные реакции тренировки и спокойной активации считаются нормой [4]. Причем,

в процессе дозированной мышечной деятельности частота первых уменьшалась, а вторых – оставалась постоянной. Возможно, полученные результаты могут служить основанием для рассматривания появления реакции повышенной активации у пожилых лиц в процессе тренировочных программ в качестве маркера особенностей функционального состояния организма.

Таким образом, оценка характера развивающихся в организме неспецифических адаптационных реакций даёт возможность дополнительного анализа его функциональных резервов и скорости геронтогенеза. Физические дозированные оздоровительные тренировки в пожилом возрасте являются фактором, стимулирующим неспецифическую адаптацию организма за счёт мощности стресс-лимитирующих систем. Степень активационных реакций неспецифической адаптации определяется не столько количеством прожитых лет, сколько скоростью старения организма и может служить индикатором эффективности тренировочных программ в пожилом возрасте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г.* Основы физиотерапии в гериатрии: Учебное пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 190 с.
2. *Войтенко В.П., Токарёв А.В., Полохов А.М.* Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. – Киев: Ин-т геронтологии, 1984. – С.133-137.

3. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону, 1990. – 222 с.

4. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Сигнальные показатели антистрессорных адаптационных реакций и стресса у детей // Педиатрия. – 1996. – №5. – С.107-109.

**Информация об авторах:** 664049, г. Иркутск, Юбилейный 100, кафедра медицинской реабилитации, тел. (3952) 231312, e-mail: irk\_via@mail.ru, Власова Ирина Андреевна – доцент, к.м.н.

© МЫЩИК А.В., СТЕПАНОВ С.С., ЛАРИОНОВ П.М., ГОРБАЧЕВА С.М., АКУЛИНИН В.А. – 2012  
УДК: 616.8-091.81-005.4:616.831.31

#### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

*Алексей Владимирович Мыщик<sup>1</sup>, Сергей Степанович Степанов<sup>1</sup>, Петр Михайлович Ларионов<sup>2</sup>,  
Светлана Михайловна Горбачева<sup>3</sup>, Виктор Александрович Акулинин<sup>1</sup>*

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Акулинин; <sup>2</sup>Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, директор – д.м.н., проф. М.А. Садовой, лаборатория молекулярно-генетических и морфологических методов исследований, зав. – д.м.н., проф. П.М. Ларионов; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Рассмотрены основные проблемы получения объективной информации о нейроглиальных взаимоотношениях в различных слоях коры большого мозга человека в постинсультном периоде. Предложены возможные пути решения этих проблем с помощью комплексного использования методов автоматизированного компьютерного анализа изображений, морфометрии, иммуногистохимии и статистического анализа.

**Ключевые слова:** человек, ишемия, неокортекс, нейроглиальные взаимоотношения, морфометрия, иммуногистохимия, автоматизированный компьютерный анализ.

#### ACTUAL PROBLEMS IN THE STUDY OF NEUROGLIAL RELATIONSHIP IN THE CEREBRAL CORTEX OF HUMAN DURING POSTISCHEMIC PERIOD

*A. V. Mytsik<sup>1</sup>, S.S. Stepanov<sup>1</sup>, P.M. Larionov<sup>2</sup>, S.M. Gorbacheva<sup>3</sup>, V.A. Akulinin<sup>1</sup>*

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, Russia; <sup>2</sup>Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Russia; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** There have been considered the main problems of obtaining objective information about the neuroglial relationship in the different layers of human cerebral cortex during postischemic period. The possible solutions of these problems through the integrated use of computer-aided methods for image analysis, morphometry, immunohistochemistry and statistical analysis have been suggested.

**Key words:** human, ischemia, neocortex, neuroglial relationship, morphometry, immunohistochemistry, automated computer analysis.

Исследование нейроглиальных взаимоотношений в различных слоях коры большого мозга человека после ишемии обусловлено необходимостью изучения закономерностей пространственной реорганизации двух ее основных клеточных популяций в процессе деструк-

тивных и компенсаторно-восстановительных изменений для разработки средств их коррекции [6,7].

В настоящее время для принятия объективного заключения о характере изменений нейроглиальных взаимоотношений необходимо несколько гистологических

и иммуногистохимических методов, а также проведение соответствующего морфометрического исследования на репрезентативной выборке [1,5]. Кроме того, на результаты исследования существенное влияние оказывает субъективный фактор, что требует привлечения других специалистов и расчета индекса соответствия. Все это существенно увеличивает объем информации и требует применения автоматического анализа графических изображений [2].

Проведенный нами поиск литературных данных показал, что в настоящее время для решения рутинных задач морфометрии лидирует программа автоматического анализа изображений ImageJ [3,4,7]. Однако работы, основанные на использовании данной программы для анализа нейроглиальных взаимоотношений в коре большого мозга человека, в доступных базах данных нами не выявлено.

Целью настоящей работы является решение проблемы получения объективной информации при изучении нейроглиальных взаимоотношений различных слоев неокортекса человека с помощью комплексного использования гистологических, иммуногистохимических, морфометрических методов и автоматизированного компьютерного анализа изображений.

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе Омской государственной медицинской академии; Омского областного онкологического диспансера; Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG (HUS), Hôpital de Haute-pierre; лаборатории молекулярно-генетических и морфологических методов исследований Новосибирского научного исследовательского института травматологии и ортопедии. Интраоперационный материал забирался в отделении нейрохирургии Омской областной клинической больницы, аутопсийный материал – Омском областном бюро судебно-медицинской экспертизы. Данное исследование одобрено этическим комитетом Омской государственной медицинской академии.

Для исследования были выбраны пациенты (n=11) с хронической ишемией головного мозга (возраст 23-62 года, 6 мужчин и 5 женщин). Причиной хронической ишемии были различные опухоли головного мозга. В силу глубокого расположения опухолей в удаляемый материал попадали участки коры большого мозга из перифокальной зоны и частично неповрежденная кора. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Контролем служил мозг погибших в результате несчастных случаев (n=7). Аутопсийный материал забирали из левого полушария спустя 5-10 ч после смерти. Во всех случаях исследовалось поле 10 лобной доли коры большого мозга (по Бродману).

Интраоперационный и аутопсийный материал фиксировали в 4% растворе параформина на 0,1M фосфатном буфере (pH 7,2-7,4) при температуре +4°C (в течение 1 сут) и заключали в парафин. Изготавливали серийные фронтальные срезы толщиной 4 мкм через все слои коры большого мозга, помещали их на предметные стекла. Срезы окрашивали тионином по Нислю, а также с помощью иммуногистохимических методов на нейрон-специфическую енолазу, глиальный фибриллярный кислый белок. Для визуализации клеточных ядер использовали DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole). Цифровые микрофотографии делались на микроскопах Leica DM 1000, Axioskop 40 (Karl Zeiss), имеющих необходимые насадки. Для захвата изображений использовалась программа ImageJ 1.46 (световая микроскопия) и AxioVision (при окраске DAPI) [2]. На полученных микрофотографиях проводили общую и морфометрическую оценку нейроглиальных взаимоотношений. Определяли численную плотность нейронов, глиальных клеток их размеры (периметр, площадь) и форму, интенсивность окраски (тинкториальные свойства).

Проверку статистических гипотез проводили при помощи программы STATISTICA 8.0 с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни (для парного сравнения) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для множественного сравнения). В каждом сравниваемом случае количество измерений и полей зрения клеток определялось требованиями выявления статистической значимости при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Непрерывными условиями программной дискриминации нейронов и глиальных клеток является: 1) стандартизация приготовления препаратов, 2) режимов микрофотосъемки и ориентации экранных образований головного мозга, 3) исходных порогов и установок программы, 4) увеличения и 5) использование цифровой камеры со сходными характеристиками и размером матрицы.

Общий алгоритм работы с ImageJ заключался в следующем. Открывался файл, устанавливались пороговые значения цвета, яркости, контрастности, количественного распределения пикселей по цвету и яркости. Эти действия выделяли объекты для анализа по тинкториальным свойствам, например, позволяли выделить только ядра или только цитоплазму, или только межклеточное вещество. После выделения объектов, имеющих заданную окраску, запускался апплет «Analyze Particles» для разделения объектов по следующим параметрам: размер (позволял исключить объекты, имеющие площадь больше или меньше заданной), циркулярность (при высокой степени отмечалась только овальная глия, при низкой – только пирамидные нейроны). Для визуального контроля указывалась необходимость наложения оверлейной маски полученных данных на исходное изображение. После выполнения апплета формировалась таблица, которая содержала: имя графического файла, количество объектов, площадь, периметр, длину, ширину каждой частицы, общую площадь поля, на котором производился подсчет [5].

ImageJ 1.46 использовалась для дефиниции общей численной плотности нейронов и глиальных клеток в неокортексе, определения их площади, периметра, продольного и поперечного диаметров, содержания реактивно, дистрофически и некробиотически измененных клеток, ядерно-цитоплазматического отношения, распределения специфической енолазы и фибриллярного кислого белка. На препаратах с DAPI определялись количественные характеристики частиц флюорохромов: количество, интенсивность окраски, площадь, периметр, длина, ширина ядра.

ImageJ позволяла очень хорошо дискриминировать ядра нейронов и глиальных клеток при окраске препаратов на DAPI по различной интенсивности окраски, размеру и форме ядра (рис. 1 б). Ядра глиальных клеток были более мелкие и имели эллипсоидную геометрическую форму (рис. 1 а, в). В норме форма ядер нейронов приближалась к окружности и они, были статистически значимо крупнее (рис. 1б, г). При анализе изображения сегрегация ядер нейронов и ядер глиальных клеток происходила сразу по всем этим значимым признакам, а именно: средней яркости, размеру и эксцентриситету исследуемой частицы, что позволяло уверенно разделять нейроны и глиальные клетки с автоматическим определением параметров ядра (рис. 1).

Однако дискриминацию по форме и размерам компонентов клеток можно использовать только на этапе предварительного анализа нейроглиальных отношений и преимущественно в норме, когда нет выраженных признаков деформации ядер нейронов. Для объективной оценки нейроглиальных отношений в мелкоклеточных популяциях при ишемии необходимо проведение дополнительно иммуногистохимических реакций на специфические белки (нейрон-специфическую енолазу, глиальный фибриллярный кислый белок). Однако, на

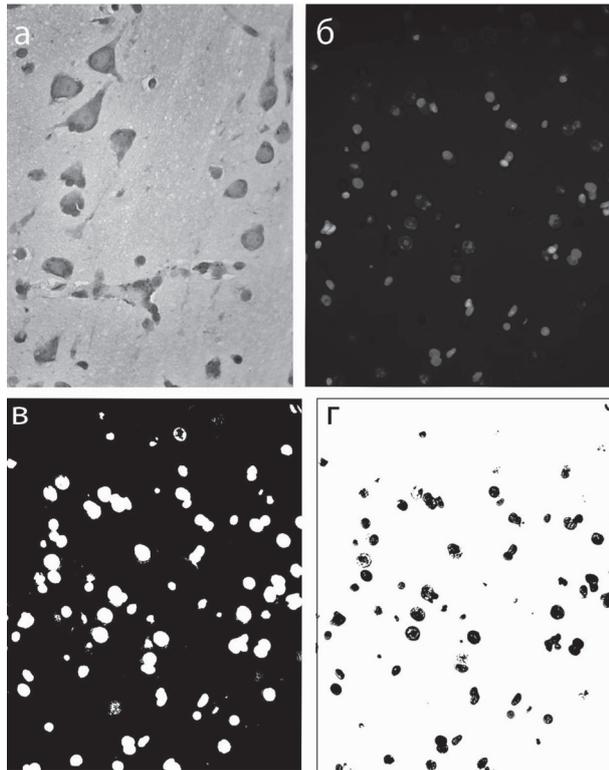


Рис. 1. Дискриминация нейронов и глиальных клеток слоя V поля 10 лобной коры (пациент С-в, норма). Ядра глиальных клеток выглядят как мелкие овалы, а нейронов – крупные круги. а – окраска по Нисслю; б – окраска на DAPI; в – выделение ядер глиальных клеток средствами программы ImageJ 1.46; г – итоговая маска ядер нейронов (или глиальных клеток) для морфометрии. Об. x40 (размер поля зрения 41360 мкм<sup>2</sup>).

иммуногистохимических препаратах проведение автоматической оценки количества глиальных клеток затруднено в силу сложной многоотростчатой формы этих клеток, ручной подсчет дает очень точные данные (табл. 1).

Сравнение различных методов верификации нейронов (при использовании программы ImageJ 1.46) показало наличие статистически значимых различий по показателю их общей численной плотности норме и при хронической ишемии. Результаты морфометрии, прежде всего, определялись сложностью программной дискриминации различных типов мелких клеток. В итоге при использовании DAPI в мелкоклеточном слое III существенно превышалась общая численная плотность клеток, которые были идентифицированы как мелкие пирамидные нейроны (табл. 1). Это связано с тем, что размеры ядер мелких пирамидных и непиримидных нейронов, а также астроцитов, особенно реактивно измененных, были приблизительно равны. Кроме этого, менялись тинкториальные свойства ядерного вещества. В норме общая численная плотность енолаза-позитивных нейронов в слое III было незначительно меньше, чем при окраске по Нисслю. Вполне вероятно, что при окраске по Нисслю количество пирамидных нейронов несколько превышалось за счет мелких клеток иной природы. Все это свидетельствовало о том, что в норме наиболее объективные результаты оценки общей численной плотности нейронов получались при подсчете количества енолаза-позитивных нейронов в сочетании с контрольной окраской по Нисслю. Необходимо учитывать также и то, что при разных увеличениях объектива (x10, x20, x40) доля клеток в поле зрения различна. Наибольшая плотность клеток характерна для большего увеличения. Вероятно, это обусловлено систематической ошибкой, связанной с субъективным выбором полей зрения. По нашим данным, оптимальным для анализа является увеличение x20 (табл. 1).

Таблица 1

Общая численная плотность клеток (на 1 мм<sup>2</sup>) слоя III поля 10 лобной коры большого мозга человека в норме и при хронической ишемии (по данным анализа программы ImageJ 1.46), Me (Q1; Qh)

Метод исследования	Контроль	Хроническая ишемия
Ниссл -нейроны -глия	183,6 (175; 212) 202,0 (168; 215)	134,0 (119; 148)# 241,2 (223; 254)##
DAPI -нейроны -глия	220,3 (210; 238)** 242,0 (215; 256)*	174,2 (163; 187)***## 313,0 (289,5; 325)***##
Енолаза -нейроны -глия	162,5 (145; 172)* -	102,8 (95; 126)***## -
ГФКБ -нейроны -глия	- 225,5 (198; 232)	- 278 (264; 297)##
ANOVA -нейроны -глия	H=8,5; df=2; p=0,02^ H=7,8; df=2; p=0,04^	H=12,4; df=2; p=0,004^ H=9,6; df=2; p=0,01^

Примечание: \* – различия статистически значимы в сравнении с методом Ниссля при p<0,05; \*\* – при p<0,01, \*\*\* – при p<0,001 (критерий Манна-Уитни для парных сравнений); ^ – различия между методами верификации нейронов статистически значимы при p<0,05 (дисперсионный анализ ANOVA Краскела-Уоллиса); # – различия статистически значимы в сравнении с контролем при p<0,05; ## – при p<0,01 (критерий Манна-Уитни для парных сравнений). Материал представлен как медиана (нижний и верхний квартили); ГФКБ – глиальный фибриллярный кислый белок.

При хронической ишемии появлялись качественно новые факторы (например, реактивно измененные клетки глии, крови), влияющие на получение и интерпретацию морфометрических данных при различных методах окраски клеток. Кроме того, при ишемии в неокортексе статистически значимо уменьшалось количество нейронов и увеличивалось количество глиальных клеток (табл. 1). Вероятно, это оказывало влияние на то, что расхождение результатов анализа общей численной плотности клеток при ишемии увеличивалось. Особенно это касалось количества енолаза- и DAPI-позитивных нейронов (табл. 1).

Таким образом, получение объективной информации о нейроглиальных отношениях коры большого мозга человека – сложный процесс, требующий комплексной оценки большого объема разнообразных качественных и количественных данных. Это существенно увеличивает продолжительность анализа и снижает его объективную точность. Решение этой проблемы может быть за счет комплексного использования методов морфометрии, иммуногистохимии и возможностей программы ImageJ 1.46, которая обеспечивает быстрый и качественный анализ простых графических объектов. Особое значение имеет автоматический анализ ядер клеток, окрашенных DAPI. Однако в процессе подобного анализа необходима стандартизация приготовления препаратов, режимов микрофото съемки, ориентации экранных образований головного мозга, исходных порогов и установок программы, использование цифровой камеры со сходными характеристиками и размером матрицы. Наиболее точно при окраске препаратов на DAPI ImageJ 1.46 позволяет дискриминировать ядра нейронов и глиальных клеток в норме. При этом существует возможность автоматической стандартной обработки пакета данных (многочисленных серий полей зрения) по соответствующим макросам. То есть, дискриминацию по форме и размерам компонентов клеток можно использовать только на этапе предварительного анализа нейроглиальных отношений и преимущественно в норме. При ишемии, когда происходят выраженные реактивные и деструктивные изменения формы клеток, необходимо проведение дополнительного параллельного иммуногистохимического исследования на специфические белки нейронов и глиальных клеток, а возможности автоматического анализа с помощью программы ImageJ ограничиваются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – С.240.
2. Мыщик А.В., Степанов С.С., Ларионов П.М. и др. Актуальные проблемы изучения структурно-функционального состояния нейронов коры большого мозга человека в постиммунном периоде // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т. 1. №1. – С.37-48.
3. Худоерков Р.М., Воронков Д.Н. Количественная оценка нейронов и нейроглии с помощью компьютерной морфометрии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149. №1. – С.109-112.

4. Ferreira T.A., Rasband W. The ImageJ User Guide Version 1.43. – 2010. <http://rsbweb.nih.gov/ij/docs/user-guide.pdf>.
5. Lyck L., Dalmau I., Chemnitz J., et al. Immunohistochemical markers for quantitative studies of neurons and glia in human neocortex // Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 2008. – Vol. 56. №3. – P.201-221.
6. Pelvig D.P., Pakkenberg H., Regeur L., et al. Neocortical glial cell numbers in Alzheimer's disease // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2003. – Vol. 16. – P.212-219.
7. Ho S-Y, Chao C-Y, Huang H-L., et al. Neurphology]: An automatic neuronal morphology quantification method and its application in pharmacological discovery // BMC Bioinformatics. – 2011. – Vol. 12. – P.1-18.

**Информация об авторах:** Мыщик Алексей Владимирович – ассистент кафедры, 644043, г.Омск, ул. Ленина,12, тел.: (3812)239298, факс: (3812)230414; e-mail: elyse@mail.ru; Степанов Сергей Степанович – д.м.н., с.н.с., e-mail: serg\_sterpanov@mail.ru; Ларионов Пётр Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией, 630091, г.Новосибирск, ул. Фрунзе,17, e-mail: ptrl@mail.ru; Горбачева Светлана Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: irkmaro@irk.ru; Акулинин Виктор Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: akulinin@oms-osma.ru

© ТРОФИМЕНКО И.Н., БАТУНОВА Е.В., ЧЕРНЯК Б.А. – 2012  
УДК 616.24-002:616.233-008.61

### ВЗАИМОСВЯЗЬ БРОНХИАЛЬНОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*Ирина Николаевна Трофименко, Елена Владимировна Батунова, Борис Анатольевич Черняк*  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической аллергологии и пульмонологии, зав. – д.м.н., проф. Б.А. Черняк, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – к.м.н., доц. А.В. Стародубцев)

**Резюме.** Целью исследования явилась сравнительная оценка выраженности воспаления нижних дыхательных путей и системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. У 42 амбулаторных больных ХОБЛ, стратифицированных на 2 группы, проанализированы цитологические особенности индуцированной мокроты и концентрация в крови цитокинов, характеризующих уровень системного воспаления. В 1 группу вошли 22 больных ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью (БГР), во 2 – 20 больных без БГР. Больные с БГР по сравнению с больными без нее характеризовались большей степенью выраженности воспаления нижних дыхательных путей по показателям общего цитоза, макрофагов и лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Концентрации системных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в крови у больных ХОБЛ с БГР были также существенно выше ( $p < 0,05$ ). Таким образом, БГР у больных ХОБЛ можно рассматривать в качестве предиктора выраженности локального воспаления и его системных проявлений.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная гиперреактивность, воспаление.

### ASSOCIATION OF BRONCHIAL HYPERREACTIVITY AND INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*I.N. Trofimenko, E.V. Batunova, B.A. Chernyak*  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The aim of the study was to compare local and systemic inflammation intensity in COPD patients depending on a bronchial reactivity level. In 42 COPD outpatients induced sputum samples and serum concentrations of inflammatory cytokines have been analyzed. Bronchial hyperreactivity (BHR) was assessed in metacholine challenge. Patients were divided in 2 groups: 22 patients with BHR and 20 patients without BHR. COPD patients with BHR had significantly higher numbers of total cell counts, macrophages and lymphocytes in induced sputum than COPD patients without BHR ( $p < 0,05$ ). Serum IL-6 and IL-8 in COPD patients with BHR were higher in comparison to COPD patients without BHR ( $p < 0,05$ ). Thus, BHR in COPD is associated with more intensive local inflammation and its systemic manifestation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial hyperreactivity, inflammation.

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является высоко чувствительным признаком бронхиальной астмы (БА) и рассматривается в качестве косвенного маркера выраженности воспаления, степени тяжести и уровня контроля над заболеванием [9,18]. Однако результаты эпидемиологических исследований показали, что БГР может присутствовать при ряде других воспалительных заболеваний респираторной системы и часто ассоциируется с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Распространенность БГР среди больных ХОБЛ по данным современных исследований составляет 55-87% [3,18,20]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что БГР является независимым предиктором развития ХОБЛ [6] и вторым по значимости

фактором риска этого заболевания, уступая только табакокурению [7]. Кроме того, БГР может модифицировать течение ХОБЛ. В частности, у больных с данным фенотипом заболевания отмечается больший темп снижения легочной функции, более выраженная одышка, меньшая толерантность к физической нагрузке, снижение качества жизни (КЖ), неблагоприятный прогноз и повышенная летальность по сравнению с пациентами без БГР [3,6,12].

Патогенетические механизмы БГР при ХОБЛ остаются недостаточно изученными, но вероятнее всего, как и при астме, являются многокомпонентными. В отдельных исследованиях БГР связывают со степенью ограничения бронхиальной проходимости при ХОБЛ [11,19], с

дефектами регуляции парасимпатического нейронального контроля гладкой мускулатуры респираторного тракта [5]. Среди других наиболее вероятных механизмов указывают на воспаление, ремоделирование дыхательных путей и структурные изменения легочной паренхимы [15,17].

В руководстве GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) подчеркивается, что легочные проявления ХОБЛ ассоциированы с патологическим воспалительным ответом ткани легких, и указывается на важное клиническое значение экстрапульмональных проявлений, связанных с системным воспалением [10]. Несмотря на то, что БГР является признаком, сближающим БА и ХОБЛ, цитологическая и цитокиновая характеристика воспаления этих заболеваний имеет существенные различия. Так, количество нейтрофилов и эозинофилов у больных ХОБЛ с БГР и БА различаются более чем в 3 раза, а цитокиновый профиль индуцированной мокроты (ИМ) характеризуется еще большими различиями. Корреляционный анализ не обнаруживает зависимости между количеством нейтрофилов, эозинофилов, маркеров воспаления в ИМ и уровнем БГР к метахолину ни у больных БА, ни у больных ХОБЛ [8]. Вместе с тем, результаты исследования, оценивающего эффективность терапии ингаляционными кортикостероидами, демонстрируют отчетливую взаимосвязь между воспалением дыхательных путей и уровнем БГР у больных среднетяжелой ХОБЛ. Так, через 30 месяцев терапии флутиказоном, значительное уменьшение количества лимфоцитов и тучных клеток в бронхиальных биоптатах коррелировало с увеличением провокационной концентрации метахолина ( $p < 0,05$ ) [16].

В настоящее время в литературе представлено единичное исследование, посвященное изучению механизмов БГР при ХОБЛ, в частности, оценке взаимосвязи БГР и воспалительных маркеров непосредственно в ткани легкого, мокроте, бронхо-альвеолярной жидкости. Однако данные о связи повышенной реактивности дыхательных путей и выраженности системного воспаления у больных ХОБЛ отсутствуют.

В связи со сказанным, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка выраженности воспаления дыхательных путей и концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных ХОБЛ в зависимости от клинико-функциональных особенностей заболевания.

## Материалы и методы

В исследование включены 42 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести, выразивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Возраст больных ХОБЛ (36 мужчин и 6 женщин) варьировал в диапазоне 44-78 (в среднем  $56,9 \pm 6,7$ ;  $M \pm SD$ ) лет. Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени тяжести, осуществлялась на основании критериев рекомендаций GOLD [10]. Все больные, в том числе экс-курительники, имели индекс курения более 10 пачка/лет и для лечения ХОБЛ, как минимум в течение трех последних месяцев, использовали только короткодействующие бронходилататоры по потребности.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: кашель по 5-балльной аналоговой шкале, одышка по 4-балльной шкале Medical Research Council (MRC). Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом. Анализ КЖ проводился с помощью специализированного вопросника St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Цитологическая характеристика воспаления дыхательных путей оценивалась на основании цитограммы индуцированной мокроты, получаемой после последовательно проводимых ингаляций 3-, 4-, 5% раствора хлорида натрия посредством ультразвукового небулай-

зера, с продолжительностью каждой из них 7 минут. Качество материала оценивалось на основании полученного объема мокроты и степени примеси к ней слюны. Для диспергирования и гомогенизации полученных образцов мокроты использовался 0,1% раствор дитиотреитола в соответствии с общепринятой методикой [1]. Выраженность системного воспаления оценивалась на основании концентрации биомаркеров в сыворотке крови: интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые определялись с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на основе ИФА-реагентов («Вектор-Бест», Россия) согласно рекомендациям производителя. Для оценки уровня С-реактивного белка (СРБ) использовался слайд-тест для качественного и полуколичественного определения СРБ на суспензии полистероловых латексных частиц, покрытых фракцией гамма-глобулина сыворотки, специфичной к человеческому СРБ («Human», Германия).

У всех больных проведено исследование реактивности бронхов в ингаляционном провокационном тесте (резервуарный метод) с метахолином (ИПТМ) («Pari Provotest 2», Германия). В соответствии с протоколом первоначально ингалировался изотонический раствор NaCl с последующим проведением непосредственно провокационного теста с 0,33% раствором метахолина. БГР определялась на основании значения кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза –  $PD_{20}$ ), вызвавшей снижение величины  $ОФВ_1$  на 20% и более от исходного показателя. В случае отсутствия снижения  $ОФВ_1 \geq 20\%$  при  $PD_{20}$ , достигшей 0,471 мг, тест расценивался как отрицательный (отсутствие БГР), при снижении  $ОФВ_1 \geq 20\%$  при  $PD_{20} < 0,471$  мг тест определялся как положительный, т.е. свидетельствующий о наличии БГР.  $PD_{20}$  рассчитывали методом линейной интерполяции по общепринятой формуле [2]. По результатам ИПТМ больные стратифицированы на 2 группы: в 1 группу (БГР «+») включены 22 больных с положительным тестом ( $PD_{20} \leq 0,471$  мг), во 2 группу (БГР «-») вошли 20 больных с отрицательным тестом ( $PD_{20} > 0,471$  мг).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica. Для сравнительного анализа показателей использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных в зависимости от уровня БГР представлена в таблице 1. Как видно, феномен БГР обуславливает существенные различия между больными ХОБЛ по большинству показателей в сравниваемых группах. Выраженность респираторных симптомов (кашель и одышка) как и их длитель-

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных  
(среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)

Показатели	ХОБЛ с БГР (n=22)	ХОБЛ без БГР (n=20)	p
Возраст, годы	55,9 $\pm$ 5,5	58,1 $\pm$ 8,5	0,524
Индекс курения, пачка/лет	43,6 $\pm$ 19,8	36,4 $\pm$ 17,7	0,137
Экс-курительники, %	18,2	30,0	0,369
Длительность ХОБЛ, годы	9,9 $\pm$ 6,6	4,1 $\pm$ 2,2	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,9 $\pm$ 4,9	24,9 $\pm$ 5,0	0,022
Одышка, баллы	2,2 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,7	0,001
Кашель, баллы	2,2 $\pm$ 0,9	1,5 $\pm$ 0,6	0,010
$ОФВ_1$ (% до БД)	58,1 $\pm$ 9,3	60,6 $\pm$ 9,6	0,367
$ОФВ_1$ (% после БД)	66,7 $\pm$ 9,3	65,7 $\pm$ 6,3	0,635
6-МШТ (м)	465,8 $\pm$ 63,8	499,8 $\pm$ 69,1	0,217
Одышка Борга, баллы	3,7 $\pm$ 1,1	2,6 $\pm$ 0,9	0,004
Частота обострений ХОБЛ/12 месяцев	1,7 $\pm$ 0,9	0,9 $\pm$ 0,5	0,011
Общее КЖ (SGRQ), баллы	42,9 $\pm$ 18,3	27,0 $\pm$ 14,9	0,003

ность достоверно выше в группе больных с фенотипом БГР ( $p \leq 0,01$ ). Существенные различия так же отмечены при анализе частоты обострений: при ХОБЛ с БГР обострения были в 1,9 раз чаще, чем у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Общий показатель КЖ больных ХОБЛ, интегративно характеризующий клинические особенности заболевания, в среднем был на 15,9 баллов выше ( $p = 0,003$ ) у больных ХОБЛ с повышенной реактивностью бронхов, что указывает на худшее у них качество жизни. Анализ индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от уровня БГР выявил существенные межгрупповые различия: среднее значение ИМТ больных с синдромом БГР было значительно выше по сравнению с больными без БГР. Следует подчеркнуть, что показатели ОФВ<sub>1</sub> были сопоставимы в обеих группах больных ХОБЛ.

Сравнительный цитологический анализ ИМ, характеризующий особенности локального воспаления, выявил существенные различия в зависимости от реактивности дыхательных путей (рис. 1). Так, общее количество клеток (общий цитоз) в ИМ у больных с БГР в среднем в 2,2 раза выше по сравнению с больными 2-ой группы ( $p = 0,01$ ). Еще в большей степени различались сравниваемые группы больных по количеству макрофагов: при ХОБЛ с БГР абсолютное число этих клеток было выше в 3,5 раза ( $p = 0,0005$ ). Значительные межгрупповые различия обнаружены так же для лимфоцитов ( $p < 0,05$ ). Количество же нейтрофилов у больных в зависимости от варианта течения ХОБЛ не выявило достоверных различий (рис. 1).

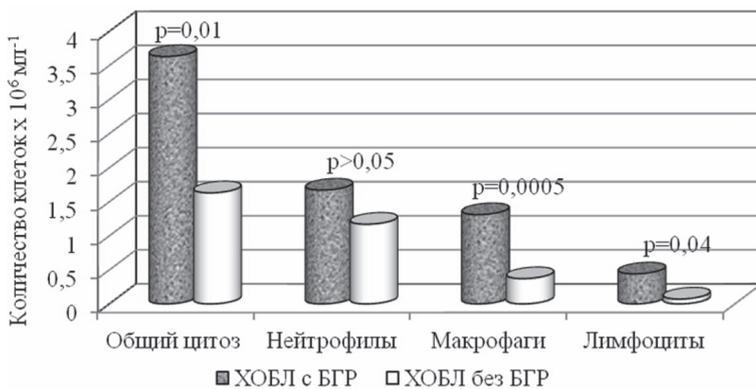


Рис. 1. Цитологическая характеристика воспаления у больных ХОБЛ в зависимости от БГР.

Наличие взаимосвязи между уровнем БГР и цитогаммой воспаления подтверждается и результатами корреляционного анализа, согласно которому коэффициент корреляции ( $r_s$ ) между ПД<sub>20</sub> и общим цитозом у больных с БГР составляет -0,47 и -0,44 ( $p < 0,05$ ) между ПД<sub>20</sub> и количеством макрофагов, что еще раз демонстрирует влияние воспаления дыхательных путей на формирование реактивности бронхов у больных ХОБЛ. В то же время достоверных корреляционных связей между уровнем БГР и количеством нейтрофилов и лимфоцитов по результатам ИМ не выявлено.

Анализ концентрации системных биомаркеров у больных ХОБЛ существенно варьировал в зависимости от уровня бронхиальной реактивности. Так, концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с положительным метахолиновым тестом была значительно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными ХОБЛ без БГР (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация системных биомаркеров в сыворотке крови больных ХОБЛ в зависимости от БГР (среднее значение ± стандартное отклонение)

Цитокины	ХОБЛ с БГР	ХОБЛ без БГР	p
ИЛ-6 (пг/мл)	5,35±5,11	2,56±2,83	0,032
ИЛ-8 (пг/мл)	10,19±4,15	7,52±2,24	0,008
ФНО-α (пг/мл)	4,29±2,72	3,39±1,84	0,298
СРБ (мг/л)	5,42±8,25	4,13±7,50	0,501

Так же отмечается тенденция превышения уровней ФНО-α и СРБ в сыворотке крови больных ХОБЛ с БГР, однако, оно не достигло статистически значимых величин. Вместе с тем, единственная статистически значимая корреляционная связь определена между ПД<sub>20</sub> и концентрацией СРБ ( $r_s = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что БГР, являясь одним из ведущих факторов риска формирования ХОБЛ, способна так же модифицировать ее течение [3,6]. В частности, фенотипический вариант ХОБЛ с БГР характеризуется более ранним развитием и тяжелым течением, частыми обострениями и быстро прогрессирующими obstructивными нарушениями, что, в конечном счете, обуславливает и более высокую смертность в этой группе больных [12]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что более тяжелые клинические проявления фенотипа ХОБЛ с БГР обусловлены повышенным уровнем воспаления дыхательных путей у больных данной группы. Это подтверждается более высокими показателями общего цитоза ( $p = 0,01$ ) и содержания макрофагов ( $p = 0,0005$ ) в ИМ у больных ХОБЛ с БГР. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли этих клеток в формировании БГР при ХОБЛ. Известно, что макрофаги играют ключевую роль в инициации и поддержании воспаления, а так же являются связующим звеном между локальным воспалением в легких и системными проявлениями ХОБЛ [4]. В связи с этим заслуживает внимания то обстоятельство, что одним из предикторов провоспалительного эффекта макрофагов является высокая экспрессия на их поверхности М-холинорецепторов, обуславливающих ацетилхолин-индуцированное высвобождение ИЛ-6, ИЛ-8 и лейкотриена В<sub>4</sub> [13]. Учитывая важное значение парасимпатической нервной системы в регуляции бронхиального тонуса и его повышение при ХОБЛ, представляется вполне логичным предположение о роли нейрогенного (обусловленного ацетилхолином) компонента воспаления в патогенезе БГР при бронхообструктивной патологии.

В отличие от макрофагов, достоверных количественных различий нейтрофилов в ИМ больных сравниваемых групп выявлено не было, что соответствует и результатам другого исследования [8], в котором так же отсутствовала корреляционная связь между числом нейтрофилов и уровнем БГР. По-видимому, нейтрофилы, играя важнейшую патогенетическую роль в развитии воспаления при ХОБЛ [4], не вносят существенного вклада в формирование БГР при этом заболевании.

Уровень таких системных биомаркеров в крови как ИЛ-6 и ИЛ-8 существенно варьировал у больных в зависимости от характера бронхиальной реактивности, хорошо корреспондируя с особенностями локального воспаления. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с БГР было в 2,2 и 1,4 раза, соответственно, выше по сравнению с больными без БГР ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении СРБ и ФНО-α, уровень которых был так же выше у больных ХОБЛ с БГР, но не достиг статистически значимых различий. Вместе с тем, корреляционный анализ концентрации СРБ и ПД<sub>20</sub> выявил статистически значимую связь между данными параметрами. Результаты популяционного исследования так же подтверждают наличие взаимосвязи между БГР и повышением уровня СРБ (OR=2,2; 95% CI 1,28-4,28,  $p = 0,01$ ) независимо от заболеваний респираторной системы, анамнеза курения и других факторов [14]. Представленные данные свидетельствуют о том, что в генезе БГР у больных ХОБЛ значимую роль играют механизмы не только локального, но и системного воспаления.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о взаимосвязи уровня реактив-

ности дыхательных путей и выраженности воспалительного процесса у больных ХОБЛ. Оценка уровней биомаркеров системного воспаления позволяет предположить определенное влияние на формирование БГР не только локального, но и системного воспаления. Все вышесказанное позволяет рассматривать БГР в каче-

стве предиктора выраженности воспалительной реакции дыхательных путей и ее системных проявлений. Кроме того, наличие БГР у больных ХОБЛ является дополнительным патогенетическим обоснованием необходимости противовоспалительной терапии у данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей // Пульмонология. – 1998. – №2. – P.81-86.
2. Стандартизация легочных функциональных тестов. – М., 1993. – С.68-69.
3. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2011. – №4. – С.49-53.
4. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №1. – С.23-28.
5. Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – №2. – P.297-304.
6. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C., et al. Bronchial hyper-responsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study // Thorax. – 2006. – №61. – P.671-677.
7. De Marco R., Accordini S., Marcon A., et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. №7. – P.891-897.
8. Dima E., Rovina N., Gerassimou C., et al. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2010. – №5. – P.287-296.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). – 2011. www.ginasthma.org.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2011.

www.goldcopd.org.

11. Grootendorst D.C., Rabe K.F. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – №1. – P.77-87.
12. Hoppers J.J., Postma D.S., Rijcken B., et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study // Lancet. – 2000. – №356. – P.1313-1317.
13. Koarai A., Traves S.L., Fenwick P.S. et al. Expression of muscarinic receptors by human macrophages // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39. №3. – P.698-704.
14. Kony S., Zureik M., Driss F., et al. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study // Thorax 2004. – №59. – P.892-896.
15. Lancas T., Kasahara D.I., Gross J.L., et al. Cholinergic hyperresponsiveness of peripheral lung parenchyma in chronic obstructive pulmonary disease // Respiration. – 2011. – №82. – P.177-184.
16. Lapperre T.S., Snoeck-Stroband J.B., Gosman M.M.E., et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial // Ann. Intern. Med. – 2009. – №151. – P.517-527.
17. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – №158. – P.187-192.
18. Torok S.S., Leuppi J.D. Bronchial hyperresponsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease // Swiss. Med. Wkly. – 2007. – №137. – P.385-391.
19. Wise R.A., Kanner R.E., Lindgren P., et al. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study // Chest. – 2003. – №124. – P.449-458.
20. Yang S.C., Lin B.Y. Comparison of Airway Hyperreactivity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma // Chang Gung Med. J. – 2010. – №33. – P.515-523.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, ИГМАПО, Трофименко Ирина Николаевна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: tin11@mail.ru; Багунова Елена Владимировна – научный сотрудник ЦНИЛ; Черняк Борис Анатольевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

©ОГАРКОВ О.Б., ЖДАНОВА С.Н., ЗАРБУЕВ А.Н., БАДЛЕЕВА М.В., УНТАНОВА Л.С., ТЕМИРБАЕВА И.В., ЛАЦ А.А., САВИЛОВ Е.Д. – 2012  
УДК 579.873.21: 579.253.2

#### ПОЛИМОРФИЗМ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЕ БУРЯТИИ: ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОТИПА ПЕКИН

Олег Борисович Огарков<sup>1</sup>, Светлана Николаевна Жданова<sup>1</sup>, Антон Найданович Зарбуев<sup>2</sup>,  
Мария Владимировна Бадлеева<sup>4</sup>, Лариса Семеновна Унтанова<sup>2</sup>, Ирина Викторовна Темирбаева<sup>3</sup>,  
Анна Александровна Лац<sup>1</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,5</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр проблем семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н., О.Б. Огарков; <sup>2</sup>Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой, гл. врач – к.м.н. А.Н. Зарбуев; <sup>3</sup>Медицинский отдел УФСИН России по РБ, начальник – С.И. Хатина; <sup>4</sup>Бурятский государственный университет, ректор – д.п.н., проф., член-корр. РАО С.В. Калмыков, кафедра инфекционных болезней, зав. – д.м.н., проф. И.П. Убеева; <sup>5</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

**Резюме.** Проведено генотипирование 119 штаммов *M. tuberculosis* методом MIRU-VNTR по 12-ти локусам. Продемонстрировано преобладание генетической группы Beijing (68,1%) в популяции микобактерий, циркулирующих среди больных туберкулезом заключенных в системе УФСИН Бурятии. По базе данных SITVIT ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/)) идентифицировано 12 субтипов генотипа Beijing (MIT 16, 17, 83, 93, 121, 135, 137, 203, 571, 592, 642, 1134), при этом 47% данного генетического семейства пришлось на MIT16 и MIT17. Основным резервуаром генотипа Beijing являлись хронические больные лёгочным туберкулезом, особенно субтипа MIT17. Кроме того, среди хронических больных значимо чаще встречался генотип LAM (MIT171). Множественная лекарственная устойчивость проявлялась у половины изученных штаммов без существенного отличия у предста-

вителей генотипа Пекин и не-Пекин.

**Ключевые слова:** туберкулез, пенитенциарная система, лекарственная устойчивость, генотип Пекин, MIRU-VNTR, SITVIT.

### GENETIC POLYMORPHISM OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FROM PATIENTS IN THE PENITENTIARY SYSTEM OF BURYATIA: HIGH PREVALENCE OF BEIJING FAMILY STRAINS

O.B. Ogarkov<sup>1</sup>, S.N. Zhdanova<sup>1</sup>, A.N. Zarbuev<sup>2</sup>, M.V. Badleeva<sup>4</sup>, L.S. Untanova<sup>2</sup>,  
I.V. Temirbaeva<sup>3</sup>, A.A. Laz<sup>1</sup>, E.D. Savilov<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS, Irkutsk;

<sup>2</sup>Republican Clinical TB Dispensary; <sup>3</sup>UFSIN Buryatia; <sup>4</sup>State University;

<sup>5</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The total 119 randomly selected strains of *M. tuberculosis* have been genotyped by the 12 loci of MIRU-VNTR. The predominance of the Beijing genetic group (68,1%) in population of mycobacterium from the patients with tuberculosis in the prison system of UFSIN Buryatia have been demonstrated. Using SITVIT DB ([http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/)) 12 subtypes of genotype Beijing (MIT 16, 17, 83, 93, 121, 135, 137, 203, 571, 592, 642, 1134) have been identified and 47% of this genetic family belongs to MIT16 and MIT17. The basic reservoirs of Beijing genotype were chronic patients with pulmonary TB, especially subtype MIT17. Moreover, genotype LAM (MIT171) was found significantly more frequently also among chronic TB patients. The multidrug resistance was observed in half of the studied strains without significant differences among representatives of Beijing and non-Beijing.

**Key words:** *M. tuberculosis*, prison system, MIRU-VNTR, Beijing genotype, drug resistant, SITVIT.

Заболеемость туберкулезом (ТБ), вызванным лекарственно устойчивыми штаммами, продолжает расти во всех регионах России, что создает дополнительные проблемы контроля и управления за этой инфекцией и представляет собой серьезную экономическую проблему здравоохранения. Лечение таких форм ТБ требует до двух лет терапии с участием препаратов, которые до 100 раз дороже по сравнению с режимами лечения туберкулеза, вызванного чувствительными микобактериями туберкулеза (МБТ) [11]. Кроме того, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) сопровождается высоким уровнем смертности от ТБ (50-70%) с относительно коротким интервалом (4-16 недель) от постановки диагноза до смерти [1]. Поэтому раннее выявление случаев МЛУ ТБ является приоритетным компонентом программ борьбы с этой инфекцией.

Среди заключенных заболеваемость туберкулезом в несколько раз выше по сравнению с гражданским населением [5]. Исправительные учреждения оказывают существенное влияние на заболеваемость этой инфекцией среди гражданского населения в силу постоянного притока социально дезадаптированных больных. Действие целого ряда факторов, обеспечивающих активную передачу возбудителя и развитие клинических проявлений заболевания в пенитенциарной системе, осложняется дополнительными условиями, ведущими к развитию лекарственной резистентности МБТ. Недостаточная приверженность больных к лечению во время и после тюремного заключения, ведущая к частому прерыванию и повторам антибиотикотерапии, хронизации процесса и возникновению рецидивов, обеспечивает формирование стойкого резервуара возбудителя туберкулеза с лекарственной устойчивостью [5,10]. Распространенность первичной лекарственной устойчивости МБТ в местах лишения свободы России в 2009 году составила 20,1%, а в гражданском секторе здравоохранения – 15,4% [7]. Высокий уровень инфицирования МБТ с МЛУ среди больных ТБ в системе ГУФСИН требует быстрого выявления этих очагов и путей их распространения.

Молекулярно-эпидемиологическими методами было выявлено, что широкое распространение в пенитенциарной системе получило генетическое семейство штаммов «Пекин» (Beijing) микобактерий туберкулеза, имеющее отличительные свойства, в том числе дающие им возможность более быстро приобретать лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам [1,4,9,13,14]. Поэтому актуальна оценка структуры популяции *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих среди больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии, – одной из эпидемически неблагополучных территорий РФ по туберкулезу, что и явилось целью ра-

боты.

### Материалы и методы

В анализ включены 119 случайно отобранных штаммов МБТ, выделенных от больных (взрослые мужчины 20-25 лет) с различными формами легочного туберкулеза (33 – от впервые выявленных пациентов и 85 – от хронических больных), находящихся на лечении в учреждениях пенитенциарной системы Республики Бурятия (РБ) в 2011-2012 гг. ДНК собранных нами изолятов выделялась и генотипировалась по 12 локусам MIRU-VNTR как описано ранее [6]. Для идентификации генетических семейств использовали открытые базы данных MIRU-VNTRplus [17] и SITVIT [12]. Анализ на наличие или отсутствие делеции RD105 в геноме МБТ осуществляли по методике, описанной М. Reed и соавт. [15]. Оценка лекарственной устойчивости в исследуемой выборке была осуществлена по результатам использования метода абсолютных концентраций.

Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0 и пакете статистических программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [8].

### Результаты и обсуждение

Определение делеции RD105 в геноме МБТ, использованное в качестве скрининг-теста на выявление генотипа Beijing, позволило выявить 68,1% его представителей в изученных образцах (81/119) без значимого отличия среди впервые выявленных (72,7% – 24 из 33 случаев) и хронических (66,3% – 57 из 86 случаев) больных туберкулезом. Путем дальнейшей дифференциации штаммов с помощью MIRU-12 локусного типирования были обнаружены профили, свидетельствующие о циркуляции штаммов и других генетических семейств, большинство из которых были отнесены к известным: LAM (17,6%), Haarlem (1,7%), Ural (7,6%), Uganda (0,8%). Причем доля штаммов, отнесенных к LAM, была значимо выше среди больных с хроническими случаями туберкулеза ( $\chi^2=35,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Применение MIRU-VNTR типирования позволило выявить неоднородность преобладающей группы штаммов, отнесенных к генотипу Пекин. Около половины (47%) из них имели профили 223325153533 и 223325173533, классифицированные как Beijing MIT16 и Beijing MIT17 [11] соответственно. Следует также от-

метить более частую встречаемость вариантов Beijing MIT17 среди хронических больных ( $\chi^2=16,6$ ;  $p<0,001$ ).

Сравнение других MIRU-профилей Beijing с базой данных SITVIT позволило определить присутствие более редких классифицированных образцов и уникальных профилей. Описанный нами ранее [2] среди гражданского населения Бурятии профиль 223325173423 (MIT642) составлял большинство этой группы – 14,3% (17/119). Два штамма с профилем 223325173323 (MIT121) описаны, как и в Иркутске, у впервые выявленных больных, а единичные изоляты с 223325143323 и 225325173423 (отсутствуют в базе SITVIT) встречались на изучаемой территории впервые. В одном образце был зарегистрирован случай заражения двумя штаммами одновременно LAM/Beijing.

В исследуемой выборке половину (50,4% – 60/119) составляли штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (одновременная резистентность к рифампицину и изониазиду) за счет значительного перевеса хронических больных ТБ – 67% (57/85). Первичная МЛУ (у впервые выявленных больных с ТБ) была зарегистрирована на уровне 9,1% (3/33). На этом фоне чувствительность сохраняли только 23,5% (28/119) штаммов, выделенные преимущественно от больных с новыми случаями ТБ – 48,5% (16/33) по сравнению со штаммами, изолированными от больных, имеющих в анамнезе предыдущие курсы лечения – 14,0% (12/86). Распределения частот МЛУ среди штаммов генотипа Пекин и не-Пекин не имели отличия как в общей выборке, так и в группах впервые выявленных и хронических больных.

Высокая заболеваемость туберкулезом в исправительных учреждениях является одним из основных препятствий на пути осуществления контроля и ограничения распространения туберкулеза, особенно в регионах с высокой заболеваемостью этой инфекцией. В системе УФСИН Республики Бурятия функционируют восемь учреждений, в том числе следственный изолятор (СИЗО), колония поселения, две исправительные колонии общего режима, две исправительные колонии строгого режима, одно лечебное учреждение для больных туберкулезом и воспитательная колония. Всего в исправительных колониях содержится более 7000 человек, в СИЗО – от 2400 до 3500 человек, и через него ежегодно проходит около 10000 человек. Заболеваемость туберкулезом в учреждениях УИН Бурятии превышает показатель гражданского населения более чем в 20 раз, и в среднем за последние пять лет составляет 3565 на 100 тыс. спецконтингента [3].

В настоящем исследовании мы продемонстрировали эффективность применения двух молекулярно-эпидемиологических методов для определения структуры популяции *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующей среди больных туберкулезом в учреждениях УФСИН Бурятии. С помощью определения делеции RD 105, выявлено, что две трети штаммов исследуемой популяции составляют группу генотипа Пекин. Гетерогенность описана на основе результатов MIRU-12 локусного типирования, обладающего достаточной дискриминационной способностью, чтобы классифицировать штаммы по основным генетическим семействам МБТ. Это позволило нам представить характеристику основного резервуара инфекции – хронических больных ТБ, у которых на фоне доминирования генотипа Пекин, особенно варианта Beijing MIT17, значимо чаще встречаются также штаммы генотипа LAM (MIT171). При этом множественная лекарственная устойчивость проявлялась у половины изученных штаммов без значимого отличия у представителей генотипа Пекин и не-Пекин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский Б.И., Вишневская Е.Б. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на северо-западе России // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2003.

Полученные данные во многом согласуются с материалами, описанными в популяционных исследованиях пенитенциарной системы других регионов РФ. В Самарской области были проведены популяционные исследования по распространенности генотипа Пекин среди заключенных и гражданского сектора, в которых было оценено также частота лекарственной устойчивости штаммов [13]. Выявлено доминирование изолятов генотипа Пекин, сходное с полученными нами данными – 66,6%, в неоднородной группе которого преобладающими были штаммы Beijing MIT16 и Beijing MIT17 вариантов, причем в большей степени – Beijing MIT17, в то время как Beijing MIT16 тип превалировал среди гражданского населения Самарской области. Была обнаружена тесная корреляционная связь между инфицированием штаммами данного семейства и наличием лекарственной устойчивости.

Штаммы *M. tuberculosis*, выделенные из образцов мокроты, полученных от заключенных, больных туберкулезом, в исправительных учреждениях Московской и Тульской областей, определялись паттернами, характерными для генотипа Пекин (W/Beijing, на основе использования метода RFLP-IS6110) в 48,0 % и 44,0% случаев, соответственно [4].

Аналогичные исследования, осуществленные в Кыргызстане, показывают, что среди впервые выявленных больных ТБ заключенных обнаружена еще большая частота распространения штаммов генотипа Пекин – 75% (42/56), в 50% соответствующем Beijing MIT16 подтипу. Устойчивость к рифампицину и изониазиду генотипически выявлена в 28% (16/56) и 55% (31/56) образцов, причем 13 из 15 штаммов с МЛУ принадлежали также к описываемому генотипу. По результатам 12-локусного MIRU-VNTR-типирования показано наличие одновременное заражение штаммами различных генотипов в 14% (8/56) случаев, семь из которых содержали штамм Пекин. MIRU-анализ показал высокую однородность исследуемой коллекции, в которой проявлялась сильная генетическая близость к российским штаммам, и слабая связанность со штаммами, выделяемыми в Восточной Азии [14].

Считается, что во многих регионах России штаммы Пекин характеризуются относительной однородностью с преобладанием двух субтипов Beijing MIT16 и Beijing MIT17. В выборочных исследованиях Азиатской части РФ эти два субтипа составили 88% [10], а Европейской – 77% [12]. В наших исследованиях выявлена выраженная неоднородность этой группы штаммов. При наличии 47% штаммов субтипов Beijing MIT16 и Beijing MIT17 мы идентифицировали другие известные варианты Beijing (MIT 83, 93, 121, 135, 137, 203, 571, 592, 642, 1134), а также уникальные профили (описаны выше).

Разнообразие группы Пекин в исследуемой популяции может быть отражением региональных особенностей, связанных с близостью территории Бурятии к исходному месту возникновения генотипа – Юго-Восточная Азия, в частности, Китай, а также нельзя исключать возможную этническую предрасположенность монголоидов к данному генотипу. И вторым объяснением может служить гипотеза о расширении генотипического разнообразия вследствие резкого увеличения резервуара инфекции за счет активной передачи ее среди изолированных групп населения, к которым относятся и заключенные.

Таким образом, была показана генетическая вариабельность штаммов *M. tuberculosis*, имеющая сходные черты с популяциями, циркулирующими на других территориях РФ, и выявлены особенности изолятов, выделенных от больных туберкулезом в системе УФСИН Бурятии.

– № 5. – С.42-45.

2. Жданова С.Н., Зоркальцева Е.Ю., Огарков О.Б., Воробьева О.А. и др. Характеристика лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с помощью молекулярно-

генетических методов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6. – С.228-230.

3. Зарбуев А.Н. Ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях Республики Бурятия в 1994-1998 гг. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2 (78) – С.129-133.

4. Иванов И.Ю. Молекулярно-генетическое изучение клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Оболенск, 2004. – 25 с.

5. Кононец А.С., Сидорова С.В., Сафонова С.Г. Организация противотуберкулезной помощи в учреждениях уголовно-исполнительной системы // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2004. – №11. – С.18-20.

6. Огарков О.Б., Медведева Т.В., Zozio T. и др. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – №2. – С.33-38.

7. Одинцов В.Е., Скачкова Е.И., Стерликов С.А., Шестаков М.Г. Выявление, диагностика и лечение туберкулеза в учреждениях пенитенциарной системы в 2008-2009 гг. (по данным отраслевой статистики) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – №4 (16). - <http://vestnik.mednet.ru/content/view/240/30/lang/ru/> (проверено 05.04.2012).

8. Савилов Е.Д., Стафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.

9. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. tuberculosis* // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №4. – С.50-53.

10. Соколова Г.Б., Богадельникова И.В., Бирон М.Г. и др. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза // Проблемы

туберкулеза и болезней лёгких. – 2006. – №12. – С.16-19.

11. Шилова М.В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2005. – №3. – С.3-11.

12. Demay C., Liens B., Burguière T., et al. SITVITWEB - A publicly available international multimarker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology // Infect Genet Evol. – 2012. – Vol. 12(4). – P.755-766. [http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/index.jsp](http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp)

13. Drobniowski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia // JAMA. – 2005. – Vol. 293 (22). – P.2726-2731.

14. Mokrousov I, Valcheva V, Sovhozova N, et al. Penitentiary population of Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyzstan: Exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype // Infect. Genet. Evol. – 2009. – Vol. 9(6). – P.1400-1405.

15. Reed M., et al. Major Mycobacterium tuberculosis Lineages Associate with Patient Country of Origin // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. №4. – P.1119-1128.

16. Supply P, Lesjean S, Savine E., et al. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of Mycobacterium tuberculosis based on mycobacterial interspersed repetitive units // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. №10. – P.3563-3571.

17. Weniger T., Krawczyk J., Supply P, et al. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of Mycobacterium tuberculosis complex bacteria // Nucleic Acids Res. – 2010. – Vol. 38. – P.326-331. <http://www.miru-vntrplus.org>

**Информация об авторах:** 664025, Иркутск, Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: svetnii@mail.ru, Огарков Олег Борисович – к.б.н., заведующий лабораторией; Жданова Светлана Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник; Зарбуев Антон Найданович – к.м.н., главный врач; Бадлеева Мария Владимировна – к.м.н., доцент; Унтанова Лариса Семеновна – к.м.н., заведующий отделом; Темирбаева Ирина Викторовна – старший инспектор – врач медицинского отдела, майор; Лац Анна Александровна – младший научный сотрудник; Савилов Евгений Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

© БАРАХОВСКАЯ Т.В., ВЕРЛАН Н.В., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., БЕССОНОВА Л.О. – 2012  
УДК [616.831-007.17+616.441-008.64]-085.21

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕКСИДОЛОМ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Татьяна Васильева Бараховская<sup>1</sup>, Надежда Вадимовна Верлан<sup>1</sup>,  
Лариса Станиславовна Колесниченко<sup>2</sup>, Любовь Орестовна Бессонова<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии и биохимии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме.** Проведено клинико-фармакологическое исследование влияния мексидола на антиоксидантную активность глутатиона и ферментов его метаболизма у больных хронической церебральной ишемией (ХЦИ) и гипотиреозом старших возрастных групп. Предикторами эффективности терапии мексидолом при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в сочетании с гипотиреозом служат: высокая концентрация глутатиона в плазме и низкая активность глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, гипотиреоз, глутатион, фармакотерапия, антиоксиданты, мексидол.

### PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF FREE RADICAL PROCESSES IN PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AND HYPOTHYROIDISM WITH MEXIDOLUM

T.V. Barakhovskaya<sup>1</sup>, N.V. Verlan<sup>1</sup>, L.C. Kolesnichenco<sup>2</sup>, L.O. Bessonova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The clinical pharmacological investigation of mexidolum influence on the endogenous antioxidant protection in patients of older age groups suffering from discirculatory encephalopathy and hypothyroidism of overage degree of severity has been performed. The predictor of pharmacotherapeutic correction of free radical processes by mexidolum is high concentration of glutathione in blood plasma and low activity of glutathione peroxidase in erythrocytes.

**Key words:** cerebral ischemia, hypothyroidism, glutation, pharmacotherapy, antioxidant, mexidolum.

Повышение частоты цереброваскулярных расстройств обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, сочетанием с заболеваниями,

утяжеляющими сосудистое повреждение, такими как – гипотиреоз [7]. Поражение нервной системы при ХЦИ и гипотиреозе с формированием астенического, депрес-

сивного, полиневритического синдромов, нарушением когнитивных функций объединяет эти две нозологические формы, несмотря на разность патогенетических механизмов. В настоящее время широко рассматривается взаимосвязь нарушений в центральной нервной системе с формированием в организме больных с гипотиреозом оксидативного стресса, к повреждающему действию которого мозг проявляет высокую чувствительность [5]. Защиту от повреждающего действия активных форм кислорода обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты системы глутатиона [10]. У больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) в сочетании с гипотиреозом наблюдались как качественные, так и количественные сдвиги в системе глутатиона и активности ферментов его метаболизма ГПО, глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) [1]. Сложный патогенез церебральных ишемических и эндокринных нарушений предполагает многокомпонентное фармакотерапевтическое воздействие на важнейшие звенья патологического процесса [3]. Этой задаче в полной мере отвечает средство метаболического и вазоактивного действия – мексидол [2,6].

Цель исследования: оптимизация фармакотерапии мексидолом системы глутатиона при сочетанной патологии (ХЦИ и гипотиреозе) у больных старших возрастных групп.

### Материалы и методы

Фармакологическое влияние мексидола изучали у 38 больных, 19 из них страдали ДЭ; 19 – сочетанной патологией (ДЭ и гипотиреозом). Исследуемый препарат – мексидол применяли в таблетках по 125 мг 3 раза в день курсом 3 недели. В группу сравнения было выделено 38 больных с клиническими проявлениями ДЭ и 21 больной составлял группу контроля.

Базисная фармакотерапия носила однотипный характер. Заместительная гормональная терапия больных с гипотиреозом проводилась левотироксином в дозе 1,6-1,8 мкг/кг под контролем уровня ТТГ в диапазоне 0,4-4,0 мМЕ/л. Средний возраст больных составил  $72,4 \pm 6,3$  лет.

Мексидол (Mexidolum) – этилметилгидроксипиридина сукцинат (химическое название: 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат), является отечественным оригинальным препаратом, механизм действия которого определяется антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами [4].

Антиоксидантные свойства мексидола оценивали по их влиянию на показатели системы глутатиона. Концентрацию глутатиона (GSH) определяли с 5,5-ди-тиобис-2-нитробензоатом, активность ферментов метаболизма глутатиона ГПО, ГТ, ГР – стандартными спектрофотометрическими методами. Исследование изучаемых параметров проводили в эритроцитах и плазме крови больных.

Выборка была проверена на нормальность распределения по критерию Колмагорова-Смирнова. Статистическая обработка результатов проведена с использованием t Стьюдента. Анализировались только значимые изменения ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В эритроцитах до и после лечения мексидолом в группе с сочетанной патологией уровень GSH не изме-

нялся, ни относительно группы контроля, так и относительно групп после лечения. Концентрация GSH в плазме при сочетанной патологии значительно отличалась от контроля на 388% ( $20,30 \pm 2,53$  и  $99,18 \pm 12,3$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) и после лечения мексидолом приблизилась к норме. Разница концентрации GSH в плазме между группами больных при сочетанной патологии до и после лечения мексидолом также была очень высокой и отличалась на 76% ( $99,18 \pm 12,3$  и  $24,12 \pm 2,58$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние мексидола на концентрацию глутатиона и активность ферментов глутатиона в эритроцитах и плазме у больных дисциркуляторной энцефалопатией и гипотиреозом

Показатели	Контроль (n=12-17)	ДЭ и гипотиреоз до лечения (n=17)	ДЭ и гипотиреоз после лечения (n=19)	%	
Концентрация GSH в эритроцитах (ммоль/л)	2,57±0,19	2,53±0,10	2,50±0,18	1↓	
Концентрация GSH в плазме (мкмоль/л)	20,30±2,53	99,18±12,37***	24,12±2,58 <sup>bbb</sup>	76↓ <sup>aaa</sup>	
Ферменты	Активность в нмоль/мин/ на 1 мг белка				
ГПО	эритроциты	17,42±1,92	31,53±3,86**	45,33±6,30*** <sup>b</sup>	44↑ <sup>a</sup>
	плазма	2,18±0,24	3,59±0,38 **	2,99±0,17***	17↓
ГТ	эритроциты	3,02±0,20	2,13±0,15**	2,73±0,22 <sup>bb</sup>	28↑ <sup>aa</sup>
	плазма	1,20±0,11	0,43±0,04***	0,53±0,04***	22↑
ГР	эритроциты	2,19±0,19	2,68±0,19	3,56±0,28*** <sup>bb</sup>	33↑ <sup>aa</sup>
	плазма	0,34±0,02	0,53±0,04***	0,66±0,05*** <sup>b</sup>	24↑ <sup>a</sup>

Примечание: значимость различий с группой контроля: \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; значимость различий до и после лечения в группах с сочетанной патологией: <sup>b</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>bb</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>bbb</sup> –  $p < 0,001$ ; % – процент изменений между группами до и после лечения мексидолом <sup>a</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>aa</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>aaa</sup> –  $p < 0,001$ ; GSH – восстановленный глутатион; ГПО – глутатионпероксидаза; ГТ – глутатионтрансфераза; ГР – глутатионредуктаза; ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия.

Уровень активности ГПО в эритроцитах крови до лечения был выше по сравнению с контролем на 81% ( $17,42 \pm 1,92$  и  $31,53 \pm 3,86$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,01$ ), после лечения данный показатель возрос еще значительней и по отношению к группе контроля отличался на 160% ( $17,42 \pm 1,92$  и  $45,33 \pm 6,30$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,001$ ). Снижение активности ГТ в эритроцитах до лечения относительно контрольной группы составило 29%, после лечения мексидолом данный показатель приблизился к условной норме. Разница между группами до и после лекарственной коррекции составила 28% ( $2,13 \pm 0,15$  и  $2,73 \pm 0,22$  нмоль/мин на 1 мг белка соответственно;  $p < 0,05$ ). Активность ферментов ГПО и ГТ в плазме до и после лечения значимо не изменилась. Активность ГР в эритроцитах значительно повысилась после лечения ( $2,68 \pm 0,19$  и  $3,56 \pm 0,28$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,01$ ). Выявленные изменения отмечены и в активности ГР в плазме крови у больных с сочетанной патологией. Этот фермент был повышен относительно показателей лиц группы контроля на 56% и после применения мексидола возрос еще значительней и отличался от контроля на 93% ( $0,34 \pm 0,02$  и  $0,66 \pm 0,05$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,001$ ). Изменения между сравниваемыми группами до и после лечения мексидолом составили 24% ( $0,53 \pm 0,04$  и  $0,66 \pm 0,05$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,05$ ).

Можно заключить, что практически «нормализовались» три показателя из восьми изучаемых: в плазме – GSH и ГПО, в эритроцитах – ГТ. Сохранился высокий функциональный потенциал активности важнейших компонентов системы глутатиона: плазменной ГПО, ГР и эритроцитарной ГТ, в обеих средах был стабилен высокий уровень функционирования ГР. Рядом авторов [8,9,10] убедительно показано, что одна из основных ролей в формировании антиоксидантного ответа принадлежит ГПО и ГТ, функционирование ГР всегда сопряжено с ферментами, окисляющими глутатион при процессе восстановления перекисей. Зарегистрированные

изменения могут быть связаны с индукцией ферментов системы глутатиона под влиянием мексидола.

Таким образом, благодаря действию мексидола уменьшилось функциональное напряжение антиоксидантной глутатионовой системы. Под влиянием препарата снизилась интенсивность процессов липопероксидации и цитолиза. Полученные результаты сви-

детельствуют в пользу антиоксидантной активности мексидола, которая реализуется у больных, страдающих сложной сочетанной патологией – цереброваскулярной ишемией и гипотиреозом.

Основными предикторами эффективности терапии мексидолом при ХЦИ в сочетании с гипотиреозом служат: высокая концентрация глутатиона в плазме и низкая активность ГПО в эритроцитах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бараховская Т.В., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В. Свободнорадикальное повреждение при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №1. – С.39-40.
2. Верлан Н.В., Бараховская Т.В., Колесниченко Л.С. Фармакологическая коррекция мексидолом свободнорадикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – Вып.12. – С.11-14.
3. Верлан Н.В. Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2008. – 210 с.
4. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол – основные эффекты, механизм действия, применение: метод. рек. – М., 2005. – С. 54-60.
5. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. №2. – С.1-9.

6. Лучкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта // Поликлиника. – 2008. – №5. – С.58-62.

7. Провоторов В.М., Грекова Т.И., Будневский А.В. Особенности психического статуса у больных йоддефицитным зобом после лечения препаратами тиреоидных гормонов // Успехи соврем. естествознания. – 2009. – Т. 129. №2. – С.181-190.

8. Bharat N. Dave, Nutan M. Paradkar. Total superoxide dismutase, Cu/Zn superoxide dismutase and glutathione peroxidase in untreated hyperthyroidism and hypothyroidism // JK Science. 2009. – Vol. 11. №1 – P.6-10.

9. Comhair S.A., Erzurum S.C. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase // Antioxid. Redox Signal. – 2005. – Vol. 7. – P.72-79.

10. Kulinski V.I., Kolesnichenko L.C. // Biochimiy. – 2009. – Vol. 55. №3. – P.225-240.

**Информация об авторах:** Бараховская Татьяна Васильевна – доцент кафедры, к.м.н., 664007, Иркутск, ул. Карла-Либкнехта – 97 «А»; кв. 46, e-mail: tvbar@bk.ru, тел.: 8(3952)-627-641; Верлан Надежда Вадимовна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Бессонова Любовь Орестовна – ассистент, к.м.н.

© РУСАНОВА Д.В., ЛАХМАН О.Л. – 2012  
УДК: 613.632:616833 – 073.7

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕЙРОТОКСИКАНТОВ

Дина Владимировна Русанова<sup>1</sup>, Олег Леонидович Лахман<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>НИИ медицины труда и экологии человека, Ангарск, директор – член-корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников, клиника, гл. врач – д.м.н., проф. О.Л. Лахман; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

**Резюме.** Представлена оценка эффективности электронейромиографического обследования с помощью многофакторного дискриминантного анализа при выявлении функциональных изменений в периферических нервах у стажированных лиц, работавших в производстве винилхлорида (1 группа), эпихлоргидрина (2 группа) и подвергавшихся воздействию паров металлической ртути (3 группа обследованных). Установлено, что для 1 и 2 группы большее значение имело изменение показателей в дистальных отделах нервов верхних конечностей: резидуальной латентности и М-ответа. В 3 группе наиболее достоверными были показатели, характеризующие состояние сенсорного и моторного компонентов нервов нижних конечностей.

**Ключевые слова:** электронейромиография, периферические нервы, эпихлоргидрин, винилхлорид, металлическая ртуть.

### EFFICIENCY OF ELECTRONEUROMYOGRAPHIC EXAMINATION IN REVEALING THE EARLY SIGNS OF PERIPHERAL NERVE INJURY IN OCCUPATIONAL INTOXICATION

D.V. Russanova<sup>1</sup>, O.L. Lakhman<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Angarsk, Russia;  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The efficiency assessment of the electroneuromyographic examination using the multifactor discriminant analysis in revealing the functional changes in the peripheral nerves in the persons with a long-term working period at the production of vinyl chloride – Group 1, epichlorohydrin – Group 2 and those exposed to the metallic mercury vapours – Group 3 has been presented in this paper. The index change in the distal nerve section of the upper extremities: the residual latency and M-responsiveness was found to be a more significant value for Group 1 and 2. The rate indices of conducting the impulse over sensoric and motoric nerve components of the lower extremities were revealed to be more significant for the employees of Group 3.

**Key words:** electroneuromyography, peripheral nerves, epichlorohydrin, vinyl chloride, metallic mercury.

По официальной статистике хронические интоксикации различными химическими веществами, включая яды нейротропного действия, занимают небольшое место в структуре профессиональной заболеваемости: показатели их удельного веса в последние годы не превышали более 1,5% [9]. Однако многие химические вещества при длительном или временном контакте способны вызывать нарушения многих систем организма, в том числе, нервной системы. В литературе накоплены сведения об условиях труда работающих в производствах поливинилхлорида, эпихлоргидрина (ЭПХГ), каустика методом ртутного электролиза [1,4,5]. На производствах отмечалось превышение ПДК токсических веществ в воздухе рабочей зоны в десятки раз, что приводило к нарушению здоровья работающих [2,10]. Клинико-экспериментальными исследованиями установлено, что основные химические вещества, воздействующие на работающих данных производств, обладают нейротропным эффектом [3,4,9].

Обследование лиц, контактирующих с винилхлоридом (ВХ), и результаты экспериментального изучения нейротоксичности показали высокую чувствительность ретикулярной формации ствола мозга к ВХ, изменение биоэлектрической активности задних ядер гипоталамуса и изменение нейрогуморальных взаимоотношений в организме при контакте с этим соединением. При длительном контакте с ВХ у рабочих может развиваться хроническая интоксикация, с диагностированием нервно-психических нарушений, формируется полинейропатия (ПНП) [6]. Однако, данные о механизме развития повреждения периферических нервов противоречивы.

Основными химическими веществами, загрязняющими воздух рабочей зоны в процессе получения ЭХГ, являются хлористый аллил (ХА), ЭХГ, хлор, хлористый водород, дихлорпропан, пропилен. Хлористый аллил из перечисленных веществ является высокотоксичным соединением, поражающим нервную и сердечно-сосудистую систему, печень, почки. Функциональные расстройства нервной системы сопровождаются головными болями сжимающего характера, головокружением, потемнением в глазах, нарушениями сна, эмоциональной неустойчивостью, болями и нарушениями чувствительности в конечностях. Наблюдаются повышенная потливость, нарушение терморегуляции, общая слабость, повышенная утомляемость [1].

При воздействии металлической ртути, ее пары, поступая в легкие, окисляются, и в виде неорганических соединений (НСР), через альвеолярный эпителий поступают в кровь, образуя ртутные альбуминаты. Экспериментальные данные свидетельствуют о высокой тропности металла к ткани головного мозга, наблюдаются изменения в функциональном состоянии периферических нервов по типу невропатии. У больных с профессиональной хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) чаще отмечается латентное (субклиническое) течение невропатий [7,8].

Следует отметить, что в генезе токсических поражений нервной системы недостаточно выяснена роль нарушений рецепторной иннервации нейронов периферического отдела, хотя в сложном патогенезе нейроинтоксикаций значительная роль принадлежит дисфункции не только центральной, но и периферической нервной системы.

Исходя из вышеизложенного, целью работы было проведение исследований для оценки характера изменений состояния периферических нервов на раннем этапе воздействия профессиональных нейротоксикантов на примере воздействия винилхлорида, эпихлоргидрина и соединений металлической ртути.

#### Материалы и методы

В условиях клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН были обследованы стажирован-

ные рабочие (41 человек) цеха производства ВХ и поливинилхлорида (средний возраст – 49,2±4,4 лет, средний стаж – 18,1±5,6 лет). У 52,6% обследованных диагностировалось астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство, в 36,5% случаев установлена вегетативная дисфункция с кардиоваскулярными и периферическими вегетативными нарушениями, у 5,5% встречались гипервентиляционные нарушения. По данным неврологического осмотра и результатам ЭНМГ вегетативно-сенсорная ПНП встречалась в 5,5% случаев, Вторую группу составили стажированные работники производства ЭХГ – 48 человек (средний возраст 41,2±4,8 лет, средний стаж работы – 18,8±1,7 лет). Астеническое расстройство (легко и умеренно выраженное) встречалось у 44,7% обследованных, у 63,8% диагностирована вегетативная дисфункция с кардиоваскулярными и периферическими вегетативными нарушениями, гипервентиляционные нарушения встречались в 2,1%. По данным неврологического осмотра и результатам ЭНМГ вегетативно-сенсорная ПНП выявлена в 6,5% случаев. В третью группу вошло 47 человек – стажированных работников, контактирующих с соединениями металлической ртути. Средний возраст – 49,2±4,4 лет, средний стаж – 18,1±5,6 лет. Астеническое расстройство составляло 62,2% случаев. Вегетативная дисфункция диагностирована у 50,9% обследованных. Встречались кардиоваскулярные (28% случаев) и периферические (24,5%) вегетативные нарушения. По данным неврологического осмотра и результатам ЭНМГ вегетативно-сенсорная ПНП конечностей наблюдалась в 5% случаев.

Всем обследованным проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) по общепринятой методике с помощью миографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново). Изучались показатели моторного и сенсорного компонентов нервов верхних и нижних конечностей при стандартном наложении поверхностных пластинчатых электродов [8]. Полученные результаты сравнивались с данными обследования 26 здоровых мужчин, не имевших контакта с токсическими химическими веществами, средний возраст 42,7±6,8 лет.

Исследования проводились в рамках НИР «Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы» в соответствии с принятыми этическими стандартами (решение комитета по биомедицинской этике от 29.05.2008 года). Работа осуществлялась с согласия пациентов, не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов в соответствии с требованиями, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программ «Statistica for Windows – 6 версия». В работе использовался многофакторный дискриминантный анализ с применением модуля «Discriminant analysis» пакета прикладных программ STATISTICA – версия 6 фирмы StatSoft Inc. (США) [11].

#### Результаты и обсуждение

При анализе полученных ЭНМГ-результатов в 1 группе у 67% пациентов отмечалось субпороговое снижение скорости проведения импульса (СПИ) по большеберцовому нерву (до 39,5 м/с). На верхних конечностях у 38% лиц отмечалось субпороговое снижение СПИ в дистальном отделе обследованных нервов (до 46,5 м/с). При стимуляции срединного нерва в 9% случаев отмечалось увеличение времени прохождения импульса на уровне концевых немиелинизированных волокон. Состояние сенсорного компонента характеризовалось снижением СПИ на нижних конечностях до 42,6 м/с у 28% обследованных. На верхних конечностях снижение скорости проведения отмечалось в 20% случаев и носи-

Таблица 2

Достоверность наиболее информативных показателей ЭНМГ у стажированных лиц, контактировавших с ЭХГ

Показатели	F включения	p
Резидуальная латентность локтевого нерва, мс	31,01	0,00002
Амплитуда М-ответа локтевого нерва, мВ	16,15	0,0002
Резидуальная латентность срединного нерва, мс	9,16	0,004
Скорость проведения импульса по сенсорному компоненту нижних конечностей, м/с	8,11	0,006
Амплитуда М-ответа большеберцового нерва, мВ	7,8	0,007

ло, как правило, субпороговый характер.

Тестирование моторного компонента нервов на верхних и нижних конечностях во 2 группе выявило наиболее часто встречающееся субпороговое снижение СПИ по большеберцовому нерву до 37,0 м/с у 68% лиц. На руках снижение скоростных показателей регистрировалось в 20% случаев (до 46,0-48,0 м/с). Тестирование сенсорного компонента нервов выявило преимущественное снижение СПИ на нижних конечностях в 44% случаев. Скорость проведения регистрировалась в пределах 55,5-45 м/с.

Наиболее выраженные изменения в состоянии моторного компонента обследованных нервов у лиц 3 группы отмечались по большеберцовому нерву. В 90% случаев наблюдалось снижение СПИ по дистальному отделу нервного ствола до 38,0-36,5 м/с, у 12% регистрировалось возрастание времени прохождения импульса на уровне концевых немиелинизированных волокон (возрастание резидуальной латентности – РЛ). У 50% лиц отмечались признаки демиелинизирующего поражения дистальных отделов срединного и локтевого нервов: снижение СПИ регистрировалось до 44,0-48,0 м/с. В 25% случаев наблюдалось возрастание РЛ при стимуляции срединного нерва до 3,5-3,7 м/с. Стимуляция сенсорного компонента выявила снижение СПИ на верхних конечностях до 48,0-42,0 м/с в 40% случаев. У 50% обследованных регистрировалось снижение СПИ по аксонам нижних конечностей (до 38,0-42,0 м/с).

Проведенный далее дискриминантный анализ и расчет канонической величины позволил определить наиболее достоверные и информативные ЭНМГ-показатели. В ходе обработки данные каждой группы обследованных сравнивались с результатами контрольной группы.

В таблице 1 представлена достоверность и информативность ЭНМГ показателей, полученных в 1 группе обследованных после проведения дискриминантного анализа и расчета канонической величины.

Таблица 1  
Статистическая значимость наиболее информативных показателей ЭНМГ у стажированных лиц, контактировавших с ВХ

Показатели	F включения	p
Амплитуда М-ответа локтевого нерва, мВ	16,11	0,0001
Резидуальная латентность локтевого нерва, мс	7,28	0,009

В таблице 2 представлена достоверность и информативность ЭНМГ показателей, полученных в результате проведения дискриминантного анализа и расчета канонической величины во 2 группе обследованных.

Установлено, что информативными при воздействии ЭХГ и ВХ являлась резидуальная латентность (РЛ) срединного ( $p=0,004$  при воздействии ЭХГ) и локтевого нервов ( $p=0,00002$  при воздействии ЭХГ и  $p=0,009$  при воздействии ВХ), а также амплитуда М-ответа локтевого нерва ( $p=0,0002$  – при воздействии ЭХГ и  $p=0,0001$  – ВХ).

## ЛИТЕРАТУРА

- Алекперов И.И., Винокурова И.И. Токсикология, гигиена, клиника и профилактика воздействия хлористого аллила на организм работающих в производстве эпихлоргидрина. – Сумгаит, 1983. – С.85-87.
- Антипанова Н.С., Громова Г.И., Домрачева Н.С. Гигиеническая оценка содержания ртути в организме работников электрохимического производства каустической соды

В таблице 3 представлены данные дискриминантного анализа и канонической величины в группе стажированных лиц, подвергавшихся воздействию ртути.

В 3 группе первое место по степени чувствительности занимает амплитуда сенсорного компонента ( $p=0,004$ ) и СПИ ( $p=0,005$ ) по двигательным волокнам большеберцового нерва. Меньшая чувствительность установлена

Таблица 3

Достоверность наиболее информативных показателей ЭНМГ у стажированных лиц, при воздействии ртути

Показатели	F включения	p
Значение проксимально-дистального коэффициента срединного нерва	9,60	0,003
Амплитуда сенсорного компонента большеберцового нерва, мкВ	8,82	0,004
СПИ по моторному компоненту большеберцового нерва, м/с	8,48	0,005
СПИ в дистальном отделе моторного компонента локтевого нерва, м/с	7,59	0,007
СПИ в дистальном отделе моторного компонента срединного нерва, м/с	6,80	0,011
Амплитуда сенсорного ответа срединного нерва, мкВ	6,46	0,010
СПИ по сенсорному компоненту срединного нерва, м/с	3,23	0,043

у значения скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов верхних конечностей ( $p=0,007$  – для СПИ по моторному компоненту локтевого и  $p=0,011$  по срединному нерву;  $p=0,043$  – скорость проведения по афферентным волокнам срединного нерва).

Таким образом, при исследовании установлена высокая чувствительность ЭНМГ-показателей для выявления ранних изменений в периферических нервах при воздействии рассмотренных токсических веществ. Наибольшую значимость при токсических воздействиях имели показатели, характеризующие состояние дистальных отделов периферических аксонов. Для выявления функциональных изменений в периферических нервах у стажированных лиц при воздействии ЭХГ и ВХ большее значение имело изменение показателей в дистальных отделах нервов верхних конечностей: РЛ и изменение амплитуды М-ответа. У работающих при воздействии ртути наиболее достоверными были ЭНМГ-показатели, характеризующие состояние сенсорного и моторного компонентов нервов нижних конечностей. Несколько меньшая степень информативности выявлена для скоростных показателей на руках.

Полученные данные позволяют оптимизировать проведение ЭНМГ-обследования при воздействиях нейротропных токсических веществ без ущерба для точности диагностики. ЭНМГ может использоваться в качестве дополнительного диагностического метода при обследовании лиц с подозрением на профессиональные интоксикации. Выявление признаков латентной ПНП подтверждает токсическую природу патологии нервной системы и, при исключении этиологического значения других токсических факторов, может свидетельствовать в пользу больного.

// Гигиена и санитария. – 2002. – №4. – С.28-29.

3. Витхолтер Х. Метаболические и токсические нейропатии // Межд медицинский журнал. – 2002. – Т. 5. – С.446-449.

4. Жукова Е.В. Вопросы гигиены труда в крупнотоннажном производстве поливинилхлорида // Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – №6. – С.17-20.

5. Калыганов П.И. Клиническая характеристика начальных проявлений хронического воздействия винилхлорида //

Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – №4. – С.29-32.

6. Лемешевская Е.П., Савченков М.Ф., Бенеманский В.В. Отдаленные последствия комбинированного воздействия винилхлорида и дихлорэтана (экспериментальное исследование) // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №3. – С.9-12.

7. Колесов В.Г., Лахман О.Л., Катаманова Е.В. и др. Методы диагностики при периодических медицинских осмотрах трудящихся. Токсические поражения нервной системы: метод. рекомендации. – Ангарск, 2005. – 50 с.

8. Николаев С.Г. Практикум по клинической электроней-

ромиографии. – Иваново: ИГМА, 2003. – 264 с.

9. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2010 году: Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Под ред. М.В. Фокина. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 76 с.

10. Лахман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. и др. Проблемы профессиональной нейроинтоксикации в современных условиях // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – №4. – С.68-71.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

**Информация об авторах:** Русанова Дина Владимировна – к.б.н., н.с., 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12-а микрорайон, д. 3 тел. 8(3955) -554327, e-mail: int@irmail.ru; Лахман Олег Леонидович, д.м.н., профессор, тел.: 8 (3955) – 554327, e-mail: lakhman\_o\_l@mail.ru.

© САЮТИНА С.Б., РОЖКОВА Н.Ю. – 2012

УДК [616.858+616.831-005.4]:616.89.45/48

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Светлана Борисовна Саютина, Нина Юрьевна Рожкова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В. В. Шпрах, кафедра информатики и компьютерных технологий, зав. – к.г.-м.н., доц. И.М. Михалевич)

**Резюме.** Проведено исследование состояния когнитивных функций у 100 пациентов с болезнью Паркинсона, 78 из которых имели сопутствующую хроническую церебральную ишемию. Показана статистически значимая большая выраженность когнитивных расстройств у пациентов с сочетанной патологией. Наличие артериальной гипертензии 3 степени, ишемической болезни сердца, гипертрофии левого желудочка и острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе ассоциировались с более низкими баллами по данным нейропсихологического исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, хроническая церебральная ишемия.

## COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE AND CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

S.B. Sayutina, N.Y. Rozhkova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** Investigation of cognitive function in 100 patients with Parkinson's disease had been conducted and 78 of these patients had concomitant chronic cerebral ischemia. It had showed a significantly greater severity of cognitive impairment in patients with combined pathology. The presence of hypertension of the third degree, coronary heart disease, left ventricular hypertrophy and acute cardiovascular events in history were associated with lower scores on the data of neuropsychological study.

**Key words:** Parkinson's disease, cognitive impairment, chronic cerebral ischemia.

Когнитивные нарушения (КН) при болезни Паркинсона (БП) являются одними из наиболее распространенных немоторных проявлений заболевания. Расширенное нейропсихологическое исследование позволяет выявить КН у 90-95% пациентов с БП [1,5]. Выраженность КН при БП зависит от возраста дебюта и длительности заболевания, уровня образования, тяжести двигательных нарушений, характера проводимой терапии, сосудистых факторов риска [6,10,12].

Вклад сердечно-сосудистых факторов в развитие КН при БП оценивается весьма неоднозначно. В исследовании J. Sławek и соавт. ХИГМ при БП увеличивала тяжесть КН, при этом риск развития деменции коррелировал с объемом поражения белого вещества мозга и тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) [16]. Гипергомоцистеинемия у пациентов с БП ассоциируется с повышенным риском развития как острых сердечно-сосудистых событий, так и КН [18]. Связь между КН при БП и курением, приемом алкоголя, сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), гиперхолестеринемией и перенесенным инсультом в ряде исследований была умеренной или отсутствовала [4,13,16]. Учитывая пожилой возраст большинства пациентов с БП и высокую частоту у них сердечно-сосудистых факторов риска, большой интерес представляет оценка вклада ХИГМ в развитие когнитивной дисфункции при БП.

Цель исследования: изучить выраженность КН у пациентов с БП в сочетании с ХИГМ, оценить связь когнитивной дисфункции с паркинсоническими и сердечно-сосудистыми факторами.

### Материалы и методы

Проведено обследование 100 пациентов с БП, из них 50% были мужчины. Основную группу составили 72 человека, страдающих БП в сочетании с ХИГМ. Средний возраст 65,39±9,05 года. В группу сравнения (n=28) были включены пациенты с БП, но не имевшие признаков ХИГМ. Средний возраст 56,46±8,40 года. Длительность БП в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различалась (4,82±2,79 и 4,93±3,22 соответственно, p>0,05).

Диагноз устанавливали согласно общепринятой Международной классификации болезней [2]. Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)) [8]. Стадию заболевания оценивали по шкале Хена и Яра [11]. Анализ КН про-

Таблица 1

Результаты нейропсихологического исследования когнитивных функций при БП и при БП в сочетании с ХИГМ

Показатель	БП + ХИГМ n=78	БП n=28
<b>CDT</b>	7,47±1,66	9,21±1,29**
<b>MMSE</b>	25,59±2,97	28,50±2,06**
ориентация во времени	4,72±0,831	4,93±0,38
ориентация в месте	4,87±0,58	4,97±0,38
восприятие	3,00	3,00
счет	3,83±1,27	4,57±0,99*
память	1,49±0,79	2,29±0,94**
называние предметов	2,01±0,12	2,00±0,00
повторение сложного предложения	0,66±0,11	0,89±0,12*
трехэтапная команда	2,79±0,48	2,96±0,189
чтение	0,98±0,02	1,00±0,00
письмо	0,94±0,05	1,00±0,00
рисунк	0,43±0,11	0,78±0,16*
<b>FAB</b>	14,86±2,18	16,93±2,21**
концептуализация	2,80±0,60	2,82±0,61
беглость речи	2,70±0,66	2,79±0,63
динамический праксис	2,03±0,65	2,75±0,52**
простая реакция выбора	2,14±0,57	2,75±0,52**
усложненная реакция выбора	2,39±0,62	2,86±0,36*
хватательный рефлекс	2,76±0,67	2,96±0,189
Категориальные ассоциации	14,58±5,35	19,36±4,20**
Литеральные ассоциации	10,92±4,49	14,68±4,80*
Проба Шульте (сек.)	68 [50;89,5]	47 [42;66,75]*

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,0001$ .

структивного праксиса, счета, памяти и речи. Пациенты с ХИГМ имели более тяжелый лобный дефицит, что проявлялось в форме затруднений при выполнении проб на динамический праксис, простой и усложненной реакциях выбора. В основной группе наблюдались достоверно худшие показатели речевой и общей психической активности, внимания.

Исследование по HADS в основной и контрольной группах не выявило статистически значимых отличий по выраженности тревоги ( $11,00 \pm 3,95$  и  $11,75 \pm 4,57$  соответственно,  $p > 0,05$ ) и депрессии ( $11,54 \pm 3,36$  и  $11,36 \pm 4,74$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

Для уточнения связи отдельных клинических и социально-биологических факторов с суммарными баллами MMSE и FAB был проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена (табл. 2).

Наиболее выраженная отрицательная корреляционная связь тяжести когнитивного дефицита наблюдалась с возрастом пациентов на момент исследования и при дебюте заболевания, что согласуется с данными других авторов [6,10,12]. Выявлена обратная связь между оценкой MMSE, FAB и суммарным баллом по UPDRS, в большей степени разделом «Мышление, поведение, настроение» (пункты 1-4). Пациенты с более выраженными двигательными нарушениями (3 стадия по Хен-Яру, высокий балл по 18-31 пунктам UPDRS) имели более низкую оценку при нейропсихологическом исследовании. Лечение амантадинами, высокая эффективность агонистов дофаминовых рецепторов при стартовой терапии и низкие дозы препаратов леводопы ассоциировались с более благоприятным когнитивным профилем.

Корреляционный анализ позволил определить роль не только собственно паркинсонических, но и сердечно-сосудистых факторов. Установлена отрицательная связь между оценкой MMSE, FAB и длительностью АГ, АГ 3 ст., ИБС, преимущественно 2 функционального класса, гипертрофией левого желудочка, перенесенными острыми сердечно-сосудистыми событиями.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали большую выраженность и частоту КН у пациентов с БП в сочетании с ХИГМ, чем без нее. Определена корреляционная связь отдельных сердечно-сосудистых факторов с тяжестью КН по данным MMSE и FAB. Своевременное выявление и лече-

водился с использованием критериев Н.Н. Яхно [3], МКБ-10 [2] и модифицированных критериев R. Petersen [15]. Нейропсихологическое исследование включало применение шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) [9], батареи исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery (FAB)) [7], теста рисования часов (Clock Drawing Test (CDT)) [14], оценки вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), пробу Шульте. Аффективные нарушения выявляли с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) [17].

С целью верификации ХИГМ и исключения симптоматических форм паркинсонизма всем пациентам проводилось магнитно-резонансное исследование головного мозга (магнитно-резонансный томограф «Magnetom Avanto» фирмы SIEMENS (Германия), напряженность магнитного поля 1,5 Тл, диаметр апертуры 60 см).

Обследование пациентов осуществлялось после подписания ими добровольного информированного согласия, согласно Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Этическим комитетом ИГМАПО данное исследование было рассмотрено и одобрено (протокол заседания №3 от 21.01.2010).

Расчеты проводились с помощью статистического пакета STATISTICA 6.0. Параметрические данные представлялись как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, количественные ненормально распределенные как медиана и межквартильный размах, бинарные как доля и доверительный интервал. Для сравнения двух независимых выборок применяли соответственно t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни и  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Для изучения степени выраженности связи между признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с сопутствующей цереброваскулярной патологией. Частота КН в основной группе составила 90,3%, в группе сравнения – 28,6% ( $p < 0,0001$ ). В структуре КН у пациентов с БП в сочетании с ХИГМ умеренные КН (УКН) выявлялись чаще, чем лёгкие (ЛКН) и тяжелые (ТКН). При отсутствии ХИГМ когнитивные функции большинства пациентов (71,4%) соответствовали норме (рис. 1).

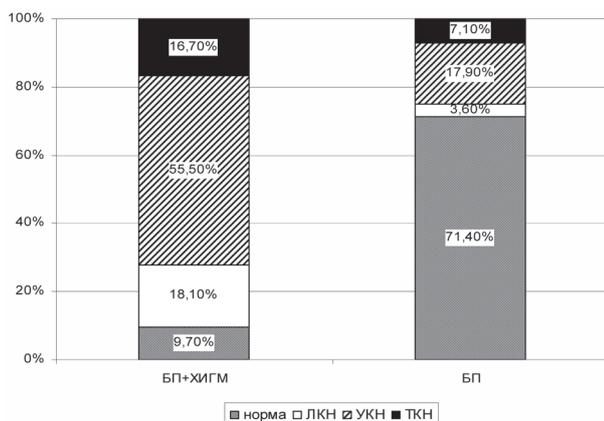


Рис. 1. Структура состояния когнитивных функций при БП (БП) и при БП в сочетании с ХИГМ (БП + ХИГМ), доли (%).

Анализ результатов нейропсихологического исследования когнитивных функций показал, что пациенты основной группы имели достоверно худшие результаты по всем диагностическим шкалам (табл. 1). По данным MMSE наиболее выражены были расстройства кон-

Таблица 2  
Данные корреляционного анализа Спирмена оценки MMSE, FAB и отдельными клиническими и социально-биологическими факторами ( $p < 0,05$ )

Показатель	балл по MMSE	балл по FAB
	r	r
Возраст	-0,478	-0,408
Возраст дебюта	-0,408	-0,354
Стадия по Хен-Яру	-0,287	-0,238
3 стадия по Хен-Яру	-0,218	-0,251
Быстрое прогрессирование	-0,276	-
Суммарный балл по UPDRS	-0,319	-0,301
Суммарный балл по 1-4 пунктам UPDRS	-0,538	-0,539
Суммарный балл по 5-17 пунктам UPDRS	-0,236	-0,230
Суммарный балл по 18-31 пунктам UPDRS	-0,266	-0,264
Оценка по шкале Шваба и Ингланда	0,331	0,342
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	-	-0,235
Высокая эффективность АДР при стартовой терапии	0,276	0,216
Терапия амантадинами	0,248	-
Суточная доза леводопы	-0,244	-0,232
Наличие пирамидной недостаточности	-0,400	-0,383
Острые сердечно-сосудистые события в анамнезе	-0,398	-0,233
Все инсульты в анамнезе	-0,297	-
Инсульты на фоне БП	-0,263	-
АГ	-0,314	-0,311
АГ, риск 4	-0,413	-0,380
Длительность АГ	-0,322	-0,302
АГ 3 ст.	-0,439	-0,312
ИБС	-0,333	-0,297
ИБС 2 функционального класса	-0,323	-
ХСН2	-0,249	-0,196
Гипертрофия левого желудочка	-0,317	-0,253
Нарушения ритма сердца	-0,250	-
Фибрилляция предсердий	-0,209	-

Примечание: «-» отсутствие значимой корреляции; АДР – агонист дофаминовых рецепторов; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ние АГ, ИБС, нарушений ритма сердца и профилактика острых сердечно-сосудистых событий позволит улучшить прогноз и состояние когнитивных функций у пациентов, страдающих БП.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, прил. №1. — С.13-18.
- МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. — Женева, 1995. — Т. 1. Ч. 1. — 698 с.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. журн. — 2006. — Т. 11. Прил. 1. — С.4-12.
- Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia

associated with Parkinson disease // Journal of the Neurological Sciences. — 2010. — Vol. 289 (1-2). — P.18-22.

5. Bronnick K., Emre M., Lane R., et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 2007. — Vol. 78. — P.1064-1068.

6. Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E., et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study // Neurology. — 2008. — Vol. 70 (13). — P.1017-1022.

7. Dubois B., Pillon B., Sternic N. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease // Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P.1238-1241.

8. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // Recent developments in Parkinson's disease / eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, A. Lieberman. — Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information. — 1987. — P.153-163.

9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State — A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiat. Res. — 1975. — Vol. 12. — P.189-198.

10. Hobson P., Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P.1043-1049.

11. Hoehn M., Jahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // Neurology. — 1967. — Vol. 17. — P.427-442.

12. Janvin C.C., Aarsland D., Larsen J.P. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. — 2005. — Vol. 18. — P.149-154.

13. Korczyn A.D. Vascular contribution to dementia in Parkinson's disease // Neurodegenerative Diseases. — 2010. — Vol. 7(1-3). — P.127-130.

14. Manos P.J. 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings // Psychiatric Times. — 1998. — Vol. 15. №10. — P.353-357.

15. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P.303-308.

16. Slawek J., Wieczorek D., Derejko M. et al. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease // Neurol. Neurochir. Pol. — 2008. — Vol. 42(6). — P.505-512.

17. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatry Scandinavica. — 1983. — Vol. 67. №6. — P.361-370.

18. Zoccollella S., Lamberti S.V., Ilceto G. et al. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia? // Current Medicinal Chemistry. — 2010. — Vol. 17(28). — P.3253-3261.

Информация об авторах: 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, Саятина Светлана Борисовна – доцент кафедры, к.м.н., e-mail: ain2000@rumbler.ru, Рожкова Нина Юрьевна – доцент кафедры, к.м.н.

© ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., PHOLWAT S., ЛАЦ А.А., АЛЕКСЕЕВА Г.И., КРАВЧЕНКО А.Ф., ЗОРКАЛЬЦЕВА Е.Ю., НОУРТ Е. САВИЛОВ Е.Д. – 2012  
УДК 579.873.21: 616-036.22

#### ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО И ВТОРОГО РЯДА У ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Светлана Николаевна Жданова<sup>1</sup>, Олег Борисович Огарков<sup>1</sup>, Sioron Pholwat<sup>2</sup>, Анна Александровна Лац<sup>1</sup>, Галина Ивановна Алексеева<sup>3</sup>, Александр Федорович Кравченко<sup>3</sup>, Елена Юльевна Зоркальцева<sup>4</sup>, Eric Ноурт<sup>2</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,4</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр проблем семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально-значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков;

<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases and International Health, Virginia Department of Health University of Virginia, USA;

<sup>3</sup>НПЦ «Фтизиатрия» РС(Я), директор – д.м.н. В.Л. Александров; <sup>4</sup>Иркутская государственная медицинская

академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. – В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

**Резюме.** Проведено исследование 49 клинических штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) на генетические маркеры устойчивости к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии. Для каждого изолята получен индивидуальный профиль из 6 генетических маркеров резистентности к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и фторхинолонам. Для этого были определены нуклеотидные последовательности генов *katG*, *rpoB*, *embB*, *rrs* и промотор-регионов *inhA* и *eis* МБТ от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территориях Иркутской области и Республики Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, лекарственная устойчивость, *katG*, *rpoB*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *inhA* и *eis* гены.

#### INVESTIGATIONS OF MUTATIONS RESPONSIBLE FOR RESISTANCE TO FIRST AND SECOND LINE OF TB DRUGS IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS FROM THE IRKUTSK OBLAST AND SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

S.N. Zhdanova<sup>1</sup>, O.B. Ogarkov<sup>1</sup>, A.A. Laz<sup>1</sup>, S. Pholwat<sup>2</sup>, G.I. Alekseeva<sup>3</sup>, A.F. Kravchenko<sup>3</sup>, S.I. Alekseeva<sup>3</sup>, E.Yu. Zorkalzeva<sup>4</sup>, E. Houpt<sup>2</sup>, E.D. Savilov<sup>1,4</sup>

(<sup>1</sup>Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS, Irkutsk; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases and International Health, Virginia Department of Health University of Virginia, USA;

<sup>3</sup>SPC "Phthisiology" Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk; <sup>4</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk)

**Summary.** The investigation of 49 clinical strains of *M. tuberculosis* (MBT) was performed for determination of genetic markers of resistance of first and second lines of anti-TB drugs. For each of isolates the individual profile from six genetic markers of resistance to rifampicin, isoniazid, ethambutol, aminoglycosides and fluoroquinolones has been obtained. DNA sequence of *katG*, *rpoB*, *embB*, *rrs* and two promoter regions of *inhA* and *eis* genes were determined for MBT from patients with primary TB living in Irkutsk Oblast and Republic of Sakha (Yakutia).

**Key words:** *M. tuberculosis*, drug resistance, genes *katG*, *rpoB*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *inhA*, *eis*.

Появление микобактерий туберкулеза (МТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) подчеркивает настоятельную необходимость изучения проявлений механизмов устойчивости к препаратам, используемым для лечения вызываемого ими заболевания. Определенные трудности в формировании проблемы МЛУ играют недостатки лабораторной диагностики туберкулеза (ТБ). Определение резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) на основе унифицированного культурального метода, принятого ВОЗ за международный стандарт, требует длительного времени (2-3 месяца). В настоящее время разработаны более быстрые (2-3 дня) молекулярно-биологические методы выявления генетических мутаций, ответственных за устойчивость МБТ к ПТП [3,5]. Тем не менее, наличие характерных мутаций не во всех случаях сопровождается обнаружением фенотипической резистентности МБТ, полученной в результате бактериологического тестирования.

Цель настоящей работы – молекулярно-генетическое исследование антибиотикорезистентных клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, находившихся на стационарном лечении в Иркутской области и Республике Саха (Якутия) (Р С(Я)) для определения роли молекулярного метода диагностики МЛУ в клинической практике.

#### Материалы и методы

Проведено исследование 49 ДНК случайно выбранных штаммов МБТ, собранных с косяков среды Левенштейна-Йенсена, выделенных с использованием соответствующих наборов производства ЦНИИ Эпидемиологии по протоколу производителя. Информация о штаммах получена из стандартной документации, составляемой в учреждениях фтизиатрической службы при проведении бактериологического исследования на лекарственную устойчивость штаммов МБТ. ПЦР маркерных генов и определение их нуклеотидной последовательности проводилось на базе Факультета Инфекционных болезней и Международного Здоровья, Университета штата Вирджиния, США, как описано ранее [5].

Статистические тесты проводили для уровня значимости  $p=0,05$ . Для подтверждения наличия различий

между исследуемыми признаками использовали метод  $\chi^2$ -квadrat. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Выявлено доминирующее присутствие устойчивости к рифампицину, сочетаемое с резистентностью к изониазиду в 40,8% (20/49) штаммов на основе результатов использования метода абсолютных концентраций. Полирезистентность в разных комбинациях антибиотиков с изониазидом обнаружена в 11 (22,4%) случаях, с рифампицином – в 3 (6,1%) случаях. В данной выборке наличие маркера МЛУ – устойчивости к рифампицину и изониазиду – определялось на уровне 87,0% от общего числа рифампицин-устойчивых штаммов, что соответствует полученным ранее данным [2,3,6].

В исследуемой группе обнаружены точечные мутации RRDR-региона *rpoB*-гена у 59,2% (29/49) изолятов; наиболее часто были выявлены мутации в кодоне 531 (Ser531Leu) – 42,9% (21/49) случаев, сочетающиеся в четырех штаммах с мутациями в одном из других кодонов: 456 (Val456Gly) – 1 штамм, 480 (Thr480Ile) – 2 штамма, 481 (Thr481Ala) – 1 штамм. Также были определены единичные штаммы с мутациями в кодонах 511 (Leu511Pro), 513 (Gln513Lys), 516 (His516Tyr) и 533 (Leu533Pro). Наблюдавшееся в нашей работе превалирование изменений в кодоне 531, свидетельствует об устойчивости высокого уровня к рифампицину (по другим исследованиям и в 526, 513 кодонах), по сравнению с тем, что замены в других кодонах связаны с умеренной устойчивостью [3]. В целом среди 23 рифампицин-устойчивых (выявленных методом абсолютных концентраций) штаммов мутации в исследованных локусах RRDR-региона *rpoB*-гена были обнаружены у 69,6% (16/23) штаммов. Отсутствие мутаций отмечено в 30,4% (7/23) изолятов от общего числа рифампицин-резистентных, и наличия мутаций у 6 рифампицин-чувствительных штаммов.

В качестве генетических маркеров устойчивости к изониазиду были определены: регион Ser315 *katG*-гена, а также позиции -8, 13 и -15 региона *inhA*. Мутации в кодоне Ser315, сопровождающиеся формированием устойчивости высокого уровня, обнаружены в 80,9% (34/42) штаммах. Изменения в позициях -15 и -8 про-

торного региона *inhA*, приводящие к умеренно устойчивому фенотипу, найдены в трех случаях (6,3%), которые совпадали с результатами бактериального теста на антибиотикорезистентность к изониазиду.

Наличие изменений в промоторном регионе *inhA* (C(-15)T и T(-8)A) также может сопровождаться формированием резистентности в этионамиду, препарату второго ряда химиотерапии туберкулеза. Поэтому было проведено сопоставление результатов культурального и молекулярного методов определения резистентности к этионамиду в группе 26 штаммов. Совпадения отмечены в 22 случаях (84,6%), проявившиеся отсутствием изменений в промоторном регионе *inhA* этионамид-чувствительных штаммов и в 15,4% (4/26) – мутациями у этионамид-чувствительных изолятов, также имеющими перекрестную устойчивость к изониазиду и мутации Ser315 *katG*-гена.

Устойчивость к этамбутолу (Emb) определена в 38,5% (15/39) изолятах по наличию замен в трех наиболее часто обнаруживаемых локусах – Met306, Asp354 и Gly406 – *embB*-гена. Замены в *embB306* и *embB406* встречаются у 41-89% всех случаев фенотипически Emb-резистентных штаммов [2,7,10,11]. Возникновение вышеуказанных мутаций было обнаружено не только в Emb-устойчивых штаммах (53,9% -7/13), но и в чувствительных штаммах (34,6% -9/26), что согласуется с результатами других работ [7,11]. При этом наличие

препаратам является определяющей характеристикой для штаммов с широкой лекарственной устойчивостью. Мутации *rrs* гена в исследуемых штаммах идентифицированы как замены A1401G и C1443G у 29,4% (5/17) канамицин-чувствительных изолятов и одного канамицин-устойчивого штамма, ни в одном случае не совпавших с наличием замен в *eis* гене. Мутации в *eis* гене обнаружены у 23,5% (4/17) канамицин-резистентных и у 18,5% (5/27) канамицин-чувствительных штаммов в виде G(-10)A, C(-12)T, C(-14)G C(-15)G.

В литературе описана закономерность [9], что наличие *rrs* A1401G ассоциировано с высоким уровнем резистентности к канамицину и амикацину, но обычно сопровождается низким уровнем резистентности к капреомицину и чувствительностью в ванкомицину. При этом мутации в области -10 и -35 промотора *eis* гена связывают с устойчивостью к канамицину, но не к амикацину [13]. То есть, клинические изоляты с мутациями промотора *eis* гена не предполагают перекрестной резистентности к амикацину. Обнаружение мутаций *eis* позволило различить штаммы, устойчивые к канамицину и те, которые устойчивы к канамицину и амикацину. Это может помочь предотвратить исключение потенциально эффективного препарата из схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и обеспечить более подробную эпидемиологическую характеристику штаммов.

Таблица

Частота мутаций, обнаруженных в клинических штаммах *Mycobacterium tuberculosis*

Антибиотик	Выявленные в генах мутации	% мутаций среди фенотипически устойчивых штаммов	% мутаций в исследуемой выборке	Частота встречаемости основных мутаций по результатам других исследователей, % [ссылка]	
				% мутаций среди фенотипически устойчивых штаммов	% мутаций в исследуемой выборке
Рифампицин	RRDR-регион <i>rpoB</i> -гена (Ser531Leu; Ser531Leu/Val456Gly; Ser531Leu/Thr480Ile; Ser531Leu/Thr481Ala; Leu511Pro; Gln513Lys; His516Tyr; Leu533Pro)	69,6 (16/23)	59,2 (29/49)	90-95 [3,5,11]	30-75 [3,5,11]
Изониазид	<i>katG</i> -ген (Ser315Thr Trp321Cys; Thr322Ala)	90,9 (30/33)	80,9 (34/42)	50-95 [2,7,9]	50-95 [2,7,9]
Этионамид	промотор-регион <i>inhA</i> (T(-8)A;G(-13)T;C(-15)T)	50,0 (2/4)	15,4 (4/26)	6-30 [2,3]	6-30 [2,3]
Изониазид	Промотор-регион <i>inhA</i> (T(-8)A;G(-13)T;C(-15)T)	15,3 (5/33)	11,9 (5/42)	6-30 [3,9]	6-30 [3,9]
Этамбутол	<i>embB</i> -ген (Met306Val; Gly406Ala; Asp354Ala)	53,9 (7/13)	38,5 (15/39)	47-89 [3,6,10]	20-70 [3,6,10]
Аминогликозиды (амикацин, канамицин, ванкомицин)	<i>rrs</i> ген (A1401G; C1443G)	5,9 (1/17)	15,0 (6/40)	23-57 [3,8]	16-61 [3,8]
Аминогликозиды (канамицин)	Промотор-регион <i>eis</i> (G(-10)A; C(-12)T; C(-14)G; C(-15)G)	23,5 (4/17)	21,4 (9/42)	27 [4,12]	43-70 [4,12]

мутаций в *embB*-гене у Emb-чувствительных штаммах (5 штаммов, 17,1%) всегда сопровождалось мутациями в *katG*-гене и положительными бак. тестами устойчивости к изониазиду, что по заключению ряда исследований может свидетельствовать также о формировании у этой группы штаммов устойчивости и к этамбутолу [3,11].

В целях исследования частоты развития резистентности к фторхинолонам у МБТ (25 изолятов) было оценено наличие мутаций в *gyrA* гене. Замена Ala90Val обнаружена в одном штамме с широкой лекарственной устойчивостью, в том числе и к фторхинолонам. В остальных случаях, как среди фенотипически устойчивых, так и среди чувствительных изолятов, определена мутация в 95 кодоне Ser95Thr. Эта мутация не несет ответственности за формирование резистентности к фторхинолонам [8].

Аминогликозиды – канамицин и амикацин – важные бактерицидные препараты, применяемые для лечения МЛУ ТБ, резистентность к одному или обоим этим

Описанные выше данные отражают среднюю частоту выявления мутаций генов *katG*, *embB*, *rrs*, и промотор-регионов *inhA* и *eis* генов среди фенотипически устойчивых штаммов [3]. Тем не менее, были отмечены несходные с данными других исследователей частоты замен в *rpoB* и *gyrA* генах (табл.). Так, в данной выборке наличие маркера МЛУ – устойчивость к рифампицину и изониазиду – определялось на более низком уровне, чем характерное для других территорий с высоким распространением МЛУ [2,3,7,10,12]. Отличны от других авторов результаты обнаружения изменений в RRDR-регионе *rpoB*-гена, считающегося стабильным маркером устойчивости к рифампицину. Нами было показано отсутствие статистически значимой связи наличия мутаций в *embB*-гене с резистентным фенотипом ( $\chi=0,33$ ,  $p=0,56$ ), что не согласуется с данными других исследователей [2,10]. Незначительными были находки мутаций в *gyrA* гене, замена Ala90Val обнаружена только в одном штамме -11,1% (1/9)[4].

Одним из объяснений могут быть проявления не-

однородности МБТ, циркулирующих на территории Иркутской области и Республики Саха (Якутия), штаммы которых были использованы в настоящей работе. В Иркутской области нами обнаружено значимое преувеличение числа изолятов, относящихся к эпидемически распространившемуся на ряде территорий России генотипу Пекин (до 67,7%) по сравнению с Р(С)Я (35,2%) [1]. Особенности распределений в двух малых выборках штаммов, полученных от больных, проживающих на отличных по гетерогенности МБТ территориях, не отразились в значимых различиях частот мутаций. Однако выявлены однонаправленные тенденции увеличения числа мажорных мутаций *rpoB*- и *embB*-генов среди штаммов Пекин, преобладающих в Иркутской области,

на фоне количества изолятов из РС(Я), не имеющих замен Ser531Leu и embB306.

Таким образом, можно отметить, что обнаруженные расхождения между результатами фенотипической и генотипической изменчивости МБТ могут так же отражать и ограниченность подхода к применению абсолютных концентраций антибиотиков, используемого фтизиатрической службой страны. Другими словами системное изменение ситуации с МЛУ штаммами туберкулеза может быть достигнуто только при условии комплексного использования молекулярных методов для экспресс-диагностики МЛУ с последующим выявлением уровня чувствительности штамма методами, использующими несколько концентраций ПТП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А. и др. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин Mycobacterium tuberculosis // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2. – С.194-197.
2. Afanashev M.V., Ikryannikova L.N., Il'ina E.N., et al. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Russian Federation // J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 59. – P.1057-1064.
3. Ahmad S., Mokaddas E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Respiratory Medicine CME. – 2010. – Vol. 3. – P.51-61.
4. Brassier F., Veziris N., Aubry A., et al. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis complex isolates // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P.1683-1689.
5. Heysell S.K., Hopt E.R. Optimizing second-line therapy for drug-resistant tuberculosis: the additive value of sequencing for multiple resistance loci // Antimicrob Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. №8. – P.3968-3969.
6. Isfahani B.N., Tavakoli A., Salehi M., Tazhibi M. Detection of rifampin resistance patterns in Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Iran by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism and direct sequencing methods // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2006. – Vol. 101(6). – P.597-602.
7. Isola D., Pardini M., Varaine F., Niemann S., et al.

LONGDRUG study group. A pyrosequencing assay for rapid recognition of SNPs in Mycobacterium tuberculosis embB306 region // J. Microbiol. Methods. – 2005. – Vol. 62. – P.113-120.

8. Johnson R., Streicher E., Louw G., et al. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // Curr. Issues Mol. Biol. – 2006. – Vol. 8. – P.97-111.

9. Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick T.M. Molecular analysis of cross resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P.3192-3197.

10. Mokrousov I., Narvskaya O., Otten T., et al. High Prevalence of KatG Ser315Thr Substitution among Isoniazid-Resistant Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from Northwestern Russia, 1996 to 2001 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46(6). – P.1417-1424.

11. Plinke C., Cox H.S., Zarkua N., et al. EmbCAB sequence variation among ethambutol-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates without embB306 mutation // J. Antimicrob Chemother. – 2010. – Vol. 65(7). – P.1359-1367.

12. Sheng J., Li J., Sheng G. Characterization of rpoB mutations associated with rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis from eastern China // J. Appl. Microbiol. – 2008. – Vol. 105. – P.904-911.

13. Zaunbrecher M.A., Sikes R.D., Metchock Jr.B., et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – P.20004-20009.

**Информация об авторах:** Жданова Светлана Николаевна – старший научный сотрудник, к.м.н., 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: svetnii@mail.ru; Огарков Олег Борисович – заведующий лабораторией, к.б.н.; Pholwat S. – senior researcher, PhD; Лац Анна Александровна – м.н.с.; Алексеева Галина Ивановна – заведующая лабораторией, д.м.н.; Кравченко Александр Федорович – главный врач, д.м.н.; Eric R Hopt – Harrison Associate Professor, Assistant Program Director, ID Fellowship, Tuberculosis Consultant; Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ПРОТОПОПОВА Н.В., ДРУЖИНИНА Е.Б., БОЛДОНОВА Н.А., ОДАРЕЕВА Е.В. – 2012  
УДК 618.177-089.888.11-089.168

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ И «СВЕЖИХ» ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Наталья Владимировна Протопопова<sup>1,2,3</sup>, Елена Борисовна Дружинина<sup>1,3</sup>,  
Наталья Александровна Болдонова<sup>1</sup>, Елена Владимировна Одареева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра перинатальной и репродуктивной медицины, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; <sup>2</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины, руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; <sup>3</sup>Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, областной перинатальный центр, заместитель главного врача по родовспоможению — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, зав. – д.м.н. Е.Б. Дружинина)

**Резюме.** Перенос криоэмбрионов менее дорогой и менее агрессивный метод, чем повторная стимуляция яичников и перенос «свежих» эмбрионов. Проведен анализ влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов на примере 118 циклов в программах ЭКО. Основным критерием успеха является качество размороженных эмбрионов.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, криоконсервация эмбрионов, время культивирования, частота наступления беременности.

## THE RESULTS OF TRANSFER OF CRYO AND «FRESH» EMBRYOS IN THE UTERUS CAVITY

N.V. Protopopova<sup>1,2,3</sup>, E.B. Druzhinina<sup>1,3</sup>, N.A. Boldonova<sup>1</sup>, E.V. Odareeva<sup>1</sup>  
 (Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital)

**Summary.** The transfer of cryoembryos is less expensive and less aggressive method, than repeated ovarian stimulation and transfer of “fresh” embryos. This paper presents the analysis of influence of various factors on the efficiency of the transfer of cryoembryos in 118 IVF cycles. The main criterion of success is the quality of defrosted embryos.

**Key words:** in-vitro fertilization, cryopreservation of embryos, time of cultivation, the possibility of pregnancy.

Криоконсервация гамет и эмбрионов значительно расширила клинические возможности и преимущества в лечении бесплодия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время криоконсервация является широко распространенным, безопасным, экономически целесообразным методом увеличения кумулятивной частоты наступления беременности [4]. Частота криопереносов по отношению к общему количеству циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в разных странах по данным литературы значительно колеблется и составляет 2,5-50% (в России данный показатель равен 11%), что может быть обусловлено степенью оснащения клиник, финансовой, моральной, этической стороной вопроса [4,9].

В стандартной практике проведения ЭКО в 60% случаях после переноса эмбрионов остаются излишние эмбрионы, подходящие для проведения криоконсервации [9]. С другой стороны, при отмене переноса свежих эмбрионов в лечебном цикле по различным причинам целесообразно проведение криоконсервации и хранение эмбрионов с целью их отсроченного переноса [7].

Цель работы: изучение влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов и выделение среди них наиболее значимых показателей.

## Материалы и методы

Нами был проведен анализ 613 лечебных циклов в программе ЭКО за 2011 г. на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) города Иркутска. Исследуемая группа женщин с криопереносами эмбрионов (n=118) составила 19,2% от общего количества циклов, группу клинического сравнения составили 495 пациенток с переносом свежих эмбрионов. Оценивались такие параметры как возраст, причина бесплодия, схемы контролируемой овариальной стимуляции в лечебных циклах, день культивирования, качество замороженных эмбрионов, выживаемость эмбрионов после разморозки, качество и количество перенесенных криоэмбрионов, день менструального цикла и состояние эндометрия (М-эхо) на момент переноса размороженных эмбрионов, частота наступления беременности.

Культивирование гамет и эмбрионов осуществлялось на линейке сред фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах «Nunc», в CO<sup>2</sup>-инкубаторе ThermoForma. Используемый метод заморозки – витрификация. Заморозка и разморозка эмбрионов проводились по стандартной методике на средах MediCult Vitrification Coolig и MediCult Vitrification Warming («ORIGIO») соответственно. Для заморозки использовались открытые системы Cryoleaf («ORIGIO»), в одну соломину помещалось 2-3 эмбриона с последующим переносом в криохранилище (Taylor – Wharton). Селекция эмбрионов для криоконсервации проводилась на 2-5 сутки культивирования по стандартным критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся через 2 часа после разморозки. Перенос эмбрионов

проводился по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Статистическую значимость оценивали по z-критерию. Различия считались значимыми при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

Возрастной фактор пациенток в программах ЭКО оказывает существенное негативное влияние на эффективность преодоления бесплодия. Угасание репродуктивной функции у женщин начинает регистрироваться в возрасте старше 35-36 лет и проявляется увеличением частоты бедного ответа яичников на стимуляцию овуляции, снижением вероятности имплантации перенесенных эмбрионов, прерыванием беременности на ранних сроках гестации, что может быть связано с ухудшением качества ооцит/эмбрионов, а также с нарушением морфологии эндометрия, обусловленного несбалансированным действием эстрогенов и прогестерона [3,6]. Нами был проведен анализ частоты наступления беременности в зависимости от возраста пациенток в циклах с переносом размороженных и свежих эмбрионов. Частота наступления беременности у пациенток в циклах с криопереносом эмбрионов не имела статистически значимых различий и составляет 27,3% в возрасте до 35 лет и 26,3% в возрасте старше 36 лет. В группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов частота наступления беременности также не имела значимых различий в зависимости от возраста пациентки (27,9% – 25,3%). Полученные нами результаты согласуются с Е.А. Калининой с соавт. (2004), что возраст пациенток не влияет на вероятность наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов, а наиболее прогностически значимым фактором наступления беременности является качество переносимых после разморозки эмбрионов. Анализ показал, что в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год ЧНБ в исследуемой группе с криопереносом эмбрионов не имеет статистически значимых различий от данного показателя группы клинического сравнения и составляет 28,8% и 27,1% соответственно.

На фоне трубного фактора бесплодия очень часто функция яичников остается неизменной. Отмечается достаточный овариальный резерв, что способствует созреванию большого количества ооцитов в процессе гонадотропной стимуляции (подходящих для последу-

Таблица 1

Частота наступления беременности в зависимости от причин бесплодия

Показатели	Криопереносы (n=118)				Свежие переносы (n=495)			
	Криопереносы		Частота наступления беременности		Свежие переносы		Частота наступления беременности	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Трубный фактор	88	74,6	29	32,9	357	72,1	96	26,9
Мужской фактор	29	24,6	4	13,8*	145	29,3	42	29*
Хроническая ановуляция	14	11,9	3	21,4	75	15,2	14	18,7

Примечание: значимость различий \* - p<0,05.

ющей криоконсервации), адекватному стероидогенезу, а также нормальному секреторному развитию и созреванию эндометрия, что способствует нормальной имплантации и высокой частоте наступления беременности. Мужской фактор бесплодия может способствовать низкому проценту оплодотворения ооцитов и получению эмбрионов плохого качества, что снижает вероятность имплантации. Хроническая ановуляция – фактор бесплодия, когда нарушаются оогенез, стероидогенез, секреторная трансформация эндометрия, процесс имплантации и течение ранних сроков беременности [3,6]. Мы проанализировали зависимость частоты наступления беременности от причины бесплодия у пациенток с переносом крио- и свежих эмбрионов.

В исследуемой группе частота наступления беременности у пациенток с трубным фактором бесплодия отмечается в 32,9% случаев, что не имеет статистически значимых отличий от данного показателя в группе клинического сравнения – 26,9%. Частота наступления беременности в исследуемой группе пациенток с мужским фактором бесплодия отмечена в 13,8% случаев, что в 2 раза реже, чем данный показатель у пациенток в группе клинического сравнения – 29%. Различия статистически значимы ( $z_{1-2}=4,0$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ). Последний факт может быть объяснен тем, что при мужском факторе бесплодия отмечается низкий процент оплодотворения ооцитов, получение небольшого количества эмбрионов, вследствие этого лучшие эмбрионы отбираются для переноса в «свежем» цикле, замораживанию подвергаются менее качественные эмбрионы.

Частота наступления беременности в зависимости от применяемой схемы стимуляции суперовуляции

Схема стимуляции овуляции	Криопереносы (n=118)				Свежие переносы (n=495)			
	Криопереносы		Частота наступления беременности		Свежие переносы		Частота наступления беременности	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ант-ГнРГ	85	72,0	21	24,7	285	57,6	82	28,8
а-ГнРГ	33	28,0	10	30,3	210	42,4	52	24,8
р-ФСГ	87	73,7	17	19,5*	254	51,5	79	31,0*
ЧМГ	12	10,2	6	50,0*	118	23,8	31	26,3*
ЧМГ+ р-ФСГ	19	16,1	7	36,8	122	24,6	24	19,7

Примечание: значимость различий \* -  $p<0,05$ .

Известно, что схема контролируемой овариальной стимуляции влияет на эффективность программ ЭКО. Мы провели анализ частоты наступления беременности в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции, используемого в цикле забора яйцеклеток, при переносе размороженных и свежих эмбрионов.

Частота наступления беременности при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) при переносе как размороженных, так и свежих эмбрионов не имела статистически значимых отличий (24,7% – 30,3% и 28,8% – 24,8%). Следует отметить, что в группе клинического сравнения с криопереносами эмбрионов частота наступления беременности достоверно чаще отмечалась у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) – 50% и 36,8%, чем без его применения – 19,5% ( $z_{1-2}=4,7$ ;  $p_{1-2}<0,001$ ). В состав менотропинов (ЧМГ) входят высокоочищенные как фолликулостимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). По данным литературы снижение концентрации ЛГ в процессе контролируемой овариальной стимуляции способствует нарушению адекватного стероидогенеза, ухудшает качество ооцит/эмбрионов, что приводит к уменьшению пригодных для криоконсервации эмбрионов и уменьшению частоты имплантации [6,11]. На основании этого можно предположить, что высокий процент наступления беременности в группе клинического сравнения у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток ЧМГ обуслов-

лен лучшим качеством размороженных эмбрионов.

По данным литературы после неудачной попытки ЭКО в лечебном цикле гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе требуется время для восстановления. И в связи с этим 65% клиник требуют паузу между проведением неэффективного стимулированного цикла и циклом, в котором производится перенос в матку размороженных после криоконсервации эмбрионов [4]. Но до настоящего времени не установлен оптимальный временной интервал между этими циклами. Мы проанализировали эффективность лечения бесплодия в зависимости от продолжительности такого интервала. В нашем отделении перенос размороженных эмбрионов в 27,1% случаев производится в первые 3 месяца после стимулированного цикла, в 28% – в течение 4,5,6 месяцев, в 44,9% – спустя 6 месяцев после лечебного цикла. Однако частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов в вышеуказанные временные интервалы не имеет статистически значимых отличий и составляет 25% – 27,3% – 30,2% соответственно.

За 2011 год в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска в 58,4% случаев от всех стимулированных циклов после переноса свежих эмбрионов оставались излишние эмбрионы, в 32,1% случаев проводилась криоконсервация эмбрионов. Сохранение жизнеспособности эмбрионов при криоконсервации зависит от ряда как физических (скорость охлаждения, химические криопротекторы, скорость оттаивания), так и эмбриологических (эмбрионы на стадии пронуклеусов, эмбрионы ранних стадий дробления, эмбрионы на стадии морулы и бластоцисты) факторов. Критериями эффективности программ криоконсервации являются морфологическая интактность эмбрионов после оттаивания и их способность к дальнейшему дроблению [1,5,7]. По данным литературы выживаемость эмбрионов после криоконсервации составляет 80-92% [1,9]. Данный показатель отделения ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год составил 94,9%. Согласно зарубежным источникам, при криоконсервации эмбрионов на стадии пронуклеусов

высока вероятность хаотического рассеивания хромосом и гибели зигот при замораживании, а также невозможно выявить качество эмбриона. Эмбрионы ранних стадий дробления (2-8 бластомеров), на стадии морулы и бластоцисты пригодны для замораживания, если они в соответствии с морфологическими критериями относятся к эмбрионам высокого качества [1,10,11,12,13]. В группе исследования был проведен анализ частоты наступления беременности в зависимости от стадии развития эмбрионов, подвергнутых криоконсервации. Перенос криоэмбрионов на стадии морулы проведен в 45,8% случаев, на стадии 3-х дневных эмбрионов или бластоцисты – 24,6% и 23,7% соответственно. Частота наступления беременности значимо чаще при переносе 3-х дневных криоэмбрионов и составила 41,4%, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты, 33,3% – 21,4% соответственно. Более высокий процент наступления беременности при переносе 3-х дневных криоэмбрионов может быть обусловлен следующим: во-первых, эмбрионы раньше попадают в естественные условия, и этапы развития морулы и бластоцисты (до имплантации) проходят в более оптимальных условиях, чем в условиях культуральной среды, во-вторых, лучшим качеством размороженных эмбрионов.

Успех имплантации во многом зависит от двух важных факторов: качества эмбрионов и состояния эндометрия. Имплантация может произойти только в том случае, если поступивший в матку эмбрион достиг стадии бластоцисты, а эндометрий – рецептивной

фазы. Рецептивность эндометрия является частью его функциональной активности, кульминацией комплекса изменений, регулируемых стероидными гормонами. Этот период принято называть «окном имплантации», которое регистрируется на 5-10-й день после овуляции, что соответствует 20-24-му дню менструального цикла. Процессы появления «окна имплантации» и созревания blastocysts должны быть синхронизированы. Если этого не произойдет, то имплантация не состоится или беременность прервется на ранних стадиях [2,3,7,8]. В группе исследования был проведен анализ частоты наступления беременности в зависимости от стадии развития эмбрионов и дня менструального цикла, когда осуществлялся криоперенос. Перенос 3-х дневных криоэмбрионов значимо чаще осуществлялся на 18-й день менструального цикла (58,6% случаев), эмбрионов на стадии морулы – на 19-й день (46,3%), на стадии blastocysts – на 20-й день менструального цикла (53,6%). На основании этого можно предположить, что только в половине циклов с криопереносами эмбрионов проводится синхронизация процессов созревания blastocysts к началу появления «окна имплантации» на 20-е сутки менструального цикла. Частота наступления беременности значимо чаще отмечалась при переносе 3-х дневных криоэмбрионов на 18-й день менструального цикла (24,1%), а при переносе морулы – на 19-й день (16,7%). Однако при переносе криоэмбрионов на стадии blastocysts отмечалась низкая частота наступления беременности и составляла 3,6% – 7,1% независимо от дня переноса, что может быть обусловлено низким качеством переносимых blastocysts.

ния эндометрия, что также отмечалось в обеих группах пациенток, однако статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что в обеих группах пациенток при одинаковой толщине эндометрия частота наступления беременности также не имела значимых отличий. Полученные данные подтверждают мнение большинства исследователей о том, что значение толщины эндометрия менее 7 мм является субоптимальным в отношении дальнейшего развития беременности, а толщина эндометрия более 9-10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации [2,3,7].

Частота многоплодных беременностей в циклах ЭКО достаточно высока, что влечет за собой серьезные проблемы акушерского характера. В настоящее время рекомендуется переносить не более 2-х эмбрионов. Однако пациенткам старшего репродуктивного возраста, при многократных неудачных попытках ЭКО, получении эмбрионов низкого качества возможен перенос 3-х эмбрионов [5,9]. Мы провели анализ частоты наступления беременности в зависимости от количества перенесенных размороженных эмбрионов. Перенос 3-х размороженных эмбрионов значимо чаще способствует наступлению беременности – 43,5% случаев, чем перенос 1-го или 2-х эмбрионов (8,3% и 28,9% соответственно), что может быть обусловлено низким качеством переносимых эмбрионов. Причем развитие многоплодной беременности отмечалось только в 2-х случаях при переносе 2-х эмбрионов (8,3%), при переносе 1-го и 3-х эмбрионов многоплодие не отмечалось.

Частота наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия

Показатели	Криопереносы (n=118)				Свежие переносы (n=495)			
	Криопереносы		Частота наступления беременности		Свежие переносы		Частота наступления беременности	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Менее 7 мм	2	1,7	-	-	7	1,4	-	-
7мм	4	3,4	1	0,8	11	2,2	2	0,4
8мм	24	20,3	6	5,1	45	9,1	10	2
9мм	37	31,4	11	9,3	92	18,6	20	4
Более 10 мм	51	43,2*	17	14,4	340	68,7*	99	20

Примечание: значимость различий \* -  $p < 0,05$ .

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия (М-эхо) и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. По данным А. Вейсмана (2011) приблизительно 60% клиник считают, что толщина эндометрия должна быть как минимум 7 мм, 11% клиник удовлетворены 6 мм, в 22% клиник нет требования минимально необходимой толщины эндометрия, а 8% – не принимают толщину эндометрия во внимание. Нами была проанализирована частота наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия в день назначения препаратов прогестерона для проведения криопереноса эмбрионов в этом цикле.

Анализ показал, что как в исследуемой группе пациенток, так и в группе клинического сравнения значимо чаще перенос эмбрионов осуществлялся при толщине эндометрия равной 10 мм и более 43,2% – 68,7% соответственно, однако рост эндометрия более 10 мм статистически значимо чаще отмечен в группе клинического сравнения ( $z_{1,2} = 5,4$ ;  $p_{1,2} < 0,001$ ). Перенос эмбрионов при толщине эндометрия менее 7 мм в обеих группах производился в единичных случаях и составил 1,7% и 1,4% соответственно, причем наступление беременности в данных случаях не зарегистрировано. Наибольшая частота наступления беременности как в исследуемой группе пациенток с криопереносом эмбрионов, так и в группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов отмечалась при толщине эндометрия 10 мм и более, 14,4% – 20% соответственно. Частота наступления беременности имела тенденцию к росту по мере утолще-

Таблица 3

В исследуемой группе пациенток в 15 (12,7%) случаях перенос размороженных эмбрионов проводился после отмены переноса свежих эмбрионов в стимулированном цикле по причине развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Впоследствии в 14 (93,3%) случаях эти эмбрионы подверглись криоконсервации, а 9 (60%) пациенткам были проведены криопереносы эмбрионов, из которых у 5 (33,3%) отмечено наступление беременности.

По данным литературы, частота наступления беременности при переносе размороженных после криоконсервации эмбрионов составляет 28-29,5% [4,9]. Полученные нами данные соответствуют общим результатам ЭКО. Очевидно, что одним из профилактических мероприятий у пациенток программы ЭКО и ПЭ с высоким риском развития СГЯ является отмена переноса эмбрионов, их криоконсервация и последующий перенос в нестимулируемом цикле.

Таким образом, в результате исследования определены наиболее прогностически значимые факторы наступления беременности после переноса размороженных эмбрионов в программах ЭКО. Возраст пациенток не влияет на частоту наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов. Вероятность наступления беременности у пациенток с мужским фактором бесплодия при переносе размороженных эмбрионов в 2 раза ниже, чем при переносе свежих эмбрионов. Применение в циклах забора яйцеклеток схем с а-ГнРГ или ант-ГнРГ не влияет на частоту наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов. Однако применение ЧМГ улучшает качество эмбрионов, что увеличивает частоту наступления беременности при криопереносах эмбрионов. Частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов не зависит от временного интервала между лечебным циклом и циклом с переносом размороженных эмбрионов. При переносе 3-х дневных криоэмбрионов частота наступления беременности регистрируется значимо

чаще, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты. Толщина эндометрия более 9-10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхоструктурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации. При переносе 3-х размороженных эмбрионов частота наступления

беременности отмечается значимо чаще, чем при переносе 1-го или 2-х эмбрионов. У пациенток с высоким риском развития средней и тяжелой степени СГЯ целесообразно отменять перенос эмбрионов, проводить криоконсервацию эмбрионов «хорошего» качества и последующий их перенос в нестимулируемом цикле.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова А.Ф., Керимова Г.М. Результаты переноса криоконсервированных эмбрионов в полость матки у пациенток с предыдущей неудачной попыткой ЭКО // Проблемы репродукции. – 2009. – №1. – С.63-64.
2. Бурлев В.А., Кузьмичев Л.Н., Онищенко А.С., Ильясова Н.А. и др. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности // Проблемы репродукции. – 2010. – №2. – С.41-52.
3. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. – №3. – С.57-61.
4. Вейсман А. Перенос криоэмбрионов // Проблемы репродукции. – 2010. – №2. – С.34-40.
5. Корсак В.С. Руководство по клинической эмбриологии / Под ред. В.С. Корсака. – М.: Изд-во МК, 2011. – С.157-179.
6. Крстич Е.В., Краснопольская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2010. – №2. – С.48-53.
7. Калинина Е.А., Калинина И.И., Корнев В.И. и др. Некоторые клинико-эмбриологические аспекты программы

- переноса криоэмбрионов // Проблемы репродукции. – 2004. – №6. – С.28-33.
8. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 166 с.
9. Эдлер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С.189-220.
10. Alper M., Brinsden P., Fischer R., Wikland M. To blastocyst or not to blastocyst? // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16. – P.617-619.
11. Edgar D., Bourne H., Spiers A., Mc Bain J. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P.175-179.
12. Jun Tao, Randall H., Craig M., Johnson M., et al. Cryopreservation of human embryos at the morula stage and outcomes after transfer // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 82. – P.108-118.
13. Senn A., Vozzi C., Chanson A., De Grandi P., et al. Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P.946-952.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный 100; e-mail: ebdru@mail.ru, Протопопова Наталья Владимировна – заведующий кафедрой, руководитель лаборатории, заместитель главного врача, д.м.н., профессор; Дружинина Елена Борисовна – ассистент кафедры, заведующий отделением, д.м.н.; Болдонова Наталья Александровна – аспирант; Одареева Елена Владимировна – доцент, к.м.н.

© БОБРОВ А.С., РОЖКОВА М.Ю., РОЖКОВА Н.Ю. – 2012  
УДК 616.895.1

### КЛИНИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МАНИФЕСТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО ВАРИАНТА ШИЗОАФФЕКТИВНОГО ПСИХОЗА

Александр Сергеевич Бобров, Марина Юрьевна Рожкова, Нина Юрьевна Рожкова  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра психиатрии, зав. – д.м.н., проф. А.С. Бобров, кафедра информатики и компьютерных технологий, зав. – к.г.-м.н. И.М. Михалевич)

**Резюме.** Изучена группа больных (n=51) с манифестным депрессивным вариантом шизоаффективного психоза (шизоаффективное расстройство – ШАР) в соответствии с критериями F25.1 МКБ-10. В зависимости от количества психопатологических синдромов, в том числе из перечня «а-г» F20, выделена моно- и полиморфная клиническая структура приступа. К мономорфной структуре депрессивного ШАР отнесены приступы, клиническая картина которых исчерпывалась вербальным галлюцинозом, значительно реже на материале настоящих наблюдений бредовым регистром психотической симптоматики. Полиморфная структура депрессивного ШАР характеризуется вербальным галлюцинозом (в виде основного синдромологического регистра) в сочетании с эпизодами острого чувственного бреда, наглядно-образного бреда воображения, отдельных проявлений синдрома психического автоматизма, бредовых эпизодов с фабулой интерметаморфозы, символического значения, порчи, ущерба, мнимой беременности, конфабуляторного бреда.

**Ключевые слова:** депрессия, галлюцинации, бред, шизоаффективное расстройство.

### THE CLINICAL STRUCTURE OF MANIFEST DEPRESSIVE VARIANT OF SCHIZOAFFECTIVE PSYCHOSIS

A.S. Bobrov, M.Y. Rozhkova, N.Y. Rozhkova  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The group of patients (n=51) with manifest depressive variant of schizoaffective psychosis (schizoaffective disorder) on F25.1 ICD-10 criteria have been studied. Depending on quantity of psychopathological syndromes including from the list “a-b” F20, mono- and polymorphic clinical structure of an attack was allocated. To the monomorphic structure of depressive SCHAD there were attributed the attacks, which clinical picture was settled with verbal hallucination, considerably rare, on the material of the present investigation – with delirium register of psychopathic symptomatology. Polymorphic structure of depressive SCHAD is characterized by verbal hallucination (in the form of main syndrome register) in a combination with episodes of acute sensual delirium, visual-figurative delirium of imagination, separate manifestations of mental automatism syndrome, delirium episodes with a plot of intermetamorphosis, symbolic meaning, damage, injury, imaginary pregnancy, confabulative delusion.

**Key words:** depression, hallucinations, delirium, schizoaffective disorder.

За последние 20 лет в отечественной психиатрии систематическое изучение типологии приступов шизоаффективного психоза (ШАП) проводилось сотрудниками отдела эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН [5,3,1,6,7,8,9]. Клиническая типология приступов разрабатывалась в рамках деления ШАП на аффектдоминантную и шизоидоминантную формы, различающиеся по длительности аффективных расстройств и бредовой симптоматики, свойственной шизофрении. В результате этих исследований было предложено различать 6 типов клинических приступов ШАП [8]. Среди аффектдоминантного варианта выделены острый чувственный бред или бред восприятия (бредовое настроение, бред инсценировки, бред символического значения); наглядно-образный бред воображения (ориентированный онейроид или антагонистический бред); интеллектуальный бред воображения (острый фантастический или острый парафренический бред). Шизоидоминантная форма ШАП включает: параноидное состояние (в более ранних работах – «синдром Кандинского-Клерамбо») в структуре бреда восприятия с элементами интерпретации; параноидное состояние в структуре наглядно-образного бреда воображения с элементами интерпретации; параноидное состояние в структуре интерпретативного бреда. Однако в самом начале изучения шизоаффективного психоза анализ аффективных расстройств в структуре выделенных клинических типов позволил высказаться о целесообразности поиска иного принципа разделения ШАП, чем деление на аффект- и шизоидоминантные варианты [2], что, кстати, предусмотрено в современных классификациях психических и поведенческих расстройств. В зарубежной литературе продолжается дискуссия о наличии четких диагностических критериев для постановки диагноза шизоаффективного расстройства в сравнении с шизофренией и биполярными расстройствами [13-19].

Цель работы: анализ клинической структуры манифестного депрессивного шизоаффективного расстройства с позиции наличия депрессивного аффекта, количества психопатологических синдромов, в том числе из перечня «а-г» диагностических указаний F20 МКБ-10, и обязательной конгруэнтности содержания психотических переживаний (фабула) доминирующему депрессивному аффекту.

### Материалы и методы

Изучена группа в составе 51 больного с диагнозом депрессивный вариант шизоаффективного расстройства (ШАР) в соответствии с критериями МКБ-10 (F25.1). По полу больные распределились следующим образом: женщин было 37 (72,5%), мужчин – 14 (27,5%). Большее число женщин в настоящем исследовании было связано с тем обстоятельством, что набор материала в основном проводился в женском отделении областной клинической психиатрической больницы №1. Все больные представляли стационарный контингент. Возникновение манифестного депрессивного варианта ШАР у большинства больных – 74,5% приходилось на зрелый возраст (после 20 лет), 25,5% – на период юности (от 17 до 20 лет).

Критериями включения в исследование послужили манифестный депрессивный приступ ШАР с конгруэнтностью (соответствием) фабулы психотических переживаний доминирующему аффекту, наличием одного или более шизофренических симптомов перечня «а - г» диагностических указаний МКБ-10 (F20), длительность психотического состояния не менее 1 месяца. Критерии исключения соответствовали тексту МКБ-10 в рубрике F25 с особым вниманием на наличие на доманифестном этапе бредовой симптоматики, в т.ч. перемежающейся с «чисто» аффективными расстройствами. Нами также исключались больные с продуктивной симптоматикой без сопутствующих аффективных расстройств на ак-

тивном этапе течения приступа.

Исследование включало психопатологический анализ актуальной психопатологической симптоматики приступа.

Для выявления статистически значимых различий между выделенными клиническими группами использовались: непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (номинальные, бинарные данные) [10], критерий Фишера (в случае, если ожидаемая частота <5) [11].

### Результаты и обсуждение

Средний возраст манифестного приступа составил  $30,2 \pm 1,5$  лет. Длительность активного течения приступа, включая выход из него с момента регрессивности продуктивной симптоматики, в предпринятом нами исследовании был равен: до 1 мес. – 11 (21,6%) больных, 2-х мес. – 19 (37,3%), 3-х мес. – 5 (9,7%) и более 3 мес. – 16 (31,4%).

В зависимости от количества психотических синдромов, в том числе обязательных из перечня «а-г» (F20 МКБ-10), изученные больные с манифестным депрессивным ШАР (n=51) распались на 2-е группы: 1-я – с мономорфной (n=14, 27,5%/51), 2-я группа – с полиморфной клинической структурой приступа (n=37, 72,5%/51). Мономорфная клиническая структура манифестного депрессивного ШАР в большинстве случаев (n=10) исчерпывалась вербальным галлюцинозом (истинный или псевдогаллюцинозный его варианты), в одном случае имел место функциональный вербальный галлюциноз, в 3-х наблюдениях преобладал бредовой регистр психотической симптоматики (острый чувственный бред либо синдром бредовой соматопсихической деперсонализации).

Отмечены достоверные статистические различия между группой больных с мономорфной и полиморфной клинической картиной: в первой группе больных значимо чаще встречались шизоидные (сензитивные и экспансивные варианты) преморбидных особенностей личности ( $\chi^2=4,25$ , df=1, p=0,039); стресс-провоцированные аффективные расстройства на доманифестном этапе ( $\chi^2=4,70$ , df=1, p=0,03), при этом последние чаще были представлены депрессивным расстройством ( $\chi^2=3,99$ , df=1, p=0,045) и в виде единичного эпизода ( $\chi^2=5,19$ , df=1, p=0,022). Напротив, у больных с полиморфной структурой приступа значимо чаще имели место тревожные (уклоняющиеся) особенности преморбидной личности ( $\chi^2=4,14$ , df=1, p=0,04); на доманифестном этапе выявлялось биполярное аффективное расстройство ( $\chi^2=3,96$ , df=1, p=0,046), при этом в виде сдвоенных аффективных фаз, реже континуального течения ( $\chi^2=5,18$ , df=1, p=0,022).

Различия в особенностях доманифестной аффективной симптоматики в зависимости от мономорфной/полиморфной структуры манифестного депрессивного ШАР представлены в таблицах 1 и 2.

К особенностям истинного вербального галлюциноза с мономорфной структурой приступа отнесены: внешняя проекция «голосов» («откуда-то снизу», «со стороны»), но, как правило, без уточнения больными конкретного пространства; идентификация «голосов» по полу и степени знакомства, в единичных наблюдениях, это «нереальный голос, как будто запись на пленке». «Голоса» комментируют поведение больной; могли иметь угрожающее содержание с перечислением конкретных агрессивных актов в адрес больной. В единичном наблюдении, больная не могла разобрать содержание «голосов» со стороны («разговаривают между собой, о чем-то болтают, не могу понять о чем»); у этой же больной отмечена трансформация истинного вербального галлюциноза на этапе, близком к выходу из приступа в псевдогаллюциноз с тем же неразборчивым содержанием, но сменой пола – «мужской голос в голове что-то бормочет, а что, не могу понять». Содержание истинного вербального галлюциноза в случае моно-

Тип аффективных расстройств на доминантном этапе в зависимости от мономорфной/полиморфной структуры манифестного депрессивного ШАР

Тип аффективного расстройства на доминантном этапе	Клиническая структура приступов			
	Мономорфная (n=14)		Полиморфная (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
Депрессивное расстройство, в том числе	10*	71,4	14*	37,8
1.1. единичное	10**	71,4	11**	29,7
1.2. рекуррентное	-	-	3	
2. Единичная гипомания	-	-	3	
Биполярное аффективное расстройство, в том числе	1***	7,1	12***	32,4
3.1. сдвоенные фазы, значительно реже континуальное течение	-	-	10****	27,0
3.2. фазы, разделенные по времени	1		2	
4. Отсутствовали аффективные расстройства	3	21,4	8	21,6

Примечание: \* - различия статистически значимы при  $p=0,045$ ; \*\* - различия статистически значимы при  $p=0,022$ ; \*\*\* - различия статистически значимы при  $p=0,046$ ; \*\*\*\* - различия статистически значимы при  $p=0,022$ .

морфной структуры депрессивного приступа ШАР не связано в единую фабулу. Лишь в единичном наблюдении имело место формирование, по существу, систематизированного галлюцинаторного бреда.

Особенности возникновения аффективных расстройств в зависимости от мономорфной/полиморфной структуры манифестного депрессивного ШАР

Возникновение аффективных расстройств	Клиническая структура приступа			
	Мономорфная (n=14)		Полиморфная (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
1. Аутохтонное	2*	14,3	18*	48,6
2. Провоцированное стресс-фактором	9**	64,3	11**	29,7

Примечание: \* - различия статистически значимы при  $p=0,033$ ; \*\* - различия статистически значимы при  $p=0,03$ .

Примечательным является отсутствие разработок способов, с помощью которых «голоса» следят за больными, комментируют их поведение; чаще больные вообще не упоминают о каких-либо технических средствах, либо недоброжелатели используют «следящие устройства – взяли где-то напрокат»; следят за больной с помощью вмонтированного в дверь ванной комнаты глазка, видеокамеры (больная проживает с сыном в общежитии); слежка за больной с прослушиванием осуществляется с помощью уличной антенны.

В случае вербального псевдогаллюциноза в структуре мономорфной клинической структуры депрессивного ШАР, как и при наличии его истинного варианта, сохраняется идентификация голосов по полу и степени знакомства; в единичных случаях, «средний голос внутри головы, непохожий ни на мужской, ни на женский». Содержание «голосов» по большей части остается угрожающим; «голоса» могли иметь обвиняющее содержание (наказали «за тщеславие, обиду, нанесенную в прошлом мужчинам в виде отказа в интимных отношениях»); выступали в виде «состояющихся» друг с другом сторон. На этапе, предшествующем выходу из психоза, возможна трансформация вербальных псев-

догаллюцинаций в беззвучные голоса по типу диалогического мышления («Веду беседу с 3-мя персонажами») либо сочетание вербального псевдогаллюциноза с отрывочным проявлением истинного его варианта.

Остановимся еще на одной особенности, свойственной клинике, как истинного, так и псевдогаллюцинаторного варианта вербального псевдогаллюциноза в случае мономорфной структуры манифестного депрессивного ШАР. Речь идет о «симптоме открытости» или, вернее, о сознании открытости своих мыслей по механизму умозаключения [12]. Иными словами, больные приходят к умозаключению, что их мысли известны голосам, на основании интерпретации сохраняющейся содержательной взаимосвязи между своим мышлением и «чужой речью» (голоса). На нашем материале, это, к примеру, «соседи озвучивали мои мысли – о чем я не подумаю, они уже знают и отвечают мне», или «голоса родственников за стенкой со стороны мужа знают мои мысли – я только подумаю, а они уже говорят наперед, что будет».

Таблица 2

В случае полиморфной структуры манифестного депрессивного ШАР в большинстве случаев ( $n=28, 75,7\%/37$ ) статус больных определялся вербальным галлюцинозом – истинным и псевдогаллюцинаторным его вариантом (соответственно  $n=12, 42,9\%/28$  и  $n=16, 57,1\%/28$ ), в единичных наблюдениях, имел место вербальный функциональный галлюциноз ( $n=1, 2,7\%/37$ ). Особенными являются сочетанные проявления вербального галлюциноза в виде основного синдрома с эпизодическим возникновением в дебюте и на активном этапе течения приступа эпизодов острого чувственного бреда (бредовое настроение, символического значения, интерметаморфозы, острого параноида, бреда инсценировки), эпизодов наглядно-образного бреда воображения, отдельных проявлений синдрома психического автоматизма либо бредовых эпизодов с фабулой порчи, ущерба, мнимой беременности, конфабуляторного бреда. Среди иных факультативных синдромов, наряду с определяющим клиническую картину приступом вербального галлю-

Синдромологическая характеристика манифестного приступа депрессивного варианта ШАР в зависимости от мономорфной или полиморфной структуры приступа

Синдромы	Клиническая структура приступа			
	Мономорфная (n=14)		Полиморфная (n=37)	
	абс.	%	абс.	%
1. Бред как стабильный синдром	3	21,4	3	8,1
2. Бред с различной фабулой, но как эпизод	0*	-	25*	67,6
3. Вербальный галлюциноз (истинный, псевдогаллюциноз, функциональный)	11	78,5	28	75,7
4. Прочие виды галлюцинаций как эпизод	0**	-	9**	24,3
5. Отдельные проявления синдрома Кандинского-Клерамбо (идеаторный и моторный его варианты)	0***	-	8***	21,6
6. Эпизоды кататонической симптоматики	0		7	18,9
7. Эпизоды ориентированного онейроида	0		6	16,2
8. Кататонический онейроидный синдром	0		3	8,1
9. Ориентированный онейроид	0		2	5,4

Примечание: \* - различия статистически значимы при  $\chi^2=12,9, df=1, p=0,00032$ ; \*\* - различия статистически значимы при  $\chi^2=4,55, df=1, p=0,032$ ; \*\*\* - различия статистически значимы при  $\chi^2=3,95, df=1, p=0,046$ .

циноза, выявлено эпизодическое возникновение зрительных и обонятельных галлюцинаций, галлюцинаций воображения, в единичном наблюдении, висцеральных галлюцинаций. Сравнительная синдромологическая характеристика манифестного депрессивного ШАР в зависимости от мономорфной или полиморфной структуры приведена в таблице 3.

В единичных наблюдениях (n=3), основное клиническое проявление полиморфного по структуре манифестного депрессивного ШАР складывалось из бредового регистра. Это определенная синдромологическая этапность при формировании бреда инсценировки; сочетанные проявления бреда порчи с мизоманией; ипохондрический бред с галлюцинациями воображения. В 2-х наблюдениях к полиморфной структуре манифест-

ного депрессивного ШАР отнесены ориентированный онейроид с наличием вербального псевдогаллюциноза либо идеаторного варианта синдрома психического автоматизма. Специального обсуждения заслуживает небольшая группа больных с наличием эпизодов субкататонической, значительно реже кататонической симптоматики, в структуре манифестного депрессивного шизоаффективного расстройства (n=10, 19,6%/51).

Таким образом, перспективным с позиции диагностики в повседневной психиатрической практике и, что немаловажно, фармакоэкономического аспекта терапии является дифференциация острого шизоаффективного расстройства, на примере его депрессивного варианта, на мономорфную и полиморфную клиническую структуру приступа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бологов П.В. Типологическая характеристика манифестных состояний шизоидоминантной формы шизоаффективного психоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – №6. – С.14-18.
2. Дикая В.И., Корнев А.Н., Бологов П.В. О клинической дифференциации шизоаффективного психоза // Материалы науч.-практ. конференции с международным участием «Аффективные и шизоаффективные психозы. Современное состояние проблемы». – М., 1998. – С.22-33.
3. Корнев А.Н. Клинико-психопатологическая дифференциация шизоаффективных психозов с преобладанием аффективных расстройств // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1994. – №6. – С.45-49.
4. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические отнесения и указания по диагностике. – СПб., 1994. – 300 с.
5. Пантелеева Г.П., Дикая В.И. К вопросу о клинической и нозологической самостоятельности шизоаффективного психоза // Эндогенная депрессия (клиника, патогенез): Тезисы докладов научной конференции / Под ред. А.С. Боброва. – Иркутск, 1992. – С.108-109.
6. Пантелеева Г.П., Дикая В.И. Шизоаффективный психоз // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. – М., 1999. – Т. 1. – С.636-667.
7. Пантелеева Г.П., Бологов П.В. Клинико-нозологический подход к диагностике шизоаффективного психоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – №9. – С.4-8.
8. Пантелеева Г.П., Бологов П.В. Шизоаффективный психоз: нозологическая оценка и дифференциальный диагноз // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 9. – С.4-10.
9. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Копейко Г.И. и др. Клинико-генетические особенности и нозологическая оценка шизоаффектив-

ного психоза в систематике эндогенных приступообразных психозов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №4. – С.12-21.

10. Петру А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 144 с.

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

12. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М., 2009. – 216 с.

13. Averill P.M., Reas D.L., Shack A., et al. Is schizoaffective disorder a stable diagnostic category: a retrospective examination // Psychiatric Quarterly. – 2004. – №75(3). – P.215-227.

14. Kantrowitz J.T., Citrome L. Schizoaffective Disorder: A Review of Current Research Themes and Pharmacological Management // CNS Drugs. – 2011. – №25(4). – P.317-331.

15. Koola M.M., Fawcett J.A., Kelly D.L. Case Report on the Management of Depression in Schizoaffective Disorder, Bipolar Type Focusing on Lithium Levels and Measurement-Based Care // Journal of Nervous & Mental Disease. – 2011. – №199(12). – P.989-990.

16. Malhi G.S., Green M., Fagiolini A., et al. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations // Bipolar Disorders. – 2008. – Vol. 10. №1. Suppl. – P.215-230.

17. Martin L.F., Hall M.-H., Ross R.G., et al. Physiology of Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder // American Journal of Psychiatry. – 2007. – №164(12). – P.1900-1906.

18. Norman R.M.G., Malla A.K., Manchanda R., Townsend L. Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2005. – №112(1). – P.30-39.

19. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M., et al. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 1999. – №56. – P.241-247.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра психиатрии, тел./факс (3952) 464568, e-mail: bobrov\_irkutsk@rambler.ru, Бобров Александр Сергеевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Рожкова Марина Юрьевна – очный аспирант кафедры; Рожкова Нина Юрьевна – доцент кафедры.

© ЛЕВИНА Т.В., КРАСНОВА Ю.Н. – 2012  
УДК [616.12+616.24]:616.89-008.441.33+613.84

## ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Татьяна Валерьевна Левина, Юлия Николаевна Краснова

(Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Кукин, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров)

**Резюме.** Проведено обследование 100 курящих медицинских работников с индексом курения  $\geq 5$  пачка/лет. Каждому обследуемому на фоне бифункционального мониторинга ЭКГ и АД («Астрокард») было проведено 2 «острых» теста с выкуриванием сигарет: первый тест – выкуривание одной сигареты и через 24 часа второй тест – выкуривание двух сигарет. До и после выкуривания одной и двух сигарет определяли диаметр плечевой артерии, пульсоксиметрию (аппарат Nonin Onyx, США), спирометрию (спирограф Microlab, Англия). Результаты исследования показали, что отмечается дозозависимое влияние табака на функцию эндотелия, ЧСС, насыщение крови кислородом и ДАД.

**Ключевые слова:** табакокурение, медицинские работники.

## INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING ON CARDIORESPIRATORY PARAMETERS

T.V. Levina, J.N. Krasnova  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** 100 smokers were examined (an index of smoking  $\geq 5$  packs/years). The mean age was  $42,7 \pm 7,57$  years. The "sharp" tests were carried out: the 1st one was smoking 1 cigarette, then after 24 hours the 2nd test – smoking 2 cigarettes. The parameters were studied before and after smoking 1 and 2 cigarettes: diameter of a humeral artery, pulsioxymetry, Holter monitoring ECG and blood pressure. Tobacco smoking can cause significant changes in cardiovascular parameters. The smoking of 2 cigarettes gives more distinctive changes in cardiovascular parameters.

**Key words:** tobacco smoking, medical specialists.

По итогам проведения Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS), Россия занимает лидирующее место по распространенности табакокурения в мире. Согласно проведенному исследованию распространенность табакокурения среди взрослого населения Российской Федерации составила 39,1%, среди мужчин – 60,2% и среди женщин – 21,7%. Некурящими в настоящее время составляют 60,9% взрослого населения Российской Федерации, из них 39,8% мужчин и 78,3% женщин; 8,1% оказались бывшими ежедневными курильщиками, 5,8% – бывшими периодическими курильщиками, 47% никогда не курили [2]. В Иркутской области распространенность курения среди мужчин составляет 60,6%, а среди женщин – 21,2% [3].

Потребление табака является третьей основной причиной преждевременной смертности в России после высокого артериального давления и высокого уровня холестерина [5]. В 2002 году табак стал причиной более чем 17% всех смертей в России [1]. Последствиями курения в первую очередь являются заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем.

Целью нашего исследования стало изучение параметров сердечно-сосудистой системы и проходимости дыхательных путей под действием различных доз табака.

### Материалы и методы

Было обследовано 100 медицинских работников (врачи и медицинские сестры) с индексом курения  $\geq 5$  пачка/лет. У медицинских работников оценивали статус табакокурения: стаж курения, индекс курения (показатель «пачка/лет»), интенсивность курения, степень никотиновой зависимости (тест Фагестрема), особенности курительного поведения (анкета Д. Хорна) и степень мотивации к отказу от курения [4].

Каждому обследуемому на фоне бифункционального мониторирования ЭКГ и АД (3-х канальные регистраторы фирмы ROSSINEN, программное обеспечение фирмы «Астрокард», РКНПК МЗ РФ) было проведено по 2 теста с выкуриванием сигарет: первый тест – выкуривание одной сигареты и через 24 часа второй тест – выкуривание двух сигарет. До и после выкуривания одной и двух сигарет определяли диаметр плечевой артерии, пульсоксиметрию (аппарат Nonin Olyx, США), спирометрию (спирограф Microlab, Англия). Первые пять минут после выкуривания одной и двух сигарет пульсоксиметрию проводили каждую минуту, затем каждые 5 мин до получаса. Диаметр плечевой артерии после выкуривания сигарет измеряли на 10-й, 15-й и 20-й минуте (LogiqBookXP, США). По бифункциональному мониторированию ЭКГ и АД за 1 час до выкуривания и в течение часа после выкуривания сигарет регистрировали АД, ЧСС, оценивались возможные нарушения сердечного ритма и проводимости, оценивалась динамика сегмента ST.

Каждый медицинский работник перед исследованием подписывал информированное согласие на проведение выше описанного обследования.

Обработка полученных результатов производилась с помощью редактора электронных таблиц MS Excel 7,0 и пакета программ Statistica for Windows v. 6,0 (StatSoft, USA). Описательная статистика проводилась с помощью медианы, 25 и 75 процентилей. Значимость изменений сравниваемых показателей анализировалась с помощью критерия Уилкоксона, Манна-Уитни и хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критический уровень значимости –  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди курящих медицинских работников было 19% мужчин и 81% женщин. Средний возраст обследуемых составил  $42,7 \pm 7,6$  лет, а средний медицинский стаж работы  $18,3 \pm 7,9$  лет.

Анализ группы показал, что средний возраст начала вовлечения в курение составил  $20,0 \pm 5,4$  лет. Медицинские работники курят сигареты с содержанием смолы от 1 до 12 мг в сигарете, в среднем  $5,85 \pm 2,7$  мг/сиг и никотина от 0,1 до 0,9 мг/сиг, в среднем  $0,495 \pm 0,19$  мг в сигарете.

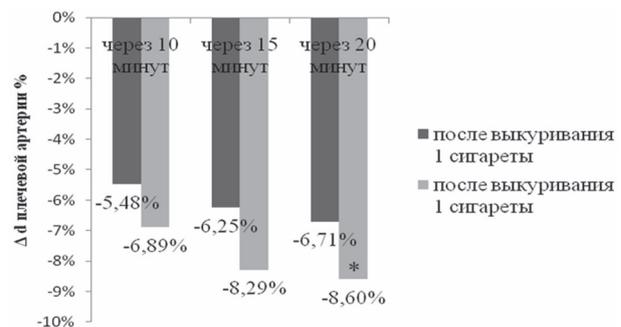
При анализе интенсивности курения было выявлено, что 15% медицинских работников выкуривают менее 10 сигарет в сутки, 76% – от 10 до 20 сигарет в сутки и 9% выкуривают более 1 пачки в сутки. Средний показатель «пачка/лет» ((количество сигарет, выкуриваемых в сутки  $\times$  стаж курения в годах)/20) среди курильщиков составил 15,6 (8,75; 22,0). Среди обследованных нами курящих с индексом курения  $\geq 10$  пачка/лет было выявлено 71% медицинских работников.

С помощью теста Фагестрема мы оценивали степень никотиновой зависимости. Средний коэффициент никотиновой зависимости среди курильщиков был  $4,0 \pm 2,4$ , что отражает слабую и среднюю никотиновую зависимость. В то же время 27% курящих медработников имели высокую и очень высокую никотиновую зависимость (от 6 до 10 баллов). Показатель «пачка/лет» был достоверно выше у курящих с высокой и очень высокой никотиновой зависимостью ( $p = 0,02$ ) по сравнению с курящими со средней и слабой зависимостью.

Ведущими характеристиками никотиновой зависимости оказались потребность в снятии нервного напряжения (11,6  $\pm$  2,6 баллов), потребность в расслаблении (9,4  $\pm$  2,5 балла) с помощью курения и физическая привязанность к табаку (10,8  $\pm$  3,4 баллов).

Большинство (96%) медработников осознают, что курение приносит вред их здоровью. Но только 42% имеют высокую мотивацию к отказу от курения, а 14% вообще не желают отказаться от табакокурения в настоящее время. При вопросе «Пытались ли Вы бросить курить?», 75% ответили положительно. В среднем это было 2 попытки в жизни.

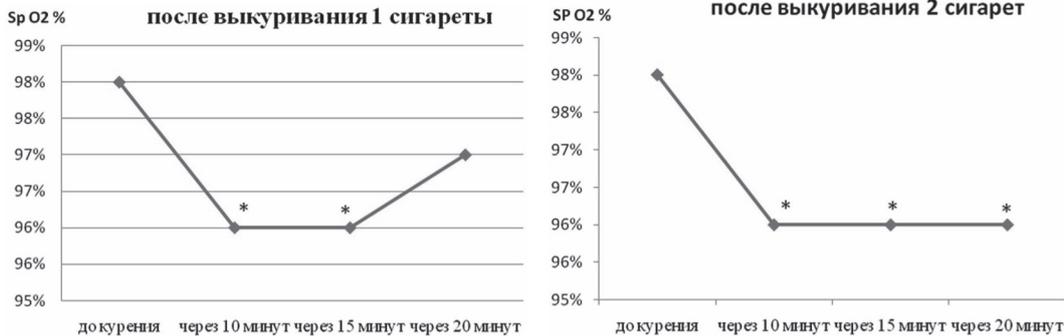
При проведении острых проб с выкуриванием сигарет получили следующие результаты. Отмечалась тенденция к уменьшению диаметра плечевой артерии после выкуривания одной сигареты через 10, 15 и 20 мин. на 5,48% (2,4-8,9), 6,25% (3,7-9,9) и 6,71% (3,79-10,9), соответственно,  $p > 0,05$ . Отмечалась тенденция к уменьшению диаметра плечевой артерии после выкуривания



Примечание: \* $p < 0,003$  по сравнению с исходным состоянием.

Рис. 1. Изменение диаметра плечевой артерии после выкуривания одной и двух сигарет.

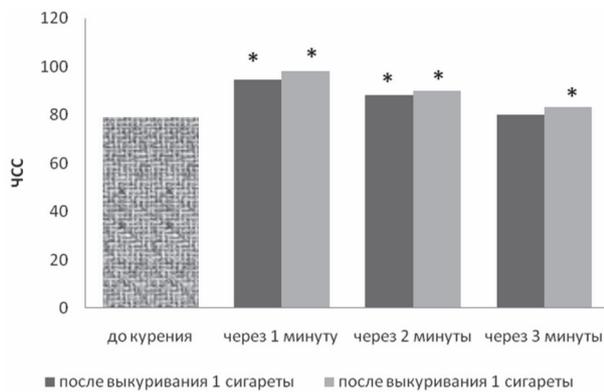
двух сигарет через 10, 15 мин. на 6,89% (2,96-10,23) и 8,29% (3,42-12,58), соответственно,  $p > 0,05$ . А диаметр плечевой артерии через 20 мин. после выкуривания двух сигарет значительно уменьшился на 8,6% (5,11-12,78), соответственно,  $p < 0,003$  (рис. 1).



Примечание: \* $p < 0,0001$  по сравнению с исходным состоянием.

Рис. 2. Изменение насыщения крови кислородом после выкуривания одной и двух сигарет.

Насыщение крови кислородом до выкуривания сигарет было 98% (96-98); через 10 мин. после выкуривания 1 сигареты – 96% (95-98) ( $p < 0,0001$ ), через 15 мин. – 96% (94-98) ( $p < 0,0001$ ); сатурация через 10 мин. после выкуривания 2 сигарет составила 96% (94-98) ( $p < 0,0001$ ), через 15 мин. – 96% (94-98) ( $p < 0,0001$ ), через 20 мин. – 96% (94,5-98) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).



Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с исходным состоянием.

Рис. 3. Изменение ЧСС после выкуривания одной и двух сигарет.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) до курения сигарет была  $78,8 \pm 13$  ударов в минуту; через 1 мин. после выкуривания одной сигареты ЧСС составила  $94,5 \pm 13,9$  ударов в минуту ( $p < 0,0001$ ), через 2 мин. –  $88 \pm 12,2$  ( $p < 0,0001$ ); через 1 мин. после выкуривания двух сигарет ЧСС составила  $98,1 \pm 14,5$  ударов в минуту ( $p < 0,0001$ ), через 2 мин. –  $89,8 \pm 15,2$  ( $p < 0,0001$ ); через 3 мин. –  $83,1 \pm 12,9$  ( $p < 0,03$ ) (рис. 3).

При анализе функции внешнего дыхания по данным спирометрии не было выявлено достоверных различий. ОФВ1 99% от должных величин (90-108) до курения, 101% (91-107) и 98,5% (90-107) после выкуривания одной и двух сигарет соответственно,  $p > 0,05$ ; ФЖЕЛ 104% от должных величин (95-112) до курения, ФЖЕЛ 104% (95-110,5) и 103,5 (93-110) после выкуривания одной и двух сигарет, соответственно,  $p > 0,05$ . ОФВ1/ФЖЕЛ 82% (78-86) до курения, ОФВ1/ФЖЕЛ 83% (78,5-85) и 82% (79-86) после выкуривания одной и двух сигарет, соответственно,  $p > 0,05$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

- Герасименко Н.Ф., Заридзе Д.Г., Сахарова Г.М. Здоровье или табак. Цифры и факты. – М., 2007. – 80 с.
- Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация, 2009. Страновой отчет. – М., 2010. – С.172.

Среди нарушений ритма и проводимости по данным холтеровского мониторирования ЭКГ после выкуривания сигарет преобладали одиночные желудочковые, суправентрикулярные экстрасистолы, эпизоды суправентрикулярной бигимении. Отмечен дозозависимый эффект при выкуривании сигарет.

Выявлено значимо большее количество суправентрикулярных экстрасистол после выкуривания двух сигарет по сравнению с исходным состоянием и при выкуривании одной сигареты ( $p = 0,015$ ).

Оценка артериального давления до и после выкуривания сигарет в течение часа не дала значимых различий по систолическому артериальному давлению (САД) и пульсовому

Таблица 1

Изменение АД при выкуривании одной сигареты

Показатели	До курения в течение 1 часа	После курения 1 сигареты в течение часа	p
САД мм рт.ст.	121,5 (112-129)	124 (115-135)	$p > 0,05$
ДАД мм рт.ст.	81,5 (74-88)	84,5 (77-89)	$p > 0,05$
ПАД мм рт.ст.	39 (34-42)	39,5 (36-47)	$p > 0,05$

артериальному давлению (ПАД) (табл. 1, 2). В то время как диастолическое артериальное давление (ДАД) после выкуривания двух сигарет было значимо выше в сравнении с исходным состоянием ( $p = 0,026$ ).

Таблица 2

Изменение АД при выкуривании двух сигарет

Показатели	До курения в течение 1 часа	После курения 2 сигарет в течение часа	p
САД мм рт.ст.	120,5 (112-128)	121,5 (116-133)	$p > 0,05$
ДАД мм рт.ст.	79 (73-84)	83,5 (77-90)	$p = 0,026$
ПАД мм рт.ст.	40 (35-46)	39 (36-46)	$p > 0,05$

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ за 1 час до курения зарегистрирован у 1 человека 1 эпизод горизонтального смещения сегмента ST-T более 1 мм и длительностью более 1 минуты. В течение часа после выкуривания 1 сигареты зарегистрирован эпизод горизонтального смещения сегмента ST-T более 1 мм и длительностью более 1 минуты у 4 человек (у 3х из них до курения не регистрировалось) и в течение часа после выкуривания 2 сигарет у 6 человек (у 5 из них до курения не регистрировалось).

Таким образом, результаты проведенного исследования отчетливо показали дозозависимые эффекты табака на сердечно-сосудистые параметры. При выкуривании двух сигарет отмечается значимо большее влияние на функцию эндотелия, ЧСС, насыщение крови кислородом и ДАД. Поэтому прекращение курения является одной из самых эффективных мер изменения образа жизни по предупреждению развития сердечно-сосудистых, респираторных и других заболеваний.

- Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А. Популяционные аспекты курения среди взрослого населения Иркутской области // Здоровоохранение в РФ. – 2006. – №1. – С.41-44.

- Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. и др. Комплексное лечение табачной зависимости и профилакти-

ка хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака: Методические рекомендации №2002/154. – М., 2003. – С.10-11.

5. Marques P, Suhhrek M, McKee M, Rocco L. Adult health in the Russian Federation: more than just a health problem // Health Affairs. – 2007. – Vol. 26. №4. – P.1040-1051.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, Левина Татьяна Валерьевна – аспирант, e-mail: Levina-13@yandex.ru; Краснова Юлия Николаевна – профессор кафедры, д.м.н., профессор.

© ПРИВАЛОВ Ю.А., КУЛИКОВ Л.К., СМИРНОВ А.А., СОБОТОВИЧ В.Ф., МЕШКОВ Н.С. – 2012  
УДК 616.146.3-072.5

## ЗАБОР КРОВИ ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН: ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Юрий Анатольевич Привалов<sup>1</sup>, Леонид Константинович Куликов<sup>1</sup>, Алексей Анатольевич Смирнов<sup>1</sup>,  
Владимир Филиппович Соботович<sup>1</sup>, Николай Сергеевич Мешков<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии, зав. – д.м.н., проф. Л.К. Куликов, <sup>2</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский ОАО «РЖД», гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева)

**Резюме.** На основании опыта флебографии надпочечников у 396 больных изучена вариантная анатомия надпочечниковых вен и проанализированы причины неудач их катетеризации. Успешный забор крови из надпочечниковых вен произведен у 46 больных первичным гиперальдостеронизмом. Установлено, что у 21 (45,6%) больного первичный гиперальдостеронизм обусловлен альдостеронпродуцирующей аденомой, а у 25 (54,4%) – двухсторонней гиперплазией надпочечников.

**Ключевые слова:** забор крови из надпочечниковых вен, первичный гиперальдостеронизм.

## ADRENAL VEINS BLOOD SAMPLING: TECHNICAL ASPECTS AND ANALYZES OF RESULTS

Y.A.Privalov<sup>1</sup>, L.K. Kulikov<sup>1</sup>, A.A. Smirnov<sup>1</sup>, V.F. Sobotovich<sup>1</sup>, N.S. Meshkov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Railways Hospital at the Station Irkutsk-Passenger)

**Summary.** On the base of experience of adrenal phlebography in 396 patients there has been studied the variable anatomy of adrenal veins and the cause of their catheterization failure has been analyzed. Successful adrenal vein blood samplings was performed in 46 patients with primary hyperaldosteronism. It has been established, that in 21 (45,6%) patients primary hyperaldosteronism was stipulated by aldosterone secreting adrenal adenomas, in 25 (54,4%) – bilateral adrenal cortical hyperplasia.

**Key words:** Adrenal veins blood sampling, primary hyperaldosteronism.

Забор крови из надпочечниковых вен (ЗКНВ) производят, в основном, для определения стороны гиперпродукции альдостерона у больных первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) [1,3,4]. Часть центров выполняет ЗКНВ всем больным ПГА, другие избирательно используют этот метод [2]. ЗКНВ имеет репутацию сложной процедуры. Наибольшие затруднения возникают при катетеризации правой надпочечниковой вены. Ошибочная интерпретация результатов ЗКНВ может явиться причиной необоснованной адреналэктомии, либо отказа от операции у больных, которым она показана [2].

Цель работы: изучить факторы, влияющие на результативность забора крови из надпочечниковых вен и интерпретацию гормональных исследований.

### Материалы и методы

Проанализирован архивный материал (видеоархив исследований и флебограммы надпочечников), касающийся выполнения флебографии надпочечников 396 больным за период времени с 1987 по 2008 гг. Измеряли длину, диаметр, углы впадения надпочечниковых вен (НВ) в нижнюю полую вену (НПВ) справа и в почечную вену слева. Оценивали особенности оттока крови и изменения венозной архитектоники при опухолях и гиперплазии надпочечников. Полученные данные легли в основу разработки протокола ЗКНВ.

ЗКНВ произведен у 46 больных ПГА с сомнительной латерализацией источника гиперпродукции альдостерона. Показаниями к ЗКНВ являлись: 1) наличие солитарной аденомы на фоне односторонней гиперплазии надпочечника; 2) двухсторонняя гиперплазия надпочечников; 3) солитарная аденомы малого размера (до 1 см).

ЗКНВ и флебографию надпочечников выполняли

на ангиографическом комплексе «Polistar T.O.P.» фирмы «Siemens». Катетеризацию надпочечниковых вен производили через бедренные и нижнюю полую вены по методике Сельдингера. Использовали рентгеноконтрастные интродьюссеры и катетеры. Исследование проводили в утренние часы. Для исключения погрешностей, связанных с изменением уровня исследуемых гормонов в связи с переменной положением тела, больные перемещались в рентгеноперационную в положении лежа. Забор крови для гормональных исследований проводили без стимуляции кортикотропином. После пункции и катетеризации бедренной вены до введения контраста производили забор крови из инфраренального отдела НПВ. Стремилась зондировать надпочечниковые вены до введения контрастного материала, либо устраняли весь контрастный материал из катетера и вены, если проводилось контрастирование. Для предотвращения присасывания конца катетера к стенке вены использовали катетеры с боковыми отверстиями и выполняли забор крови прерывисто активной аспирацией или методом свободного оттока. Осуществляли забор крови в объеме 3-5 мл для каждой пробы. После ЗКНВ выполняли флебографию надпочечников.

В пробах крови методом радиоиммунного анализа определяли концентрацию кортизола плазмы (ККП) и альдостерона плазмы (КАП). ЗКНВ считали успешным, если ККП в надпочечниковых венах не менее чем в три раза превышала ККП в нижней полой вене. Для каждой пробы рассчитывали «нормализованный альдостерон» – отношение КАП к ККП. По показателям нормализованного альдостерона правого и левого надпочечников и их соотношению (градиенту латерализации) определяли источник избыточной секреции альдостерона. На одностороннюю гиперпродукцию альдостерона указывал высокий градиент латерализации (>5), если показа-

тель нормализованного альдостерона в крови, оттекающей из интактного надпочечника, не превышал соответствующий показатель в пробе из НПВ. При двусторонней гиперпродукции альдостерона нормализованный альдостерон в каждой надпочечниковой вене был равен или превышал нормализованный альдостерон в НПВ.

Полученные результаты представлены в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Для сравнения групп применяли U-тест Манна-Уитни и точный критерий Фишера.

Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с помощью пакета программ для персонального компьютера «Statistica v.8.0».

### Результаты и обсуждение

При анализе архива флебограмм надпочечников в 8 (2%) случаях выявлены аномалии оттока крови от надпочечников. Из них, в 3 наблюдениях – анастомозы надпочечниковых вен с печеночными венами справа, в 2 – удвоение правой надпочечниковой вены, в 2 – аномальное впадение правой надпочечниковой вены в правую почечную вену, в одном – удвоение левой надпочечниковой вены, одна из которых впадала непосредственно в нижнюю полую вену. Отмечена прямая зависимость диаметра центральных вен надпочечников от размера опухоли. В 96% случаев устье правой надпочечниковой вены находилось на заднебоковой стенке НПВ, угол впадения колебался от 30° до 90°. Левая надпочечниковая вена, как правило, соединялась с нижней диафрагмальной веной и общим стволом различной длины впадала в левую почечную вену под прямым, или близким к прямому, углом.

Ретроспективный анализ технических особенностей выполнения флебографии надпочечников показал, что наибольшие затруднения встретились при катетеризации правой надпочечниковой вены в случаях, когда угол ее впадения в НПВ был меньше 45°, а также когда надпочечник располагался необычно высоко, или слишком низко. Установлено, что типичное положение устья центральной вены правого надпочечника соответствует положению головки 11 ребра. При катетеризации левой надпочечниковой вены затруднения возникали, когда катетер попадал в устье нижней диафрагмальной вены. Селективная катетеризация левой надпочечниковой вены отмечена лишь в 48 (12%) случаях. В ряде случаев катетеризация была сложной из-за оттеснения надпочечниковых вен опухолью. У 16 больных ЗКНВ произведен после мультиспиральной КТ надпочечников тонкими срезами в режиме ангиографии. Это позволило точно определить положение надпочечниковых вен относительно позвоночного столба, что существенно уменьшило зону их поиска и сократило время процедуры катетеризации. Не удалась катетеризация справа – в 26 (6,5%) случаях, слева – в 9 (2,3%).

У 46 больных ПГА забор крови из надпочечниковых вен признан успешным. Медиана градиента кортизола (отношение средней ККП в надпочечниковых венах к ККП нижней полой вены) в этой группе составила 3,3

Результаты ЗКНВ при альдостеронпродуцирующей аденоме (n=21)

Показатель	Место забора крови		
	нижняя полая вена	НВ на стороне АПА	НВ противоположной стороны
Концентрация альдостерона плазмы (пг/мл)	300[69; 575]	2418 [1581; 3537]	290 [100; 702]
Концентрация кортизол плазмы (нмоль/л)	239 [194; 351]	889 [702; 1250]	886 [668; 1131]
Нормализованный альдостерон (отношение КАП к ККП)	0,9 [0,5; 2,17]	2,8[1,78; 2,17]	0,36 [0,12; 0,8]

[3,03; 3,63]. По результатам гормональных исследований у 21 больного выявлена односторонняя гиперпродукция альдостерона. Этим больным в последующем произведена адrenaлэктомия. Во всех случаях гистологически верифицирована солитарная аденокортикальная аденома. Результаты ЗКНВ при альдостеронпродуцирующей аденоме (АПА) представлены в таблице 1.

Показатель нормализованного альдостерона в надпочечниковой вене, противоположной АПА, значительно ниже, чем аналогичный показатель НПВ. При этом градиент латерализации при АПА составил 10,3 [4,75; 20,5].

У 25 больных ПГА по данным ЗКНВ диагностирован идиопатический гиперальдостеронизм – выявлена двухсторонняя гиперпродукция альдостерона, обусловленная двухсторонней аденокортикальной гиперплазией (табл. 2). При этом у 23 (92%) больных отмечены симметрично высокие показатели нормализованного альдостерона с обеих сторон с градиентом латерализации 1,2 [1,07; 1,62]. Этим больным определена консервативная тактика лечения антагонистами альдостерона.

Таблица 2

Результаты ЗКНВ при идиопатическом гиперальдостеронизме (n=25)

Показатель	Место забора крови		
	нижняя полая вена	НВ доминантного надпочечника	НВ недоминантного надпочечника
Концентрация альдостерона плазмы (пг/мл)	287 [209; 395]	2223 [1660; 3442]	2089 [1426; 4121]
Концентрация кортизол плазмы (нмоль/л)	340 [225; 516]	1271 [591; 1652]	1106 [669; 1569]
Нормализованный альдостерон (отношение КАП к ККП)	0,79 [0,5; 1,3]	3,09[1,37; 3,5]	2,5[1,44; 3,77]

У двух больных идиопатическим гиперальдостеронизмом выявлена асимметричная секреция альдостерона с высоким градиентом латерализации, что явилось основанием для односторонней адrenaлэктомии на стороне доминирующего надпочечника. Гистологически подтверждена двухсторонняя узловатая аденокортикальная гиперплазия.

Таким образом, забор крови из надпочечниковых вен показан больным ПГА с сомнительной латерализацией источника гиперпродукции альдостерона. Перед проведением исследования желательнее идентифицировать надпочечниковые вены на основании данных МСКТ-ангиографии. Необходимо стремиться к селективной катетеризации центральных вен надпочечников. Для исключения ошибочной интерпретации результатов ЗКНВ, из анализа должны быть исключены случаи аномального оттока крови от надпочечников. Поэтому во всех случаях ЗКНВ должен быть завершен флебографией надпочечников, которая позволит выявить случаи атипичного оттока крови от надпочечников и уточнить топический диагноз. Для нивелирования эффекта разведения крови необходимо сравнивать не абсолютные значения концентрации альдостерона в пробах крови, а значения т.н. «нормализованного альдостерона». Это позволило избежать ошибок латерализации при ПГА. Результаты ЗКНВ имеют решающее значение в определении тактики ведения больных с ПГА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Baba Y., Hokotate H., Nakajo M. Comparison of adrenal vein

sampling value between aldosterone producing adrenal adenoma and non-functioning adrenal adenoma: evaluation using receiver

operating characteristic analysis // Acta Radiol. – 2005. – Vol. 46. №7. – P.750-755.

2. Daunt N. Teaching points for adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful // J Radio Graphics. – 2005. – Vol. 25. – P.143-158.

3. Magill S.B., Raff H., Shaker J.L., et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol.

86. №3. – P.1066-1071.

4. Rossi G.P., Sacchetto A., Chiesura-Corona M., et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. №3. – P.1083-1090.

**Информация об авторах:** Привалов Юрий Анатольевич – доцент кафедры, к.м.н., Иркутск-79, Юбилейный, 100, тел. (3952) 638157; Куликов Леонид Константинович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, тел. (3952)638104, e-mail:giuv.surgery@ya.ru; Смирнов Алексей Анатольевич – ассистент кафедры, к.м.н., тел. (3952) 638176; Соботович Владимир Филиппович – доцент кафедры, к.м.н., тел. (3952) 638156; Мешков Николай Сергеевич – врач-рентгенохирург, тел. (3952) 638114.

© ШЕВЧЕНКО О.И., ЛАХМАН О.Л., КАТАМАНОВА Е.В., МЕЩЕРЯГИН В.А. – 2012  
УДК: 615.9: 616.8-07: 159.9

### МЕТОДЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИИ

Оксана Ивановна Шевченко<sup>1</sup>, Олег Леонидович Лахман<sup>1,2</sup>, Елена Владимировна Катаманова<sup>1</sup>,  
Виталий Александрович Мещерягин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>НИИ медицины труда и экологии человека, Ангарск, директор – член-корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников, клиника, гл. врач – д.м.н., проф. О.Л. Лахман; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

**Резюме.** В статье обобщены сведения о применении медико-психологического тестирования при проведении медосмотров у работников химических предприятий, работающих в контакте с металлической ртутью, винилхлоридом, эпихлоргидрином. Интерпретированные результаты изменений в психической сфере у стажированных рабочих, позволяющие предположить ранние проявления профинтоксикации, сформировать группы риска, подтверждают актуальность внедрения отраженного в работе подхода при проведении периодических медицинских осмотров на предприятиях химической промышленности. Кроме того, обоснована актуальность нейропсихологического подхода в профпатологическом диагностическом процессе. Предложенный способ отбора стажированных работников химических предприятий, находящихся в контакте с парами металлической ртути, в группу риска при использовании минимального числа наиболее информативных диагностических показателей, способствует повышению точности отбора за счет дифференцирования генеза поражений головного мозга, а также уменьшению объема параклинических исследований.

**Ключевые слова:** медико-психологическое тестирование, изменения в психической сфере, проявления профессиональной нейроинтоксикации, группы повышенного риска.

### THE METHODS OF PSYCHOLOGICAL TESTING IN DIAGNOSIS OF EARLY DISPLAYS OF OCCUPATIONAL NEUROINTOXICATION

O.I. Shevchenko<sup>1</sup>, O.L. Lakhman<sup>1,2</sup>, H.V. Katamanova<sup>1</sup>, V.A. Meshcheryagin<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Research institute of occupational medicine and human ecology, Angarsk;  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The data about using the medical-psychological test in performing the medical examinations in the employees working at the chemical productions exposed to metallic mercury, vinyl chloride and epichlorohydrin are generalized in this paper. The results interpreted of the changes in the psychic sphere in the workers with the long-term working period allowing to suppose the early manifestations of the occupational intoxication as well as to form the risk groups may confirm the actuality of introducing the approach indicated during performing the periodical medical examinations at the productions of chemical industry. Moreover, the actuality of the neuropsychological approach in the occupational pathological diagnostic process has been grounded. The method offered of the selection of the employees with a long-term working period at the chemical plants exposed to the metallic mercury vapours, into the risk group using the minimal quantity of the more informative diagnostic indices may promote the increase in the selection accuracy due to the differentiation of the brain injury genesis as well as the decrease in the volume of the paraclinical studies.

**Key words:** medical-psychological testing, changes in psychical sphere, manifestations of occupational neurointoxication, groups of higher risk.

В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению формирования психоневрологических нарушений у работников химических предприятий, работающих в контакте с нейротропными ядами, так как в результате улучшения условий труда на данных производствах и снижения концентраций токсических веществ в воздухе рабочей зоны, клиническая картина профинтоксикаций модифицировалась [10].

Однако до настоящего времени не разработаны единые подходы в диагностике поражения мозга на

ранней стадии нейротоксикоза, сопровождающегося нарушением высших психических функций (ВПФ). Необходимость в разработке и внедрении адекватных способов диагностики обоснована тем, что когнитивные изменения вносят значительный вклад в клиническую картину профессиональных нейроинтоксикаций. Эти нарушения могут серьезно изменять многие виды ежедневной активности, снижать качество жизни пациентов, затруднять адаптацию к хроническому заболеванию, процесс реабилитации. Между тем, наличие

мозговой дисфункции, даже в минимальных объемах, является фактором риска развития более тяжелых церебральных расстройств, отягощает прогноз развития заболевания.

В связи с указанным, требуется совершенствование методов диагностики, которые позволят выявлять начальные проявления профинтоксикации, сформировать группы риска ее развития, что послужит актуальной мерой профилактики токсико-химических поражений мозга. К таким методам следует отнести медико-психологическое тестирование [4,9].

Тем не менее, несмотря на результаты современных исследований, показывающих актуальность использования психологических методов при ранней диагностике токсических поражений мозга, согласно приказа МЗ и МП РФ №90 от 14.03.1996 г., при проведении периодических медицинских осмотров медико-психологическое тестирование не применялось [1,2,6,8,11,12]. Выполненные сотрудниками АФ ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН исследования на этапе медицинских осмотров позволили включить психологическое тестирование в перечень обязательных лабораторных и функциональных методов, проводимых во время периодического медицинского осмотра (ПМО) в центре профпатологии и рекомендуемых к исполнению при ПМО в медицинских организациях, осуществляющих такие обследования [5,15]. Необходимость проведения психологического тестирования нашла свое отражение в новом приказе Минздравсоцразвития России №302н от 12.04.2011 г. (зарегистрирован в Минюсте РФ 21.10.2011 г. №22111) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Конкретизирована цель проведения медицинских осмотров. В частности, одним из важных направлений деятельности врачей при их проведении является выявление ранних признаков воздействия вредных, опасных производственных факторов на состояние здоровья работников, формирование групп риска возможного возникновения профессиональных заболеваний. Приказ вступил в действие с 01.01.2012 г., и психологическое тестирование теперь необходимо проводить при воздействии нейротоксикантов: ртути и ее соединений, сероуглерода, алифатических и ароматических спиртов, метанола, ароматических углеводородов. В то же время, к сожалению, до настоящего времени упор при решении экспертных вопросов делается на клинику неврологических расстройств (жалобы, анамнез), чего чаще всего бывает недостаточно.

Цель работы: обоснование наиболее информативных методов психологической диагностики в раннем периоде профессиональной нейроинтоксикации.

### Материалы и методы

Проведено экспериментально-психологическое исследование 881 человека (лица мужского пола). Из них 651 человек обследован при проведении медицинских осмотров на производствах ОАО «Саянскимпласт», ООО «Усольехимпром». В зависимости от санитарно-гигиенических особенностей труда работников сформировано три группы. Первую группу составили рабочие 21, 22, 25 цехов «Саянскимпласта». В этой группе насчитывалось 235 человек, их календарный возраст составил в среднем  $38,5 \pm 0,8$  лет, средний стаж работы при производстве каустической соды и хлора методом ртутного электролиза –  $11,9 \pm 0,8$  лет. Вторая группа из 30, 40 цехов (производство винилхлорида (ВХ)) «Саянскимпласта» включала 224 человека (средний стаж работы  $10,3 \pm 0,5$  лет, средний возраст  $38,4 \pm 0,5$  лет).

Работники цеха 5001 «Усольехимпрома» (производство эпихлоргидрина (ЭХГ)) в количестве 192 человек (средний стаж работы  $8,8 \pm 0,7$  лет, средний возраст  $40,0 \pm 0,6$  лет), составили третью группу. В результате углубленного стационарного обследования диагноз хронической ртутной интоксикации (ХРИ) установлен у 17 человек из 109 пациентов (15,9%) – IV группа. В контрольную группу вошли 19 человек без признаков органического поражения головного мозга в возрасте от 40 до 59 лет (средний возраст  $48,6 \pm 1,5$  лет) – V группа.

Экспериментально-психологическое обследование, включающее изучение мнестико-интеллектуальной и эмоционально-личностной сфер на стадии проведения медицинского осмотра с целью ранней диагностики токсических поражений мозга и выявления лиц с повышенным риском развития нейроинтоксикаций реализовывалось посредством серии тестов: корректурной пробы «кольца Ландольта», тестов на кратковременную образную и оперативную память, «запоминание 10 слов» (по Лурия), на зрительную память (проба зрительной ретенции по Бентону). Кроме того, осуществляли оценку когнитивного потенциала, ассоциативного мышления, уровня невротизации и психопатизации. Применяли шкалы депрессии, астенического состояния, реактивной и личностной тревожности, социальной фрустрированности [7]. Для сравнения психологических показателей использовали нормативные значения.

В условиях неврологического отделения клиники института лицам, отобранным в группу риска, дополнительно проводилось нейропсихологическое тестирование, включающее оценку состояния интеллекта, памяти (тесты «4-ый лишний», «разбитое окно», «выполнение тройного счета», «выполнение простых счетных операций», «подбор противоположностей», «10 слов», «запоминание групп картинок при трехкратном воспроизведении»), праксиса (пробы «кулак-ребро-ладонь», Хэда, Озерецкого), гнозиса (узнавание перечеркнутых и знакомых мелодий, показ заданного пальца по образцу и по названию) и речи (тесты на понимание логико-грамматических конструкций, «порядковый счет от 1 до 10, перечисление дней недели, месяцев, завершение хорошо известных пословиц», на повторение звуков, серии звуков, слов и фраз) [3,13]. В связи с неравномерным количеством тестов, направленных на выявление расстройств различных функций, и с целью определения иерархии этих расстройств использовали специальные относительные показатели. Относительная выраженность (ОВ) нейропсихологической симптоматики в целом рассчитывалась как результат деления суммарной оценки в баллах на 20 (общее количество предъявленных тестов) [4].

Математико-статистические методы обработки данных проводили на ПЭВМ с использованием интегрированного статистического пакета программ STADIA 6.0 в среде Windows (разработка НПО «Информатика и компьютеры», г. Москва, 1996 г.). Исследования проводились в рамках НИР «Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы» в соответствии с принятыми этическими стандартами (решение комитета по биомедицинской этике от 29.05.2008 года). Работа осуществлялась с согласия пациентов, не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов в соответствии с требованиями, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследований сотрудниками Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека установлено, что на производствах ОАО «Саянскимпласт», ООО «Усольехимпром» имеет место широкое применение токсических веществ

Показатели когнитивной сферы, М±m

Показатели (баллы)	Работники производства каустика (n=235) I гр.	Работники производства ВХ (n=224) II гр.	Работники производства ЭХГ (n=192) III гр.	Значения нормы
Долговременная память	7,2±1,0*	6,5±0,1	6,8±0,4	8-10
Зрительная память	7,7±0,1*	6,4±0,1	7,7±0,6**	8-10
Когнитивный потенциал	9,4±0,1*	7,1±0,2	9,1±0,8**	10
Концентрация внимания	438,9±14,2	472,1±11,2	405,2±9,9	490 и более
Темп психомоторной деятельности	2,2±0,7	2,2±0,1	2,1±0,6	2,92-3,89

Примечание: \* - различия статистически значимы при  $p < 0,05$  между I-ой и II-ой группами; \*\* - при  $p < 0,01$  между II-ой и III-й группами.

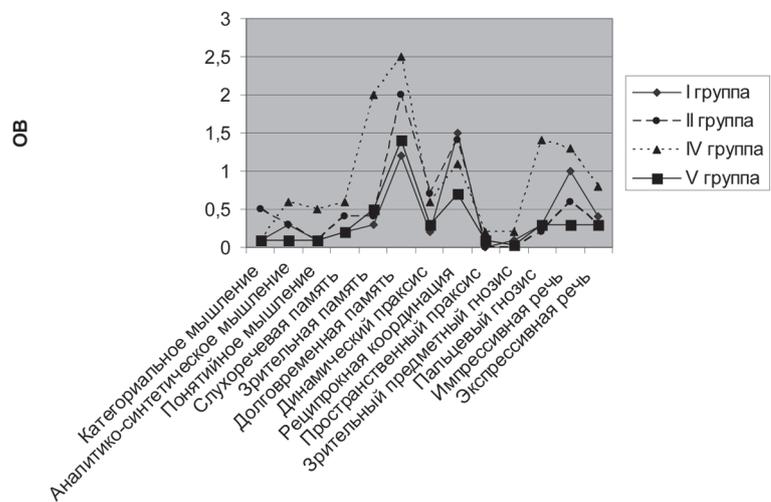
нейротропного действия (металлическая ртуть, ВХ и хлористый аллил) [14,16]. По данным неврологического осмотра у стажированных рабочих (стаж более 5 лет) изменения в психической сфере имели более выраженный характер (проявлялись астеническим расстройством с полисистемным синдромом вегетативной дистонии). У данных лиц отмечена тенденция к формированию тревожно-мнительного, сенситивного развития личности с некоторой (в отдельных случаях) аутизацией. Эти нарушения более выражены были у рабочих производства каустика и ЭХГ ( $32,9 \pm 4,7$  и  $11,3 \pm 4,9\%$ ;  $26,9 \pm 7,6$  и  $16,4 \pm 4,2\%$ , соответственно). Впервые при проведении психологического тестирования у рабочих производства ВХ установлено более выраженное снижение ( $p < 0,05$ ) долговременной, зрительной памяти, когнитивного потенциала по сравнению с группами работников производства каустика и ЭХГ (табл. 1). Следует отметить, что выявленные особенности у работников химической промышленности всех групп при усреднении показателей, представленных в таблице 1, характеризующих когнитивную сферу, выходили за пределы «коридора нормы». При этом состояние эмоционально-личностной сферы не имело выраженных особенностей и находилось в рамках адаптационного синдрома.

В ходе углубленного медицинского осмотра в условиях клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека с участием профпатолога, невролога, психолога обследовано 109 работников, контактирующих в производственных условиях с нейротоксикантами (с ртутью – I; винилхлоридом – II группы). Средний возраст обследованных составил  $39,8 \pm 1,2$  лет, средний стаж работы в профессии –  $12,9 \pm 0,9$  лет. В результате обследования констатировано у пациентов преобладание невротических расстройств (астенический – 38,5%, тревожно-сенситивный синдром – 55%, синдром вегетативной дистонии – 44%), аффективных расстройств субдепрессивного характера (дистимия, гипотимия, дисфория) в 27,5% случаев, наличие характеропатических расстройств с преобладанием астенического радикала (в 7,3% случаев). Кроме того, имели место эффекторно-волевые расстройства (снижение фрустрационной толерантности, снижение мотивации к деятельности) – в 23% случаев, легкие когнитивные расстройства преимущественно в сфере мнестической деятельности (в 25% случаев).

Впервые примененное нами нейропсихологическое тестирование позволило провести анализ состояния ВПФ групп стажированных пациентов, работающих в контакте с ртутью и винилхлоридом (производство винилхлорида и поливинилхлорида), без признаков интоксикации. В графическом профиле обследованных выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по показателям долговременной памяти, реципрокной координации и импрессивной речи (ANOVA Краскела – Уоллиса,  $p = 0,001$ ;  $p = 0,0002$ ; и

Таблица 1  $p = 0,05$  соответственно).

В результате исследования ВПФ у больных с впервые установленной ХРИ зарегистрировано расстройство когнитивного функционирования с нарушениями аналитико-синтетического, понятийного мышления, слухоречевой, зрительной и долговременной памяти, праксиса, зрительного предметного и пальцевого гнозиса, импрессивной и повторной речи в более 60% случаев. У данных больных по сравнению с лицами из группы контроля выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) нарушения слухоречевой (кратковременной), зрительной, долговременной памяти, динамического праксиса, реципрокной координации, пальцевого гнозиса, импрессивной и экспрессивной речи, по сравнению с лицами из I группы – аналитико-синтетического мышления, слухоречевой (кратковременной) памяти, реципрокной координации, пальцевого гнозиса и импрессивной речи.



Примечание: I – группа стажированных пациентов, работающих в контакте с ртутью, без признаков интоксикации; II – группа стажированных пациентов, работающих в контакте с винилхлоридом; IV – группа пациентов с впервые установленной хронической ртутной интоксикацией; V – контрольная группа.

Рис. 1. Общая выраженность нейропсихологических нарушений обследуемых групп.

Так как когнитивный профиль у основных групп являлся сходным, предположено, что выявленные нарушения носят не столько качественный, сколько количественный характер (рис. 1).

Таким образом, у стажированных пациентов, контактирующих с ртутью, без признаков профессиональной интоксикации, наблюдались дисфункции третичных височно-теменно-затылочных отделов коры (зоны ТРО) второго блока мозга и мозолистого тела. Затем при первичном установлении ХРИ выявляются изменения высших корковых функций в виде специфических когнитивных нарушений категорийного, аналитико-синтетического мышления, слухоречевой, зрительной памяти, динамического праксиса и реципрокной координации, связанных с дисфункцией гиппокампа, премоторной области, теменно-височных, теменно-затылочных и лобных отделов левого полушария головного мозга. Дисфункция мозолистого тела приводит к нарушению межполушарного взаимодействия. Высокая чувствительность мозговых структур к токсическим воздействиям паров ртути способствует более быстрому и выраженному развитию нарушений в зонах, обладающих наиболее сложными интегративными функциями (ТРО). Выявленные синдромы поражения третич-

ных зон второго блока мозга (зоны ТРО) проявляются нарушениями в построении движений в пространстве – конструктивная апраксия.

При длительном контакте с винилхлоридом формируются нарушения долговременной памяти, импресивной речи, и реципрокной координации, характерной для патологии гиппокампальной области, мозолистого тела (нарушение межполушарных связей) и височных отделов левого полушария коры головного мозга.

Информативные показатели дискриминантного анализа больных с начальными проявлениями хронической ртутной интоксикации и у стажированных практически здоровых пациентов, работающих в контакте с ртутью, без признаков интоксикации

№	Показатели (баллы)	F включения	p
1	долговременная память	50,1	0,0008
2	зрительная память	40,1	0,001
3	тройной счет	36,0	0,001
4	показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в активном плане)	32,5	0,002
5	динамический праксис	32,4	0,002
6	показатель предметного гнозиса – пальцевый	25,7	0,003
7	показатель аналитико-синтетического мышления	23,5	0,004
8	показатель понятийного мышления (подбор противоположностей в пассивном плане)	16,5	0,009
9	арифметический счет (простые счетные операции)	9,5	0,02
10	пространственный праксис	9,1	0,02
11	показатель предметного гнозиса – узнавание перечеркнутых изображений	8,3	0,03
12	показатель предметного гнозиса – узнавание наложенных изображений	7,1	0,04

Впервые на примере нейропсихологического обследования стажированных работников, находящихся в контакте с парами металлической ртути, предложен способ отбора в группы профессионального риска. В результате проведенного дискриминантного анализа выявлено сочетание 12-ти наиболее информативных нейропсихологических показателей, позволяющих отождествлять формирование когнитивных нарушений с фактом длительного воздействия паров металлической ртути на организм работников, занятых в производстве каустической соды и хлора методом ртутного электролиза (табл. 2). Оценка эффективности предлагаемого способа диагностики проводилась в обучающей и контрольной выборках. В обучающей выборке (12 человек) правильное распознавание составило 98% для пациентов с начальными проявлениями хронической ртутной интоксикации и 100% для стажированных практически

здоровых пациентов, работающих в контакте с ртутью, без признаков интоксикации (22 человека).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у работающих в производствах ЭХГ ООО «Усольехимпром», каустика и ВХ ОАО «Саянскхимпласт», подвергающихся воздействию комплекса неблагоприятных производственных факторов, среди которых основное значение имеют химические вещества общетоксического и нейротропного действия – эпилхлоридрин, хлористый водород, хлористый аллил, ртуть, винилхлорид, дихлорэтан, выявлены изменения в психической сфере. Отмечен достоверно значимый факт снижения показателей, характеризующих долговременную, зрительную память (по Бентону), когнитивный потенциал (тест «Часы»), внимание при соприкосновении с токсическими веществами I класса опасности (ртуть, винилхлорид), что позволяет предположить возникновение ранних признаков токсического поражения мозга.

Нейропсихологические нарушения на ранней стадии нейротоксикоза профессионального генеза охарактеризованы, в основном, когнитивными расстройствами, свидетельствующими о дисфункции третичных височно-теменно-затылочных отделов коры головного мозга, обладающих наиболее сложными интегративными функциями, а так же мозолистого тела, приводящего к нарушению межполушарного взаимодействия.

Использование предлагаемого нами набора методик (из 20 примененных), содержащего 12 наиболее информативных диагностических нейропсихологических показателей, дает возможность отследить развитие когнитивных расстройств на ранней стадии нейротоксикоза профессионального генеза, позволяет предвидеть формирование токсической энцефалопатии, способствуя тем самым уменьшению объема параклинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амирян С.С. Психологические особенности когнитивного освоения деятельности как основа оптимизации профессиональной подготовки (на материале изучения операторов-технологов химического производства): Дис. ... канд. психол. наук. – Ярославль, 2003. – 158 с.
2. Афонин В.В. Организация медицинских осмотров работников, связанных с вредными условиями труда (опыт работы) // Медицина труда и промышл. экология. – 2002. – №7. – С.39-40.
3. Визель Т.Г. Нейропсихологическое блиц-обследование. – М.: В. Секачев, 2005. – 24 с.
4. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Тархан А.У., Пименова Л.В. Нейрокогнитивные расстройства у больных с опийной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика: Пособие для врачей. – СПб.: НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2008. – 48 с.
5. Колесов В.Г., Лахман О.Л., Катаманова Е.В. и др. Методы диагностики при периодических медицинских осмотрах трудящихся. Токсические поражения нервной системы: Метод. рекомендации. – Ангарск, 2005. – 50 с.
6. Маматов Е.П. Совершенствование системы медицинских осмотров работающих с вредными и опасными производственными факторами в современных условиях // Медицина труда и промышл. экология. – 2001. – №1. – С.31-33.
7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. – М.: Медпресс, 1999. –

592 с.

8. Пиктушанская И.Н. К вопросу об организации углубленных периодических медицинских осмотров силами центра профпатологии // Материалы I Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – 2002. – С.234.
9. Колесов В.Г. и др. Психопатологические проявления отдаленного периода профессиональных нейроинтоксикаций // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. №1. – С.25-38.
10. Российская энциклопедия по медицине труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 2005. – 656 с.
11. Тарасова Л.А., Соркина Н.С., Лобанова Е.А. Клинико-патогенетические аспекты хронического воздействия органических растворителей // Медицина труда и промышл. экология. – 1997. – №3. – С.6-8.
12. Филиппова О.И., Филиппов В.Л. Психические нарушения у работающих с химическими веществами // Медицина труда и промышл. экология. – 1997. – №6. – С.16-19.
13. Хомская Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание. – СПб.: Питер, 2007. – 496 с.
14. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакова Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №8. – С.27-33.
15. Шевченко О.И., Константинова Т.Н., Катаманова Е.В., Брежнева И.А. Некоторые аспекты формирования пси-

хоневрологических расстройств при воздействии ртути // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №5. – С.34-38.  
16. Якимова Н.Л., Соседова Л.М. Ретроспективный анализ

ртутного загрязнения производственной среды в цехах ОАО «Усольехимпром» и «Саянскимпласт» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – №5-6. – С.71-74.

**Информация об авторах:** 665827, Ангарск Иркутской области, 12 «а» м/район, д. 3, (3955)-554-327, e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru, Шевченко Оксана Ивановна – к.б.н., научный сотрудник Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, тел.: (3955)- 557-554, e-mail: oich68@list.ru; Лахман Олег Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, зав.кафедрой профпатологии и гигиены ИГМАПО, тел.: (3955)- 554-327, e-mail: LAKHMAN\_O\_L@mail.ru; Катаманова Елена Владимировна – зам. главного врача по медицинской части клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, к.м.н., тел., (3955)- 557-558, e-mail: krisla08@ Rambler.ru; Мещерягин Виталий Александрович – врач – невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, тел.: (3955)- 557-559, e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru

© ТИЦКАЯ Е.В., МИРЮТОВА Н.Ф., АБРАМОВИЧ С.Г. – 2012  
УДК 616.72-002-085.849.1-053.88

### ТЕХНОЛОГИЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Елена Васильевна Тицкая<sup>1</sup>, Наталья Федоровна Мирютова<sup>1</sup>, Станислав Григорьевич Абрамович<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России), директор – к.м.н. А.А. Зайцев, терапевтическое отделение, руководитель – д.м.н. И.Н. Смирнова; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

**Резюме.** На основании результатов анализа динамики параметров лазерной доплеровской флоуметрии 61 больного остеоартрозом пожилого возраста разработана универсальная технология немедикаментозной коррекции нарушений микрокровотока у данной категории лиц, заключающаяся в комплексном курсовом применении низкотемпературной аппликационной пелоидотерапии и воздействий низкочастотным импульсным магнитным полем, позволяющими обеспечить оптимальное функционирование всех структурных единиц микроциркуляторного русла вне зависимости от типа гемодинамических расстройств.

**Ключевые слова:** остеоартроз, микроциркуляция, низкотемпературная аппликационная пелоидотерапия, низкочастотное импульсное магнитное поле.

### NON-MEDICAL CORRECTION OF MICROCIRCULATION DISORDER IN ELDERLY PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS

E. V. Titskaya<sup>1</sup>, N. F. Miryutova<sup>1</sup>, S. G. Abramovich<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Tomsk Research Institute of Health Resorts and Physiotherapy of FMBA of Russia),  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** On the basis of the results of the laser Doppler flow motion study in 61 elderly patients with osteoarthritis a new multi-purpose technology of non-medical correction of microcirculation disorder was developed. It is concluded that combined treatment of this condition should include low-temperature peloidotherapy and impulsive low-frequency magnetic field, as it ensures optimal functioning of microcirculation units regardless of a type of hemodynamic disorder.

**Key words:** osteoarthritis, microcirculation, low-temperature peloidotherapy, impulsive low-frequency magnetic field.

Остеоартроз (ОА) представляет собой одну из наиболее широко распространенных артропатий в популяции [5]. Сегодня общепризнанно, что одним из ключевых моментов инициации и/или прогрессирования ОА являются патологические изменения функционирования микроциркуляторного русла [10,12]. Одна из версий потенциального механизма развития заболевания – эпизодическое нарушение кровоснабжения субхондральной кости и концевых отделов длинных трубчатых костей. Кровоток может быть нарушен как за счет венозной окклюзии, так и за счет развития микроэмболии в артериальных субхондральных сосудах. Субхондральная ишемия приводит, во-первых, к нарушению питания и газообмена в суставном хряще, и как следствие, потенцирует, деструктивные процессы в хрящевой ткани, во-вторых, способствует апоптозу остеоцитов субхондральной кости, что провоцирует остеокластическую резорбцию костной ткани [9,11,13,14]. Клиническими исследованиями показано, что коррекция микроциркуляторных нарушений является одним из обязательных условий осуществления патогенетической терапии при данной патологии [6]. Применение фармакологических препаратов, способных позитивно влиять на микроциркуляторное звено сосудистого русла, позволяет до-

стичь существенного положительного эффекта. Однако нередко использование соответствующих лекарственных средств у лиц пожилого возраста ограничивает наличие извращенной реакции на фармакологические препараты и увеличение частоты регистрации и степени выраженности побочных эффектов лекарственных средств вследствие одновременного приема большими несколькими фармакологическими препаратами [8], опосредованного необходимостью проведения лечения различных конкурирующих заболеваний. В качестве перспективного вектора решения этой проблемы сегодня имеет смысл рассматривать активное включение в терапевтические мероприятия больных ОА пожилого возраста лечебных физических факторов, позволяющих не только более рационально (в плане достижения максимального клинико-экономического эффекта) использовать фармакологические препараты, но и реализовывать на практике основной принцип проведения любых лечебных воздействий: индивидуализация терапии в соответствии с перспективами, желаниями и целями больного [2,3].

Целью исследования было научное обоснование и разработка метода немедикаментозной коррекции патологических нарушений функционирования микро-

циркуляторного звена сосудистого русла у больных остеоартрозом пожилого возраста с использованием аппликационной пелоидотерапии низких температур и низкочастотного импульсного магнитного поля.

### Материалы и методы

Исследования выполнены в Томском НИИ курортологии и физиотерапии у 61 больного ОА, средний возраст которых составил  $66,58 \pm 0,88$  лет, давность заболевания  $15,55 \pm 2,29$  лет (77,05% – женщин, 22,95% – мужчин). Критериями включения в исследование являлись добровольное информированное согласие больных, наличие верифицированного диагноза ОА с рентгенологической стадией по Kellgren I-III, степенью нарушения функции суставов 0-II, без осложнений или с наличием таковых в виде болевых контрактур суставов, клинических проявлений реактивного синовита, соответствующих градации 2 и 3 [4]. В исследование не включались больные, имеющие IV рентгенологическую стадию процесса по Kellgren, функциональную недостаточность суставов III степени, клинические проявления реактивного синовита 4 градации, варикозную болезнь в стадии декомпенсации, тромбоз в анамнезе, возраст менее 60 лет.

Все больные методом слепой выборки были разделены на две рандомизированные группы. Лечебный комплекс больных ОА II (контрольной) группы ( $n=27$ ) включал аппликацию торфа на пораженные суставы (на 2 крупных или 4 средних симметрично расположенных сустава или кисти и стопы за одну процедуру) температурой  $23-25^{\circ}\text{C}$ , длительностью 15-20 минут, на курс 10 процедур, отпускаемых через день. Лицам I (основной) группы ( $n=34$ ) помимо аппликационной пелоидотерапии, осуществляемой по выше изложенной методике, проводилась магнитотерапия низкочастотным импульсным магнитным полем (магнотостимуляция) от аппарата «АМИТ-02». Локализация воздействия: область паравертебральных зон позвоночника (1, 2 поле, активный индуктор (+) – на стороне максимальной выраженности боли), пораженные суставы (3, 4 поле, индукторы располагали поперечно, активный индуктор (+) – на место максимальной выраженности боли) и мышцы, обеспечивающие движения в этих суставах (5, 6, 7, 8 поле, расположение индукторов продольное, активный индуктор (+) помещали на двигательную точку мышцы) [7]. Параметры процедуры: интенсивность одиночных импульсов 135-200 мТл, длительность импульсов  $110 \pm 10$  мкс, частота следования импульсов 4-16 Гц, продолжительность воздействия на 2 поля в течение 3 минут, общая длительность процедуры 12 минут, на курс 10 ежедневных процедур. Комплексное лечение включало также диетотерапию, выбор которой осуществлялся с учетом сопутствующей патологии, групповую ЛФК, ручной массаж пояснично-крестцового отдела позвоночника или воротниковой области и пораженных суставов по классической методике, проводимый также через день, на курс 10 процедур.

Изучение особенностей влияния курсового воздействия физическими лечебными факторами на состояние микроциркуляторного звена сосудистого русла нижних конечностей осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФМ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НИИ «Лазма», г. Москва, Россия). Датчики устанавливали в области медиальной и латеральной поверхностей правого и левого коленных суставов в зоне проекции суставной щели. Исследование проводили до и после курса лечения в положении больного лежа после пятиминутного отдыха в два этапа. На первом этапе исследовали базальный кровоток (фоновая запись), на втором – проводили функциональный тест в виде дыхательной пробы (задержка дыхания на 15 секунд после резкого глубокого вдоха). В ходе исследования регистрировались и рассчитывались статистические и амплитудно-

частотные показатели ЛДФ-сигнала. Среди статистических показателей ЛДФ-сигнала определялись среднее значение показателя микроциркуляции (М) в перфузионных единицах (пф. ед.), среднеквадратичное отклонение (СКО) амплитуды колебания кровотока от среднего арифметического значения М в перфузионных единицах, коэффициент вариации (Kv) в процентах. Среди амплитудно-частотных характеристик – амплитуды в перфузионных единицах в соответствующих диапазонах с использованием метода вейвлет-преобразования: вблизи 0,01 Гц, собственно эндотелиальная (Амакс\_Э) активность сосудистой стенки (активный механизм регуляции); 0,02-0,052 Гц, нейрогенные (Амакс\_Н) колебания (активный механизм регуляции); 0,07-0,15 Гц, миогенные (Амакс\_М) колебания (активный механизм регуляции); 0,15-0,4 Гц, влияние дыхательного (Амакс\_Д) ритма (пассивный механизм регуляции); 0,8-1,6 Гц, влияние сердечного (Амакс\_С) ритма (пассивный механизм регуляции).

Также определялись нейрогенный (НТ, усл. ед.) и миогенный тонусы (МТ, усл. ед.), показатель шунтирования (ПШ, усл. ед.). По результатам дыхательной пробы рассчитывался резерв капиллярного кровотока (РККл) в процентах.

В качестве референтных значений исследуемых показателей микроциркуляции были использованы параметры группы здоровых лиц, жителей г. Томска, полученные сотрудниками отделения функциональной диагностики Томского НИИ курортологии и физиотерапии [1].

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет «SPSS 15.0». Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального применяли Т-критерий Вилкоксона. При проведении межгрупповых сравнений во избежание эффекта множественных сравнений при наличии нормального распределения признака использовали дисперсионный анализ и метод сравнения контрастов Шиффе. При несоответствии выборки закону нормального распределения применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа – Н-критерий Краскала-Уоллиса и метод Данна для выборок разного объема. Фактические данные представлены в виде выборочного среднего ( $M$ )  $\pm$  стандартное квадратичное отклонение» (SD). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

До начала проведения терапии лечебными физическими факторами число больных с патологическими вариантами функционирования микроциркуляторного звена сосудистого русла нижних конечностей составило 90,16%, в том числе со спастическим – 45,90%, с гиперемическим – 40,98%. Установлено, что нормотонический тип базальной перфузии имел место лишь у 9,84% больных.

В результате применения аппликационной пелоидотерапии низких температур и ИМП (I группа) число больных с нормотоническим типом микроциркуляции увеличилось на 62,06% (с 6,9% до 68,96%,  $<0,0001$ ) и повысилось по окончании лечебного курса на 59,44% количество таковых группы контроля (II) ( $p_{I-II} < 0,0001$ ). При этом частота встречаемости лиц с гиперемическим и спастическим вариантами микроциркуляции I группы уменьшилась на 17,24% (с 41,48% до 24,14%) и 44,82% (с 51,72% до 6,9%,  $<0,0001$ ) соответственно и была статистически значимо меньшей, чем во II группе ( $p_{I-II} = 0,047$  и  $p_{I-II} = 0,003$  соответственно).

Сравнительная оценка динамики средних значений параметров ЛДФ-грамм больных ОА пожилого возраста, проведенная с учетом исходного типа микроциркуляторных нарушений, обнаружила наличие одина-

Динамика средних значений параметров лазерной доплеровской флоуметрии у больных остеоартрозом пожилого возраста со спастическим типом микроциркуляции (M±SD)

Показатель	Группа I (n=15)	p	Группа II (n=14)	p	P <sub>II</sub>
	До лечения После лечения		До лечения После лечения		
M (пф. ед.)	3,17±0,36 3,89±0,73*	0,036	3,07±0,93 3,59±0,62	>0,05	>0,05
СКО (пф. ед.)	0,39±0,15 0,42±0,16	>0,05	0,70±0,63 0,50±0,19	>0,05	>0,05
Kv (%)	12,82±5,80 10,65±2,75	>0,05	13,51±4,64 14,38±4,85	>0,05	>0,05
A_Э (пф. ед.)	0,19±0,09 0,21±0,07	>0,05	0,20±0,08 0,25±0,15	>0,05	>0,05
A_Н (пф. ед.)	0,21±0,06 0,24±0,09	>0,05	0,23±0,12 0,28±0,12	>0,05	>0,05
A_М (пф. ед.)	0,15±0,05 0,17±0,10	>0,05	0,16±0,14 0,19±0,08	>0,05	>0,05
A_Д (пф. ед.)	0,11±0,09 0,09±0,06	>0,05	0,10±0,09 0,07±0,02	>0,05	>0,05
A_С (пф. ед.)	0,15±0,07 0,14±0,07	>0,05	0,12±0,07 0,12±0,02	>0,05	>0,05
НТ (усл. ед.)	1,81±0,29 1,94±0,33	>0,05	2,20±0,94 2,07±0,99	>0,05	>0,05
МТ (усл. ед.)	2,81±1,66 2,99±1,32	>0,05	3,77±1,55 3,09±1,54	>0,05	>0,05
ПШ (усл. ед.)	1,90±0,98 1,65±0,82	>0,05	1,99±1,14 1,61±0,52	>0,05	>0,05
РККд (%)	76,34±8,32 66,96±7,97*^	0,028	84,38±27,35 81,77±16,08	>0,05	0,037

Примечание: \* - p – уровень значимости различий внутри группы, ^ - P<sub>II</sub> – уровень значимости различий между группами.

правленных позитивных изменений со стороны показателей, характеризующих состояние микрокровотока,

указывает на оптимизацию микрокровотока в области исследуемых суставов, опосредуемую улучшением функциональных способностей эндотелия, снижением тонуса прекапиллярных резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров и увеличением внутрисосудистого давления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, обуславливающего снижение застойных явлений (табл. 2).

Динамика средних значений параметров лазерной доплеровской флоуметрии у больных остеоартрозом пожилого возраста с гиперемическим типом микроциркуляции (M±SD)

Показатель	Группа I (n=15)	p	Группа II (n=11)	p	P <sub>II</sub>
	До лечения После лечения		До лечения После лечения		
M (пф. ед.)	7,06±2,21 5,47±1,13*	0,046	7,41±1,67 6,40±1,50	>0,05	>0,05
СКО (пф. ед.)	0,74±0,29 0,69±0,43	>0,05	0,93±0,51 0,62±0,11	>0,05	>0,05
Kv (%)	11,32±5,33 12,24±6,19	>0,05	12,17±3,79 9,69±1,23*	0,046	>0,05
A_Э (пф. ед.)	0,26±0,07 0,29±0,14	>0,05	0,31±0,11 0,20±0,06	>0,05	>0,05
A_Н (пф. ед.)	0,31±0,12 0,34±0,19	>0,05	0,39±0,19 0,27±0,09	>0,05	>0,05
A_М (пф. ед.)	0,27±0,14 0,26±0,15	>0,05	0,38±0,22 0,32±0,30	>0,05	>0,05
A_Д (пф. ед.)	0,17±0,06 0,13±0,06	>0,05	0,19±0,10 0,15±0,07	>0,05	>0,05
A_С (пф. ед.)	0,23±0,10 0,14±0,02^	>0,05	0,28±0,12 0,15±0,07	>0,05	0,004
НТ (усл. ед.)	2,74±0,86 2,21±0,82	>0,05	2,79±1,35 2,59±0,60	>0,05	>0,05
МТ (усл. ед.)	3,51±1,56 3,09±1,12	>0,05	3,35±1,77 3,06±1,53	>0,05	>0,05
ПШ (усл. ед.)	1,40±0,55 1,48±0,67	>0,05	1,36±0,81 1,19±0,54	>0,05	>0,05
РККд (%)	68,85±2,35 66,99±9,40	>0,05	81,96±13,03 81,88±16,96	>0,05	>0,05

Примечание: \* - p – уровень значимости различий внутри группы, ^ - P<sub>II</sub> – уровень значимости различий между группами.

у больных со спастическим типом гемодинамики обеих групп. Суть выявленных положительных перемен заключалась в увеличении среднего уровня перфузии, вероятно, опосредованного усилением NO-зависимой вазодилатации микрососудов и повышением миогенной активности гладкомышечных клеток артериол и прека-

пилляров, что подтверждает рост средних значений амплитуд колебаний в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах на фоне снижения вклада в регуляцию функционирования микроциркуляторного русла высокочастотных дыхательного и сердечного ритмов и уменьшения средних значений РККд, обусловленного нормализацией артериоло-венозных взаимоотношений. При этом наличие статистически значимых различий между средними значениями M (p=0,036) и РККд (p=0,028) больных ОА I группы до и после лечения и уровнем РККд I и II групп к концу курса наблюдения (p<sub>I-II</sub>=0,037) позволяет считать влияние лечебного комплекса, включающего воздействия ИМП, более значимым в отношении минимизации микроциркуляторных расстройств у лиц со спастическим гемодинамическим вариантом микрокровотока (табл. 1).

Оценка динамики средних значений ЛДФМ-грамм у больных ОА пожилого возраста I группы с гиперемическим типом микроциркуляции зафиксировала нормализацию среднего уровня перфузии (p=0,046) при обнаруженных тенденциях к увеличению Kv (на 8,13%), амплитуд колебаний в эндотелиальном (на 15,54%), нейрогенном (на 9,58%) и миогенном (на 3,70%) диапазонах на фоне снижения вклада высокочастотных колебаний в дыхательном и сердечном диапазонах в регуляцию капиллярного кровотока (на 23,53% и 39,13% соответственно) и уменьшении величин нейрогенного (на 19,34%) и миогенного (на 11,97%) тонуса, что указывает на оптимизацию микрокровотока в области исследуемых суставов, опосредуемую улучшением функциональных способностей эндотелия, снижением тонуса прекапиллярных резистивных сосудов и прекапиллярных сфинктеров и увеличением внутрисосудистого давления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, обуславливающего снижение застойных явлений (табл. 2).

Проведение ЛДФМ по окончании лечебного курса больным группы контроля (II) с аналогичными расстройствами функционирования микроциркуляторного русла обнаружило лишь тенденцию к нормализации среднего уровня перфузии (коэффициент динамики показателя – 13,63%) на фоне уменьшения средних значений амплитуд низко- и высокочастотных ритмических составляющих регуляции флуксуомий, что свидетельствует о некотором увеличении тонуса артериол и венул и может рассматриваться как не оптимальная, но необходимая в рассматриваемой ситуации, мера организма, направленная на ограничение поступления в микрососуды артериальной крови и активацию оттока венозной крови из микроциркуляторного русла больных ОА II группы, имеющих гиперемический гемодинамический тип микроциркуляторных расстройств.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют, что применение у больных ОА пожилого возраста комплексной аппликационной низкотемпературной пеллоидотерапии и низкочастотного импульсного магнитного поля является универсальным способом обеспечения оптимального функционирования всех структурных единиц микроциркуляторного звена сосудистого русла, позволяющего рекомендовать его лицам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов вне зависимости от типа имеющихся нарушений микрокровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина Н.Г., Сухорукова О.В., Алайцева С.В. Особенности периферической микроциркуляции у здоровых и больных с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8. №2(30). – С.46-52.  
2. Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н. Основы клинической гериатрии. – Томск, 2006. – 191 с.  
3. Воробьев П.А. Кого, как, чем и зачем мы лечим // Клиническая геронтология. – 2005. – №1. – С.4-12.  
4. Дубровин Г.М., Ковалев П.В., Стороженко Н.В., Тихоненков С.Н. Диспансерный контроль за больными деформирующим гонартрозом // Вестник травматологии и ортопедии. – 2001. – № 3. – С.48-53.  
5. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №7. – С.187-190.  
6. Кульчицкая Д.Б., Миненков А.А., Григорьева В.Д., Федорова Н.Е. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке эффективности магнитолазерных воздействий у больных гонартрозом // Вопросы курортологии и физиотерапии и ЛФК. – 2002. – № 3. – С.10-12.  
7. Пономаренко Г.Н., Шиман А.Г., Шоферова С.Д.

Пунктурная физиотерапия заболеваний нервной системы. – СПб.: Изд-во Балтика, 2005. – 96 с.  
8. Хитров Н.А. Лечение болевого синдрома при остеоартрозе // Современная ревматология. – 2009. – №2. – С.48-52.  
9. Bergman A.G., Willen H.K., Lindstrand A.L., et al. Osteoarthritis of the knee: corellation of subchondral MR signal abnormalities with hispathologic and radiographic features // Skelet Radiol. – 1994. – Vol. 23. – P.445-448.  
10. Felson D.T., Mc Laughlin S., Goggins J., et al. Bone marrou edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // Ann. Int. Med. – 2003. – Vol. 139. – P.330-336.  
11. Findlay D.M. Review: vascular pathology and osteoarthritis // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 46. – P.1763-1768.  
12. Szekanecz Z., Koch A.E. Review: vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10. – P.224-230.  
13. Zanetti M., Bruder E., Romero J., et al. Bone marrou edema pattern in osteoarthritic knee: correlation between MR imaging and histologic findings // Radiology. – 2000. – Vol. 215. – P.835-840.  
14. Zhou S., Cui Z., Sniekers H., et al. Subchondral supply is a critical determinant of the oxygen concentration profile across cartilage: in vitro measurement and modeling. Abstract // Osteoarthritis cartilage. – 2003. – Vol. 11, Suppl. A. – P.20.

**Информация об авторах:** Тицкая Елена Васильевна – ведущий научный сотрудник, к.м.н., 634050, г. Томск, ул. Р. Люксембург, 1, ФГБУН «Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России», тел. (3822) 906505, e-mail: prim@niikf.tomsk.ru; Мирютова Наталья Федоровна – руководитель отделения, д.м.н., профессор, e-mail: prim@niikf.tomsk.ru; Абрамович Станислав Григорьевич - заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, м-н Юбилейный, 100, e-mail: stan\_als@inbox.ru; prof.Abramovich@yandex.ru

© МАТЮНОВА А.Е., БРЕГЕЛЬ Л.В. – 2012  
УДК: 616.72-002-036.12-053.3/.67-079-08:575.113.1

ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

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

(<sup>1</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель)

**Резюме.** Цель исследования – оценить первый опыт применения генно-инженерных биологических агентов у резистентных к стандартной базисной терапии детей с ювенильным идиопатическим артритом. Оценка эффективности лечения проведена по критериям ACR pedi 30,50,70 (число «активных» суставов (из 75 суставов), число суставов с ограничением функции (из 75 суставов), уровень СОЭ и/или СРБ, общая оценка активности болезни по мнению врача (ВАШ), оценка общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ), оценка функциональной способности с помощью опросника (Childhood Health Assesment Questionnaire – CHAQ). Установлено, что через 6 месяцев лечения генно-инженерными препаратами, их эффект относительно числа «активных» суставов повышается на 70% по критериям ACR pedi (p=0,02), по числу суставов с ограничением функции – на 50% (p=0,006), по уровню СОЭ – на 50% (p<0,001), СРБ – более 90% (p<0,001), оценки ВАШ врачом и пациентом или его родителями на 70% (p<0,001), по состоянию функционального статуса на 70% (p<0,001).

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, базисная терапия, генно-инженерные биологические агенты.

THERAPY OF REFRACTORY JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

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

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

**Summary.** The results of the first experience using biological therapy for refractory juvenile rheumatoid arthritis were estimated. Nine non-responders to standart immunosuppressive agents were treated by new biological agents. We found that after 6 months of biological agents course the number of the “active joints” decreased accordingly by ACR pedi criteria (p=0,02), ESR and C-reactive protein level became significantly lower (p<0,001). The parental assessment of patients condition and patients self-estimation, and their functional ability assessment (CHAQ) improved too (p<0,001).

**Key words:** refractory juvenile rheumatoid arthritis, basic therapy, biological agents.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – это артрит неустановленной причины с началом до 16 лет продолжительностью 6 и более недель, при исключении других заболеваний (системная красная волчанка, ревматическая лихорадка, неоплазия, первичный иммунодефицит и др.) [1,2,3]. Несмотря на очевидные достижения фармакотерапии ЮИА при раннем использо-

вании базисных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата, около трети всех больных рефрактерны традиционным БПВП и нуждаются в интенсификации терапии [11]. Лечение одним или даже двумя стандартными иммуносупрессивными препаратами не всегда ограничивает развитие болезни, активность воспаления и прогрессирование костно-хрящевой деструкции,

быстро приводящей к инвалидизации детей [6,7,9].

В связи с высокой эффективностью генно-инженерных биологических агентов (ГИБП) при ЮИА у больных, резистентных к обычной терапии, в настоящее время расширяется опыт их применения [5,8,10]. ГИБП относятся к классу фармакологических агентов, созданных с помощью современных биотехнологий и действующих на отдельные иммунологические мишени – главным образом провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) [4]. Использование ГИБП в детской ревматологии имеет ряд особенностей, отличных от применения у взрослых больных. В значительной мере это относится к регламентирующим национальным актам, которые регулируют оборот лекарств и ограничения к применению у детей. В Российской Федерации и странах СНГ в настоящее время ингибиторы ФНО- $\alpha$  имеют ограниченное количество зарегистрированных показаний к применению в педиатрии. Это существенно лимитирует их использование и подразумевает необходимость сложной юридической процедуры подписания больным и/или родителями информированного согласия, получения одобрения локальным этическим комитетом, врачебной комиссией лечебного учреждения по организации лекарственного обеспечения и назначению лекарственных препаратов [5].

Результаты многолетнего исследования эффективности ГИБП позволили разработать алгоритм биологической терапии при ЮИА [1,2,3]. У больных с олиго- и полиартритом, а также ЮАС, целесообразно назначение ингибиторов ФНО- $\alpha$  у больных с артритом и увеитом в виде человеческих антител к ФНО- $\alpha$  – адалимумаба. Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта у больных с полиартритом и ювенильным анкилозирующим спондилоартритом (ЮАС) при тяжелом суставном поражении, высокой лабораторной активности, выраженной функциональной недостаточности и болевом синдроме, целесообразно назначение инфликсимаба или адалимумаба. При тяжелом системном артрите ингибиторы ФНО неэффективны. В этих случаях больным с тяжелыми экстраартикулярными проявлениями и выраженным суставным синдромом предпочтительнее назначение ритуксимаба, больным с висцеральными проявлениями, выраженной анемией, тромбоцитозом и умеренно выраженным суставным синдромом – тоцилизумаба.

Цель работы – оценка эффективности применения генно-инженерных биологических агентов у резистентных к стандартной базисной терапии детей с ювенильными идиопатическими артрититами.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения областной детской клинической больницы. Регистр ювенильных артритов Иркутской областной детской клинической больницы включал 140 детей 0-17 лет. Среди 140 детей 18 (12,8%) не ответили на стандартную базисную терапию принятыми препаратами (метотрекат, циклоспорин) и /или их комбинацией в течение не менее года лечения. Терапия ГИБП применена у 9 из 140 больных (6,24%). Применение препаратов было начато после одобрения локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН г. Москва, Иркутской областной детской клинической больницы и получения информированного согласия родителей и детей старше 14 лет (в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА). Первичное обследование включало физикальные, клинические, биохимические, рентгенологические методы.

Оценка эффективности лечения проведена по унифицированной методике, специально разработанной для оптимизации клинических исследований в детской ревматологии [5,6]. Методика оценки эффективности лечения при ЮИА в виде критериев ACR pedi 30,50,70

в педиатрической ревматологии заключается в оценке 6 показателей: число «активных» суставов (из 75 суставов), число суставов с ограничением функции (из 75 суставов), уровень СОЭ и/или СРБ, общая оценка активности болезни по мнению врача (ВАШ), оценка общего самочувствия (активности болезни) по мнению пациента или его родителей (ВАШ), оценка функциональной способности с помощью Опросника Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ. Данные показатели оценивались после 6 месяцев лечения ГИБП.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «BIOSTAT», «STATISTICA» версии 6,0. Измеряемые величины представлены как среднее значение  $\pm$  среднее квадратичное отклонение. Статистическое сравнение признаков проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для всех видов анализа различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ эффективности базисной терапии ГИБП при наиболее резистентных формах ЮИА проводился в сравнении с наиболее часто используемым препаратом («золотого стандартом») метотрекатом изолированно, или его комбинации с циклоспорином. Всем детям первично назначалась базисная терапия следующими иммуносупрессивными медикаментами: метотрекатом в субмаксимальной и максимальной дозах (20-25 мг/м<sup>2</sup>/неделю или комбинацией метотрекат+сандиммун (3,5-4,5 мг/кг/сут.) в течение периода времени не менее 2 лет.

У 10 детей, которым были применены ГИБП в соответствии с классификацией, предложенной Международной Лигой по борьбе с ревматизмом в 1997 г. [2,3,6,10], были установлены следующие диагнозы:

- системный артрит – 2 пациента (мальчик 9 лет, получал тоцилизумаб 240 мг в/в 1 раз в 4 недели и девочка 5 лет, получает тоцилизумаб 80 мг в/в 1 раз в 4 недели);
- юношеский пауциартикулярный артрит с поражением глаз – 1 (мальчик 13 лет), получал инфликсимаб 200 мг в/в 1 раз в 8 недель;
- юношеский артрит с энтезитами – 1 (мальчик 12 лет), получал адалимумаб в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели п/к;
- юношеский серопозитивный полиартрит – 2 (девочки, 11 и 14 лет), получали абатацепт 10 мг/кг в/в 1 раз в 4 недели;
- юношеский серонегативный полиартрит – 4 (2 девочки и 2 мальчика, возраст от 8 до 14 лет), получали этанерцепт 2 раза неделю по 0,4 мг/кг массы тела п/к.

Применение ГИБП у этих детей было инициировано по жизненным показаниям в ревматологическом отделении Научного Центра здоровья детей РАМН после одобрения локальным этическим комитетом и получения информированного согласия родителей. В областной детской больнице г.Иркутска лечение детей ГИБП продолжено. Все детям проведена реакция Манту и/или Диаскин-тест, рентгенограмма грудной клетки, консультация фтизиатра.

Оценка показателей активности заболевания по критериям ACR pedi 30,50,70 проводилась следующим образом. В начале включения больных в исследование число активных суставов составляло у одного больного от 4 до 35 из 75 возможных, а число суставов с ограничениями (контрактурами) у одного больного – от 2 до 17. Оценка данных показателей в течение 6 месяцев лечения с помощью критерия Манна-Уитни показало значимое уменьшение числа активных суставов (табл. 1) ( $Z=2,25$ ,  $T=59,5$ ;  $p=0,024$ ), а также числа ограниченных суставов ( $Z=2,73$ ,  $T=54,5$ ;  $p=0,006$ ). Эффективность лечения по оценке критериев ACR pedi составила соответственно 76,9% для показателя числа активных суставов и 65,3% – для числа ограниченных суставов (табл. 1).

Уровень СОЭ у всех больных перед назначением

Влияние терапии ГИБП на показатели активности ЮИА

Показатель	До лечения ГИБП (n=9)	На фоне лечения ГИБП (n=9)	Критерии ACR pedi	p*
число активных суставов	14,7±4,3	3,4±0,7	>70%	0,024
число ограниченных суставов	5,76±1,7	2±0,8	>50%	0,006
СОЭ, мм/ч	45,7±12,2	16,2±6,3	>50%	<0,001
СРБ, Мг/л	52,4±29,9	2,8±1,6	>90%	<0,001
ВАШ, мм врача	75±10	20,7±12,1	>70%	<0,001
ВАШ, мм больного	68,9±10,6	16,7±10,3	>70%	<0,001
НАQ, балл	2,3±0,66	0,4±0,3	>70%	<0,001

Примечание: \*критерий Манна-Уитни.

ГИБП был от 30 до 68 мм/ч (табл. 1). Показатель СРБ составлял от 96 до 24 МЕ/мл. На фоне терапии ГИБП значение СОЭ и СРБ значительно снизились ( $Z=3,41$ ,  $T=46,0$ ;  $p<0,001$ ), ( $Z=3,52$ ,  $T=45,0$ ;  $p<0,001$ ) соответственно. Эффективность лечения по оценке критериев ACR pedi составила соответственно 64,6% для показателя СОЭ и 94,7% для СРБ.

Оценка ВАШ врачом до начала терапии генно-инженерными препаратами составляла от 70 до 95 мм, оценка болевого синдрома родителями составила от 50 до 85 мм. На фоне лечения ГИБП отмечено улучшение показателей на 72,4% по оценке врачом, и 75,7% по оценке родителями. Сравнение данных показателей с помощью критерия Манна-Уитни (табл. 1) показало

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII конгрессе педиатров России. – М., 2003. – С.2-11.

2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников / Под ред. А.А.Баранова. – М.: ВЕДИ, 2007. – 308 с.

3. Кузьмина Н.Н. Ювенильные хронические артриты (терминологические и классификационные аспекты) // Актуальные вопросы детской кардиоревматологии на VIII конгрессе педиатров России. – М., 2003. – С.22-24.

4. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ревматоидном артрите // Рус. мед. журн. – 2008. – №24. – С.1602-1610.

5. Никишина И.П. Этанерцепт в лечении ювенильного артрита: от опыта клинических исследований до клинической

Таблица 1 значимые различия по их влиянию на снижение болевого синдрома как при оценивании врачом, так и пациентом или его родителями ( $Z=3,54$ ,  $T=45,0$ ;  $p<0,001$ ) и ( $Z=3,51$ ,  $T=45,0$ ;  $p<0,001$ ).

Нарушение функционального статуса – СНАQ у детей с ЮИА перед началом терапии ГИБП оценивалось от 1,25 до 3,75 баллов. Отмечено уменьшение функциональных нарушений после начала терапии ГИБП на 82,6% ( $Z=3,524$ ,  $T=45,0$ ;  $p<0,001$ ).

Серьезных побочных эффектов

ГИБП не отмечено.

Таким образом, при ювенильных идиопатических артритах стандартная терапия иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, циклоспорин) у 12,8% больных не привела к выходу в ремиссию, у них прогрессировало аутоиммунное деструктивное поражение и функциональная недостаточность суставов. Использование генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, абатацепт) существенно улучшило результаты лечения с выходом в стойкую ремиссию всех наблюдавшихся неответчиков на стандартную базисную терапию ювенильного идиопатического артрита.

практики // Рус. мед. журн. – 2010. – №27. – С.1686-1692.

6. Cassidy J.T. Juvenile rheumatoid arthritis // Textbook of Pediatric Rheumatology. – Philadelphia: WB Saunders, 2001. – P.218-321.

7. Lahdenne P. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2003. – Vol. 62. – P.245-247.

8. Lovell D. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P.763-769.

9. Ramanan A.V. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – Vol. 88. – P.197-200.

10. Schmeltinga H. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P.410-412.

11. Wilkinson N. Biologic therapies for juvenile arthritis // Arch. Dis. Child. – 2003. – Vol. 88. – P.186-191.

**Информация об авторах:** 664049, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра педиатрии, Матунова Алла Егоровна – ревматолог, e-mail: MatusonovaAE@yandex.ru; Брегель Людмила Владимировна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: bregel@mais.baikal.ru.

© ЛАЦ А.А., ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., САВИЛОВ Е.Д. – 2012  
УДК 579.873.21:579.253.2

#### ДЕЛЕЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПО RD181, RD150, RD142 ШТАММОВ ГЕНОТИПА ПЕКИН MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Анна Александровна Лац<sup>1</sup>, Светлана Николаевна Жданова<sup>1</sup>, Олег Борисович Огарков<sup>1,2</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,3</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологической и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков; <sup>2</sup>Иркутский областной противотуберкулезный диспансер, гл. врач – к.м.н. М.Е. Кошечев; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

**Резюме.** Проведено субтипирование штаммов *M. tuberculosis* семейства Beijing (Пекин) с известной лекарственной устойчивостью по регионам различий RD181, RD150, RD142, полученных от больных туберкулезом в Иркутской области за 2009-2011 гг. Проведен поиск ассоциации между различными подсемействами штаммов Восточно-Азиатского семейства и их лекарственной устойчивостью.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, генотип Beijing, лекарственная устойчивость, RD181, RD150, RD142.

## RD181, RD 151 AND RD142 DELETION ANALYSIS OF GENOTYPE BEIJING MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN THE IRKUTSK REGION

A.A. Lats<sup>1</sup>, S.N. Zhdanova<sup>1</sup>, O.B. Ogarkov<sup>1,2</sup>, E.D. Savilov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS, Irkutsk, <sup>2</sup>Irkutsk Regional TB Dispensary, Irkutsk, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** Regions-of-difference (RD181, RD150, RD142) deletion analysis was used for the identification of *Mycobacterium tuberculosis* isolates of Beijing family with known drug-resistance. Strains were taken from patients with tuberculosis from the Irkutsk region from 2009 to 2011. The association among the different subfamilies of the strains of East Asian family and their drug-resistance was defined.

**Key words:** *M. tuberculosis*, Beijing genotype, drug resistance, RD181, RD150, RD142.

По данным ВОЗ, показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в мире снижаются за последние 10 лет [2], но по-прежнему, остаются на высоком уровне, в том числе и в России [1]. Иркутская область, в частности, относится к регионам с наиболее неблагоприятной обстановкой по данному заболеванию [4,6,7]. В создавшихся условиях все более значимым становится совершенствование методов идентификации и мониторинга за туберкулезной инфекцией.

Среди используемых методов в настоящее время широкое распространение получило MIRU-VNTR-типирование как референс-метод [3], и определение полиморфизмов больших последовательностей (large sequence polymorphisms – LSP) [13,14]. Согласно LSP-типированию по регионам различий (region difference – RD) среди *M. tuberculosis* выделяют 6 линий: Индо-Океаническую, Восточно-Африканскую/Индийскую, Восточно-Азиатскую, Европейско-Американскую/Африканскую, линию атипичных микобактерий [9,10]. К Восточно-Азиатской линии относится семейство сполитотипов *Beijing*, доминирующее в Восточной и Юго-Восточной Азии и на большинстве территорий РФ [5,10]. Штаммы семейства *Beijing* являются, согласно исследованиям, агрессивными патогенами, для которых характерна высокая вирулентность и трансмиссивность, ассоциация с лекарственной устойчивостью [9], способностью вызывать наиболее тяжелые формы туберкулеза (диссеминированный, генерализованный, внелегочной) [5].

Метод делеционного анализа ДНК микобактерий [13,14] позволяет провести молекулярно-эпидемиологический анализ большого количества штаммов микобактерий. Цель работы: Определение гетерогенности популяции микобактерий туберкулеза (МБТ) и выявление ассоциаций между субтипами микобактерий и лекарственной устойчивостью с помощью RD делеционного анализа.

### Материалы и методы

В данной работе исследованы 100 изолятов генотипа *Beijing* с известной лекарственной устойчивостью, собранных за 2009-2011 гг. от больных легочным туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Иркутском противотуберкулезном диспансере. MIRU-VNTR-типирование и делеционный анализ RD проводился по описанной ранее методике [3,10]. Анализ лекарственной устойчивости осуществлен по результатам бактериологического исследования, проводимого лабораторией Иркутского противотуберкулезного диспансера.

Статистическая обработка проводилась с помощью редактора электронных таблиц MS Excel (Microsoft Office, 2003) и критерия  $\chi^2$ -квадрат, значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Данные делеционного анализа изучаемой популяции

микобактерий дали контрастную картину. По RD181 выявлена гетерогенность, и практически полное отсутствие делеций в регионах RD150 (RD150+) и RD142 (RD142+) (рис. 1). В выборке преобладали штаммы с делецией в RD181 (RD181-) (89%), из них почти две трети штаммы MIT16 (38%) и M17 (24%). Изоляты древней группы RD181(+) [12] были представлены гетерогенной группой (27%): из них два – неклассифицированные *Beijing*, три – MIT16, два – MIT17 единичными штаммами – M122, M33, M40, M44, отмечена их значимая

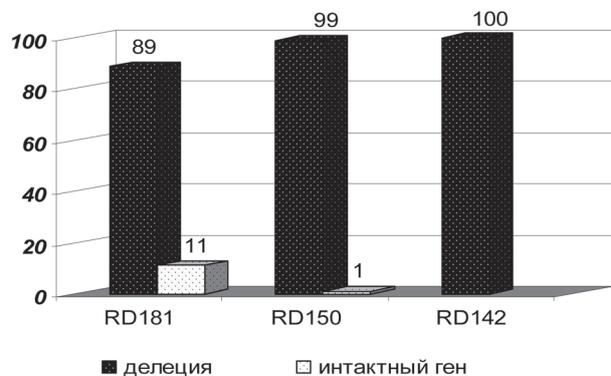


Рис. 1. Делеционное ранжирование исследуемых штаммов *M. tuberculosis*.

ассоциация с хроническим течением туберкулезной инфекции.

У штаммов от больных с различным клиническим течением болезни наличие делеций не было связано с характером выявления туберкулеза (рис. 2).

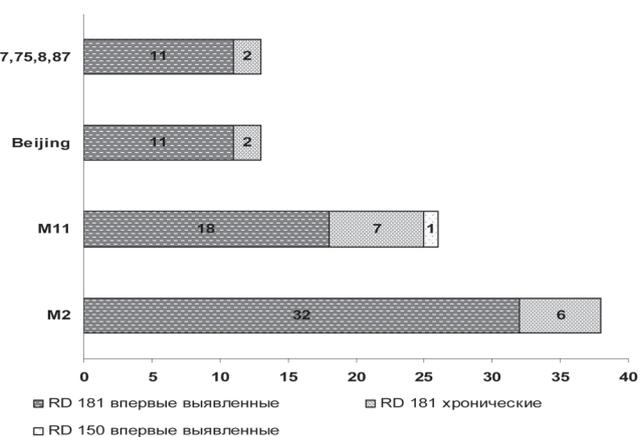


Рис. 2. Распределение различных субтипов *Beijing M. tuberculosis*, полученных от впервые выявленных и хронических больных по наличию делеций в RD181 и RD150 (%).

Среди изученных 100 изолятов, две трети которых выделили от впервые выявленных больных и треть от хронических, чувствительные штаммы составили 25%, остальные оказались резистентными к антибиотикам, из них 36% – с МЛУ (множественной лекарственной устойчивостью). Для штаммов данной выборки ха-

рактерен высокий уровень первичной лекарственной устойчивости – 49%. Не отмечено взаимосвязи между лекарственной устойчивостью и принадлежностью штаммов к RD181, RD151 или RD142.

Среди штаммов Восточно-Азиатского семейства данной выборки преобладали современные штаммы RD181(-), что характерно и для соседнего Китая [12,13], в отличие от территорий Японии и Кореи, где велика доля RD181(+) штаммов [11], которые являются наиболее древними из группы RD105, RD142, RD150, RD181

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Зоркальцева Е.Ю. и др. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6. Ч.2. – С.199-201.
2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2011 г. Краткое резюме.
3. Лац А.А., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева С.И. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом в Иркутской области // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2011. – Т. 4. №4. – С.58-61.
4. Ежегодное совещание Европейской сети эпиднадзора за туберкулезом в Европе г. Дубровник, Хорватия, 25-26 мая 2009 г. – [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/68204/E92976R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/68204/E92976R.pdf).
5. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А. и др. Применение делеционного анализа по RD 105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – С.194-197.
6. Савилов Е.Д., Огарков О.Б., Зоркальцева Е.Ю., Слепцова Л.Г. Изучение молекулярно-эпидемиологических особенностей туберкулеза в Восточной Сибири // Журнал инфекционной патологии. – 2010. – Т. 17. №3. – С.124-125.
7. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. tuberculosis* // Эпидемиология и инфекционные

[12].

Таким образом, на территории Иркутской области наблюдается генотипическое разнообразие эпидемически значимого семейства Beijing, в том числе по RD 105 и MIRU-VNTR-профилей [5] с высоким уровнем лекарственной устойчивости. Исследования молекулярной структуры микобактериальной популяции демонстрируют динамическую изменчивость микобактерий, связанную с географическими особенностями распространения субтипов МБТ.

болезни. – 2010. – №4. – С.50-53.

8. Семечкина В.С., Воробьева О.А., Кочкин А.В. Процессы липопероксидации у больных туберкулезом на территориях экологического риска // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2. – С.215-219.
9. Хантаева Н.С., Маусласкене Т.П., Ярославцева Ю.Н. Особенности заболеваемости туберкулезом в Иркутской области за период 2000-2009 гг. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2 – С.179-183.
10. Hu Y, Graviss E.A., Wang W, et al. A major subgroup of Beijing family *mycobacterium tuberculosis* is associated with multidrug resistance and increased transmissibility // Epidemiology infection. – 2011. – Vol. 139. – P.130-136.
11. Iwamoto T. Population structure analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in Japan // Kekkaku. – 2009. – Vol. 84. – P.755-759.
12. Kanglin Wan, Jinghau Liu, Yolande Hauck, et al. Investigation on *Mycobacterium tuberculosis* diversity in China and the origin of the Beijing clade // PloS ONE. – 2011. – Vol. 6. – e29190.
13. Kato-Maeda M., Kim E.Y., Flores L., et al. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotyping clustering // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2010. – Vol. 14. – P.538-544.
14. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F., et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient // Journal of clinical microbiology. – Apr. 2009. – Vol. 47. №4 – P.1119-1128.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952)333425, e-mail: hh0413@yandex.ru, Лац Анна Александровна – м.н.с.; Жданова Светлана Николаевна – с.н.с., к.м.н.; Огарков Олег Борисович – заведующий лабораторией, заведующий отделением, к.б.н; Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, г.н.с., д.м.н., профессор.

© ГВАК Г.В., ЕРЕМЕНКО В.Г. – 2012  
УДК 616-089.5-031.81-053.2

### СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ В ОПТИМИЗАЦИИ И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ОБЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Геннадий Владимирович Гвак, Вадим Григорьевич Еременко

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неотложной педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Г.В. Гвак, <sup>2</sup>Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

**Резюме.** Исследование проведено у пациентов, оперированных в плановом порядке по поводу различной хирургической патологии. Применены два варианта анестезиологической защиты. Полученные данные показали, что направленная активация естественных стресс-лимитирующих систем организма (НАЕСЛС) статистически значимо ограничивает альтерирующие эффекты операционного стресса и позволяет улучшить качество анестезиологического обеспечения хирургических операций у детей.

**Ключевые слова:** стресс-лимитирующие системы, анестезиологическая защита.

### STRESS-LIMITING SYSTEMS OF OPTIMIZATION AND IMPROVEMENT OF QUALITY OF GENERAL ANAESTHESIA IN CHILDREN

G.V. Gvack, V.G. Eremenko

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

**Summary.** The research was conducted in patients, who have undergone planned surgeries for various surgical pathology. Two variants of anaesthesiological protection were used. The data received has shown that directed activation of natural stress-limiting systems of organism (DANSLS) truly limits the altering effects of surgical stress, that allows to improve the quality of anaesthesiological protection of surgical operations in children.

**Key words:** anaesthesiological protection, stress-limiting systems.

Общеизвестно, что стресс-система – это сложный регуляторный комплекс, участвующий в координации гомеостаза при воздействии на организм стресс-факторов различной этиологии и выраженности, вслед за которым активизируются гипоталамо-гипофизарно-адреналовая и адренергическая системы, что приводит к повышению концентрации глюкокортикоидов и катехоламинов в крови и органах-мишенях. Активность и реактивность стресс-системы ограничивается двумя механизмами – механизмом саморегуляции и механизмом внешней регуляции. Механизм саморегуляции действует по принципу отрицательной обратной связи: гормоны, вырабатываемые в системе, ограничивают свою собственную продукцию, а механизм внешней регуляции осуществляется системами, не входящими в стресс-систему, но тесно связаны с ней – это так называемые стресс-лимитирующие системы, которые способны ограничивать активность стресс-систем и чрезмерную стресс-реакцию на центральном и периферическом уровнях [3,4,8]. К основным центральным стресс-лимитирующим системам относятся ГАМК-ергическая, опиоидергическая и другие системы. Действие стресс-системы на уровне органов и тканей ограничивают системы «локальной» регуляции – локальные стресс-лимитирующие системы (простагландинов, аденозина, опиоидных пептидов и др.) [6,10,12]. они угнетают высвобождение катехоламинов, тем самым уменьшая активацию свободнорадикального окисления. Важную роль в ограничении активации свободнорадикального окисления играют также относящиеся к локальным стресс-лимитирующим системам антиоксидантные системы в органах и тканях, включающие в себя антиоксидантные ферменты (каталазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу), а также антиоксиданты – альфа-токоферол, витамин А, аскорбиновую кислоту и др. [6,9]. В последнее время появились экспериментальные и теоретические данные, позволяющие причислить к стресс-лимитирующим системам также систему генерации окиси азота [1,10].

В детской хирургии одной из нерешенных по настоящее время проблем является проблема операционного стресса, так как большинство реконструктивно-восстановительных операций на органах желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, опорно-двигательном аппарате в силу анатомо-физиологических особенностей детского организма по шокогенности и травматичности не имеют аналогов. Формирование хирургического стресса происходит на предоперационном, операционном и послеоперационном этапах и оказывает мощное повреждающее действие на организм больного [2,12]. Основными факторами, определяющими развитие хирургического стресса у детей, являются не только психо-эмоциональная лабильность, госпитализация, нарушение привязанного семейного уклада и т.д., но и поток ноцицептивной импульсации, нарушение деятельности регуляторных систем, метаболические нарушения вследствие выраженной операционной травмы, например, остеотомия, кровопотеря, выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде и др.

За последние годы вследствие научного прогресса в понимании многих закономерностей патогенеза развития хирургической патологии у детей, значительно расширены показания к реконструктивно-восстановительным операциям. В связи с чем, проблема защиты детского организма от хирургического стресса по-прежнему остается актуальной и далека от своего окончательного разрешения.

Известно, что классическая нейролептанальгезия (НЛА) наиболее полно отвечает требованиям современной концепции многокомпонентной сбалансированной анестезии по защите от воздействия операционного стресса. Вместе с тем, для достижения этой цели требуется применение лекарственных препаратов НЛА в значительных дозировках и не исключает развитие се-

резнейших осложнений с угрозой для жизни больного, проявления кардио-, гепато-, панкреатотоксических эффектов. Это диктует необходимость применения фармакологических средств, избирательно действующих на различные органы и системы, предупреждая нежелательные ответные реакции организма на хирургическую травму и другие стрессорные воздействия [3,6,18]. Этим и определяет актуальность проблемы выбора и поиска новых путей оптимизации и улучшения качества анестезиологической защиты на всех этапах, включая предоперационную подготовку, интра- и послеоперационный период.

Цель: изучение возможностей профилактики альтерирующих эффектов хирургического стресса путем направленной активации естественных стресс-лимитирующих систем организма (НАЕСЛС), в частности, ГАМК-ергической, опиоидергической, антиоксидантной включением в схему анестезиологической защиты их синтетических аналогов, метаболитов и естественных антиоксидантов.

### Материалы и методы

Исследования проведены у 346 больных в возрасте от 6 до 10 лет, оперированных в плановом порядке по поводу различной патологии брюшной, грудной полости, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата. По локализации патологии больные основной и контрольной групп распределены следующим образом (табл. 1). Контрольная группа (n=126) – больные, оперированные в условиях классической НЛА. основная группа (n=220) НЛА + НАЕСЛС: гамма-оксимасляная кислота 20% (100 мг/кг), альфа-токоферол 1% (5 мг/кг), далаггин 0,01% (0,02 мг/кг). в обеих группах проводили однотипную премедикацию, включающую в себя холинолитики, антигистаминные препараты и диазепины в возрастных дозировках. Тотальная миоплегия, когда это было необходимо, поддерживалась введением деполаризирующих и недеполяризирующих релаксантов (суксаметония хлорида 2 мг/кг; пипекурония бромид 0,1 мг/кг). Больные основной и контрольной групп коррелировались по степени тяжести, массе тела, возрасту, степени анестезиологического риска – II-III по В.М. Балагину (1987). Степень выраженности операционного стресса определялась по уровню «стресс-гормона» кортизола радиоиммунологическим методом.

Таблица 1

Распределение больных по локализации патологии

Локализация патологии	Группы больных	
	основная (n=220)	контрольная (n=126)
	абс.	абс.
Органы брюшной полости	68	18
Органы грудной клетки	26	10
Органы мочевыводящей системы	47	32
Опорно-двигательный аппарат	79	66

Выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по накоплению малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) методом И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977) [13]. Антиоксидантную активность плазмы (АОА) измеряли электрофотометрическим методом Г.И. Клебанова и соавт. (1988) [4]. Уровень альфа-токоферола в сыворотке определялся по методу Hanson и соавт. [14]. Для оценки исходного уровня данных показателей в предоперационном периоде были взяты аналогичные пробы у 30 практически здоровых детей. Исследование проводилось в несколько этапов: I этап – накануне операции, за 1 час, II – наиболее травматичный момент, III этап – спустя 24 часа после операции.

Протоколы исследования одобрены локальным этическим комитетом ГУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (протокол №5 от 20.01.2005 г.). В работе с больными соблюдались

этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.). Согласие участников исследования было получено путем заполнения родителями или законными представителями больных бланка «Информированное добровольное согласие», используемого в клинике.

Статистический анализ результатов исследования выполнялся с помощью компьютерной программы статистической обработки данных Biostat и Statistica 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), ошибки средних (m) и коэффициент статистической значимости различий (p). Сравнение количественных данных между исследуемыми группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента, отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у всех больных до начала оперативного вмешательства происходило значимое увеличение уровня кортизола в среднем в 1,3, ДК в 3,3, МДА в 2,9 раз и снижение концентрации альфа-токоферола в 1,2 раза, АОА плазмы в 1,5 раз, что подтверждает высокое психо-эмоциональное напряжение больных в предоперационном периоде. об этом свидетельствует высокий уровень гормона стресса – кортизола, активация ПОЛ с подавлением антиоксидантной активности плазмы, снижение естественного антиоксиданта альфа-токоферола. У больных, оперированных в условиях классической НЛА на II и III этапах, отмечалось статистически значимое изменение концентрации показателей операционного стресса: увеличение

основной группе свидетельствует о более надежной ноцицептивной блокаде. Нами отмечено значимое уменьшение доз используемых в схеме анестезиологического пособия препаратов – в сравнении с контрольной группой практически во всех подгруппах больных, отмечено

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей (основная группа) (M $\pm$ m)

Показатель	Референтные значения	I этап	II этап	III этап
Кортизол, нмоль/л	305 $\pm$ 8,3	393,2 $\pm$ 4,1*	325 $\pm$ 3,8*	329 $\pm$ 3,6*
Альфа-токоферол, мкмоль/л	8,6 $\pm$ 0,1	7,3 $\pm$ 0,1*	7,9 $\pm$ 0,1*	8,1 $\pm$ 0,1*
АОА, у.е.	0,716 $\pm$ 0,006	0,46 $\pm$ 0,01*	0,55 $\pm$ 0,01*	0,56 $\pm$ 0,01*
МДА, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,06	2,15 $\pm$ 0,02*	2,9 $\pm$ 0,08*	3,0 $\pm$ 0,1*
ДК, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 1,0*	11,3 $\pm$ 1,3**	11,0 $\pm$ 0,1**

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с референтными значениями.

снижение дозы фентанила 0,005% в 4,5 $\pm$ 0,3 раз, а дроперидола 0,25% – в 3,3 $\pm$ 0,2 раза.

Полученные результаты обусловлены фармакологическими свойствами комбинации используемых нами препаратов: естественный метаболит центральной ГАМК-ергической системы – ГОМК хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер и обладает выраженным тормозным действием [11]. Синтетический аналог опиоидов-лейэнкефалинов – даларгин стимулирует выработку эндогенных противобольных веществ, участвует в торможении афферентной ноцицептивной импульсации, а также подавляет активность всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Не менее важное значение принадлежит периферической стресс-лимитирующей системе антиоксидантов, эффективность работы которой в значительной степени зависит от экзогенного поступления не синтезируемых в организме веществ, в основном, токоферолов, дефицит которых ведет к развитию синдрома перекисидации [2,6,13].

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей (контрольная группа) (M $\pm$ m)

Показатель	Референтные значения	I этап	II этап	III этап
Кортизол, нмоль/л	305 $\pm$ 8,3	396,5 $\pm$ 4,3*	752 $\pm$ 3,6*	754 $\pm$ 3,8*
Альфа-токоферол, мкмоль/л	8,6 $\pm$ 0,1	7,1 $\pm$ 0,1*	5,08 $\pm$ 0,15*	4,8 $\pm$ 0,12*
АОА, у.е.	0,716 $\pm$ 0,006	0,48 $\pm$ 0,01*	0,36 $\pm$ 0,01**	0,38 $\pm$ 0,01**
МДА, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,06	4,1 $\pm$ 0,03**	5,9 $\pm$ 0,1**	6,1 $\pm$ 0,1**
ДК, ммоль/л	5,0 $\pm$ 1,2	16,5 $\pm$ 1,1**	26,1 $\pm$ 1,5**	26,3 $\pm$ 1,3**

Примечание: \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с референтными значениями.

концентрации кортизола в 1,9, МДА в 4,2, ДК в 5,2 раза; снижение содержания альфа-токоферола в 1,4 раза, а антиоксидантной активности плазмы в 1,3 раза (табл. 2) по сравнению с результатами, полученными у практически здоровых детей.

Это дает основание констатировать, что классическая НЛА не в полной мере блокирует поток ноцицептивной импульсации. Следовательно, можно предположить, что НЛА в традиционном варианте не предупреждает развитие эндокринного ответа на операционный стресс и сопровождается нарушением метаболических процессов, дальнейшей активацией свободных радикалов и угнетением антиоксидантной активности плазмы. Вместе с тем, у больных основной группы, на втором и третьем этапах исследования, отмечалось снижение уровня кортизола в 1,7, ДК в 1,4, МДА в 1,5 раз, повышение концентрации альфа-токоферола в 1,5 раза, а антиоксидантной активности плазмы в 1,2 раза (табл. 3).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что направленная активация мощности естественных стресс-лимитирующих систем позволяет предупредить избыточное напряжение симпато-адреналовой системы и обеспечить адекватную защиту больных от операционного стресса. Стабильность изучаемых показателей в

Существенным аспектом данного исследования явилось то, что применение направленной активации естественных стресс-лимитирующих систем организма позволило отказаться от традиционных схем обезболивания с применением наркотических анальгетиков и ограничиться в ближайшем послеоперационном периоде у больных ортопедо-травматологического и нефро-урологического профиля альтернативными методиками.

Учитывая вышеперечисленные положительные эффекты метаболитов естественных стресс-лимитирующих систем мы в своем исследовании смогли ограничиться применением электроанальгезии (больные ортопедо-травматологического профиля), комбинацией электроанальгезии и нестероидных противовоспалительных средств (нефро-урологическая группа), что позволило избежать осложнений, присущих наркотическим анальгетикам (тошнота, рвота, депрессия и угнетение дыхания, апноэ). У всех больных сумма баллов по шкале боли [17] составила  $\leq 2$ , что говорит о достаточном анальгезирующем эффекте (при сумме баллов  $> 4$  анальгезия считается неадекватной).

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что усиление мощности естественных стресс-лимитирующих систем могут быть моделированы с помощью метаболитов и их синтетических аналогов, что позволяет ограничить альтернирующие эффекты хирургического стресса, уменьшить суммарные дозы препаратов традиционной НЛА, отказаться от применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у некоторых категорий больных и, в конечном итоге, повысить безопасность анестезиологического обеспечения хирургических операций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Брахман И.И., Голотин В.Г. и др. Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука, 1992. – 149 с.
2. ГолубИ.Е., Малышев В.В., Пинский С.Б. Комбинированная активация стресс-лимитирующих систем организма – новый принцип повышения качества анестезиологической защиты у хирургических больных // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – №3. – С.15-17.
3. Дягилев Н.А., Крайнова Н.Н., Эстрин В.В. Сравнительное изучение влияния комбинированной нейролептанальгезии и эпидуральной анестезии на перекисное окисление липидов // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – №2. – С.25-27.
4. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лабораторное дело. – 1998. – №5. – С.59-62.
5. Лабори А. Регуляция обменных процессов. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
6. Лихванцев В.В., Смирнов В.И., Ситников А.Е. Перспективы использования малых регуляторных пептидов в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – №1. – С.39-43.
7. Малышев В.В. Реакция гипоталамо-адреналовой системы как тест для оценки адаптивных состояний // Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека (Тез. докл. Первой всесоюзной конференции). – М., 1982. – С.526-528.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
9. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы организма и их роль в предупреждении заболеваний сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
10. Назаров И.П. Продленная ганглиоплегия в анестезиологии и хирургии. – Красноярск, 1999. – 314 с.
11. Петров В.А., Малышев В.В., Манухин Б.И. Ограничение стрессорной активности адренергической и гипоталамо-адреналовой системы с помощью альфа-токоферола // Вопросы медицинской химии. – 1985. – Т. 31. Вып. 6. – С.115-118.
12. Пишеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – №2. – С.24-31.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения маломолекулярного диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
14. Kayden H.J., Wisniewski T. Biological activity vitamins E // Am. J. of Clinical Nutrition. – 2000. – Vol. 72. №1. – P.201-202.
15. Decker D., Schonendorf M., Bidlingmaier F., et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type- T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma // Surgery. – 1996. – Vol. 119. №3. – P.316-325.
16. Lewis J., Tordoff M., Sherman J., et al. Adrenomedullary enkephaline-like peptide may mediate opioid stress analgesis // Science. – 1982. – Vol. 217. №4550. – P.557-559.
17. Hannalan R.S., Broadman L.M., Belman A.B., et al. Comparison of caudal ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for the control of postorchidopexy pain in pediatric ambulatory surgery // Anaesthesiology. – 1987. – Vol. 66. – P.832-835.
18. Yriola H. Comparison of haemodynamic effects of morphine and flutamil in patients with Coronary artery disease // Acta anesth. Scand. – 1989. – Vol. 27. – P.117-122.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, тел. моб. 89149155535, e-mail: orgmetod@igodkb.ru, Гвак Геннадий Владимирович - заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Еременко Вадим Григорьевич - врач анестезиолог-реаниматолог, ассистент кафедры.

© САВИЛОВ Е.Д., АНГАНОВА Е.В., ДУХАНИНА А.В., ЧЕМЕЗОВА Н.Н. – 2012  
УДК 616.3-053.2+616:579.61+579.842.1/2

### ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПАТОГЕННОСТИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,2</sup>, Елена Витальевна Анганова<sup>1,2</sup>, Алла Владимировна Духанина<sup>2</sup>, Наталья Николаевна Чемезова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов;  
<sup>2</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков)

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения патогенности условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных от детей, больных острыми кишечными инфекциями. Установлено, что энтеробактерии обладают фенотипическими маркерами (антилизозимная, адгезивная, фосфатазная, гемолитическая, протеолитическая, ДНКазная активность), способствующими реализации их патогенного потенциала, а также характеризуются выраженной фенотипической неоднородностью.

**Ключевые слова:** условно-патогенные энтеробактерии, маркеры патогенности, острые кишечные инфекции.

### THE PHENOTYPIC MARKERS OF PATHOGENICITY IN THE FAMILY OF BACTERIA ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED FROM CHILDREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

E.D. Savilov<sup>1,2</sup>, E.V. Anganova<sup>1,2</sup>, A.V. Duhkanina<sup>2</sup>, N.N. Chemezova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, SB of RAMS, Irkutsk)

**Summary.** In the article the results of studying the pathogenicity of opportunistic *Enterobacteriaceae*, isolated from children with acute intestinal infections have been given. It has been established that *Enterobacteriaceae* have the phenotypic markers, which promote the realization of their pathogenic potential (antilysozymic, proteolytic, haemolytic activity, production of phosphatase), also opportunistic *Enterobacteriaceae* are characterized by expressed phenotypic heterogeneity.

**Key words:** opportunistic *Enterobacteriaceae*, markers of pathogenicity, acute intestinal infections.

В связи с разноречивостью мнений относительно участия условно-патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* в этиологии кишечных инфекций

(ОКИ) В.М. Бондаренко [1], С.В. Егорова [4] и другие авторы отмечают, что для оценки их этиологической значимости при инфекционных процессах необходи-

мо заключение об их патогенном потенциале, который недостаточно учитывается при верификации ОКИ. Современный уровень изучения биологических свойств микроорганизмов показывает, что количественный показатель не всегда определяет способность изолята вызывать заболевание, которое в большей степени связано с реализацией патогенного потенциала возбудителя [1].

Цель работы – оценка патогенности на уровне фенотипа (ферментативная активность, персистентный потенциал) условно-патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных у детей при острых кишечных инфекциях.

### Материалы и методы

Культуры энтеробактерий выделены из фекалий детей, больных острыми кишечными и находившихся на стационарном лечении в Иркутской областной инфекционной больнице в период с 2006 по 2010 гг. Всего исследовано 924 штамма энтеробактерий. Определение щелочной фосфатазы, продукции ДНК-азы, протеолитической и гемолитической активности осуществляли по общепринятым методикам [6]. При этом для определения ДНК-азы использовали среду Dnase Test Agar (HiMedia). Определение адгезивной активности микроорганизмов проводили согласно методу С.С. Гизатулиной с соавт. [5], антилизоцимной активности – по методике, разработанной О.В. Бухариным [2]. Оценку вирулентности *in vivo* на белых мышах проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1977 г.), Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1986 г.).

Проводилась оценка распределения на нормальность с использования критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий полученных показателей определяли по критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$  [3].

### Результаты и обсуждение

Проведенная комплексная оценка фенотипических признаков клинических штаммов энтеробактерий, коррелирующих с их патогенностью, позволила установить, что исследуемыми фенотипическими свойствами обладала значимо большая часть ( $p<0,01$ ) протестиро-



Примечания: ГА – гемолитическая активность; ПА – протеолитическая активность; АЛА – антилизоцимная активность.

Рис. 1. Частота встречаемости свойств, коррелирующих с патогенностью, среди условно-патогенных энтеробактерий, выделенных из фекалий детей, больных ОКИ (%).

ванных штаммов. При этом у  $50,9\pm 1,6\%$  исследованных микроорганизмов отмечены персистентные свойства – антилизоцимная активность (АЛА); около 40% штаммов продуцировали щелочную фосфатазу и обладали адгезивной активностью. Данные свойства встречались значимо чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с другими признаками. У третьей части микроорганизмов отмечены протеолитическая и гемолитическая активность, оказывающая повреждающее действие на клеточные мембраны;

у  $25,5\pm 1,4\%$  – способность экспрессировать фермент патогенности ДНКазу (рис. 1).

Выявлена видовая и межродовая неоднородность клинических штаммов энтеробактерий по наличию фенотипических маркеров патогенности. Так, бактерии рода *Proteus* продемонстрировали самый высокий уровень встречаемости фосфатазной активности –  $68,4\pm 2,6\%$  (при этом большим уровнем ферментативной активности обладали штаммы *P.mirabilis* по сравнению с *P.vulgaris*). Также следует отметить представителей родов *Morganella*, *Klebsiella* и *Enterobacter*, среди которых штаммы, продуцирующие щелочную фосфатазу, составили третью часть, причем среди энтеробактеров значимо чаще продуцировали фосфатазу *E.aerogenes* по сравнению с *E.cloacae*, а среди клебсиелл – *K.pneumoniae* по сравнению с *K.oxytoca* ( $p<0,05$ ). Также данным ферментом обладал каждый пятый представитель рода *Serratia*. У штаммов родов *Kluyvera* (вид *K.ascarbata*), *Pantoea* (вид *P.agglomerans*) и *Providencia* (вид *P.rettgeri*) продукция щелочной фосфатазы не выявлена.

Среди всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* существенно ( $p<0,05$ ) более высокий процент гемолитических культур был отмечен среди бактерий рода *Klebsiella* ( $47,1\pm 3,0\%$ ), преимущественно, за счет *K.pneumoniae* (более половины штаммов данного вида). Среди бактерий родов *Pantoea*, *Kluyvera*, *Citrobacter* и *Proteus* данный показатель составил около 30%. Штаммы родов *Enterobacter*, *Morganella* (вид *M.morganii*) и *Serratia* (вид *S.odorifera*) обладали гемолитической активностью примерно в 20% случаев.

Протеолитическая активность значимо чаще ( $p<0,05$ ) отмечалась у бактерий родов *Proteus* –  $47,3\pm 2,8\%$  (преимущественно за счет *P.mirabilis* – около 55%) и *Klebsiella* –  $35,3\pm 2,8\%$  (значимых различий в частоте встречаемости данного признака у клебсиелл разных видов не выявлено). Также наличие протеолитической активности установлено у четвертой части представителей рода *Providencia*, пятой части бактерий родов *Citrobacter*, *Kluyvera*, *Serratia* и *Morganella*. Частота встречаемости исследуемого признака среди *C.freundii* оказалась выше, чем у *C.koseri*, а также среди *E.aerogenes* выше по сравнению с *E.cloacae*, однако, данные различия не носили значимого характера ( $p>0,05$ ).

Патогенность, определенная по полимеризации ДНК, чаще ( $p<0,01$ ) отмечалась у бактерий родов *Klebsiella* и *Proteus* (около 40%). Среди протеев не выявлено различия в частоте встречаемости данного признака. Среди клебсиелл ДНКазная активность значимо чаще была присуща штаммам *K.pneumoniae* по сравнению с *K.oxytoca* ( $p<0,05$ ). Энтеробактерии других родов (*Enterobacter*, *Pantoea*, *Providencia*, *Citrobacter* и *Kluyvera*) продуцировали ДНКазу значимо реже ( $p<0,05$ ).

Антилизоцимной активностью обладали  $61,7\pm 2,9\%$  *Klebsiella spp.*, около половины бактерий *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *M.morganii* и *P.rettgeri*. Самая высокая частота встречаемости адгезивных бактерий была характерна для *Enterobacter spp.* –  $63,1\pm 5,5\%$  ( $p<0,05$ ) и *Proteus spp.* –  $51,3\pm 4,0\%$  ( $p>0,05$ ). Кроме того, адгезия выявлена почти у половины исследованных штаммов *Klebsiella spp.* и у четвертой части *Citrobacter spp.*

Таким образом, проведенные исследования позволили оценить биологическую активность представителей энтеробактерий, выделенных из фекалий больных острыми кишечными инфекциями (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, среди энтеробактерий статистически более высокая ( $p<0,05$ ) частота встречаемости продукции щелочной фосфатазы и протеолитической активности отмечена у штаммов *Proteus spp.*, адгезивной активности – у штаммов *Enterobacter spp.*, гемолитической – у *Klebsiella spp.* Кроме того, представители рода *Klebsiella* продемонстрировали по сравнению с энтеробактериями других родов и более высокий уровень продукции ДНКазы и антилизоцимной актив-

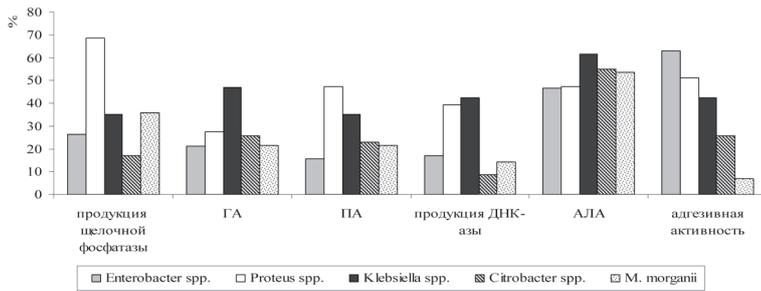


Рис. 2. Биопрофиль отдельных представителей условно-патогенных энтеробактерий по фенотипическим маркерам патогенности.

ности, однако данное превышение не носило значимого характера ( $p > 0,05$ ).

Проведенная оценка вирулентности клинических

штаммов энтеробактерий *in vivo* показала, что при тестировании 13 культур, обладающих комплексом фенотипических признаков, гибель 88,2% мышей наблюдалась через 24 часа, 11,8% – через 48 часов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что условно-патогенные бактерии семейства Enterobacteriaceae, выделенные от детей, больных острыми кишечными инфекциями, обладают фенотипическими маркерами патогенности (антилизоцимная, адгезивная, фосфатазная активность – 40-50%, гемолитическая, протеолитическая, ДНКазная активность – около 30%), способствующими реализации их патогенного потенциала и обеспечивающими их участие на различных этапах инфекционного процесса, а также характеризуются выраженной фенотипической неоднородностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М. Генетические маркеры вирулентности условно патогенных бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – №3. – С.94-99.
2. Бухарин О.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1984. – №2. – С.27-28.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Макарова М.А. Патогенный потенциал микроорганизмов рода *Klebsiella*,

как возбудителей острых кишечных инфекций // Вестник Военно-медицинской академии. – 2008. – Прил. 2 (22). – С.535-536.

5. Гизатулина С.С., Биргер М.О., Кулинич Л.И. и др. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивно-активных бактерий и типу адгезинов // Клиническая микробиология. – 1991. – №4. – С.21-23.

6. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. – М.: Медицина, 2005. – 600 с.

**Информация об авторах:** 664079 г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГМАПО, (3952) 333425, e-mail: eva.irk@mail.ru, Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, проректор по научной и лечебной работе, д.м.н., профессор; Анганова Елена Витальевна – доцент кафедры, с.н.с. к.м.н.; Духанина Алла Владимировна – с.н.с., к.б.н.; Чемезова Наталья Николаевна – н.с., к.м.н.

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШПРАХ В.В., САЮТИНА С.Б. – 2012  
УДК 614.2:616.858-07-08

### ПРОБЛЕМЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Владимир Викторович Шпрах, Светлана Борисовна Саютина  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Проведен анализ медицинской документации 293 больных с болезнью Паркинсона, проживающих в Иркутской области. Выявлена высокая частота несоответствия диагностики, лечения, сроков диспансеризации стандарту и протоколу ведения пациентов с болезнью Паркинсона.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, стандарт медицинской помощи, диагностика, лечение.

### PROBLEMS IN STANDARDIZATION OF MEDICAL DIAGNOSTIC AID IN PARKINSON'S DISEASE

V.V. Shprah, S.B. Sayutina  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The analysis of medical documents of 293 patients with Parkinson's disease in Irkutsk region has been conducted. We have detected a high frequency of discrepancy of diagnosis, treatment, terms of clinical examination and protocol of treatment of patients with Parkinson's disease.

**Key words:** Parkinson's disease, standard of care, diagnostics, treatment.

Стандартизация лечебно-диагностической помощи является одной из наиболее актуальных проблем современной

клинической медицины. В Федеральном законе РФ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

Федерации» от 21.11.2011 г. особое внимание уделяется необходимости введения единых для всех регионов стандартов лечения и требований к качеству медицинских услуг. Ожидается, что утверждение единых требований по оказанию медицинской помощи, обязательных для всех учреждений здравоохранения, независимо от их ведомственной подчиненности, формы собственности и места проживания больных, позволит повысить качество лечения, приблизить его к лучшим мировым стандартам, добиться существенной экономии финансовых средств.

Широко распространенные заболевания оказывают большое влияние на увеличение государственных расходов на здравоохранение. Болезнь Паркинсона (БП) занимает лидирующие позиции по распространенности среди неврологических заболеваний лиц пожилого и старческого возраста. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 100 до 250 случаев на 100 тысяч населения [6], достигая своего максимума в возрасте 70-79 лет [3]. В ближайшие десятилетия ожидается рост численности больных, страдающих БП, что связано с «постарением» населения, увеличением продолжительности жизни больных на фоне стабильной заболеваемости.

БП относится к числу наиболее дорогостоящих заболеваний. Ежегодные затраты на ведение одного больного с БП в различных странах варьируют от 5 до 25 тысяч долларов США [4,7]. Затраты при БП в России намного ниже, чем в странах Западной Европы, но превышают таковые в развивающихся странах Азии. В исследовании Е.И. Гусева и соавт. шестимесячные общие затраты на 1 больного с БП составили 2790 евро, при этом на долю прямых затрат пришлось 48% от общей суммы (15% составили затраты на противопаркинсонические препараты, 19% – затраты, связанные с официальным уходом, другие прямые затраты – 14%). Непрямые затраты вследствие утраты трудоспособности больных составили 27%, затраты больных вследствие потери дохода и доплат – 25% в структуре общих затрат [1].

Следует признать, что доступность медицинской помощи в крупных городах и регионах, сельской местности значительно отличаются. Поэтому задача повышения доступности и качества медицинской помощи для всего населения страны поставлена российским правительством в категорию приоритетных. В условиях современной России оптимальная организация медицинской помощи и ее экономическое обеспечение достижимы только на основе стандартизации диагностических и лечебных подходов.

БП является одним из немногих неврологических заболеваний, при которых в нашей стране разработаны стандарты и протоколы, основанные на доказательной медицине и регламентирующие оказание медицинской помощи больным с этой патологией. К их числу относятся приказ Минздравсоцразвития России №447 от 27.06.2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с болезнью Паркинсона (при оказании специализированной помощи)», приказ Минздравсоцразвития России №717 от 21.11.2007 г. «Стандарт медицинской помощи больным болезнью Паркинсона» (приложение 8), «Протокол ведения больных болезнью Паркинсона», утвержденный Минздравсоцразвития России 14.01.2005г.

Целью нашего исследования было изучение соответствия стандартам и протоколу объема и характера медицинской помощи больным с БП в Иркутской области.

### Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 293 больных с БП, наблюдающихся в ЛПУ. Общий объем репрезентативной выборки исследования определялся по таблице В.И. Паниотто, с допущением 5-процентной ошибки. При размере генеральной совокупности 1000-2000 человек (1518 больных с БП в Иркутской области), объем исследования должен составлять 286-333 случая соответственно. При работе с медицинской документацией было

получено специальное разрешение этического комитета ИГМАПО (протокол заседания №4 от 21.01.2010), строго соблюдались требования Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и российского законодательства в области защиты персональных данных. В работе не использовались персональные данные о больном, включающие фамилию, имя, отчество, место проживания, национальность. Каждому случаю присваивался индивидуальный цифровой номер. Нами была разработана анкета, включающая анализ объема первичной диагностики, формулировку диагноза, частоту и диагностический объем при диспансерном наблюдении, характера лечения. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы MS Excel.

### Результаты и обсуждение

Первичная диагностика БП на амбулаторно-поликлиническом этапе выполняется в течение 3 месяцев и включает ежемесячный осмотр невролога, измерение АД на периферических артериях с проведением ортостатической пробы, измерение внутриглазного давления (всем больным старше 40 лет до назначения противопаркинсонической терапии), исследование сред глаза в проходящем свете, исследование уровня церулоплазмينا и свободной меди в крови (всем больным с дебютом заболевания до 50 лет), консультацию психиатра, патопсихологическое обследование (при наличии аффективных, когнитивных нарушений), консультацию уролога (при наличии нарушений мочеиспускания), магнитно-резонансную томографию головного мозга (всем пациентам при наличии атипичных признаков, нехарактерных для БП), консультацию врача-диетолога (при запорах, нарушениях моторики ЖКТ, дефиците массы тела), консультацию врача ЛФК, физиотерапевта, рефлексотерапевта (по потребности). При наличии сопутствующего цереброваскулярного заболевания обследование дополняется консультацией терапевта/кардиолога, ЭКГ, исследованием липидов сыворотки крови, ультразвуковым исследованием магистральных артерий головы, консультацией окулиста с осмотром глазного дна.

Анализ результатов исследования выявил значительный дефицит магнитно-резонансного и ультразвукового исследований, психиатрического консультирования (табл. 1). Проблема применения нейровизуализационных методов исследования связана с недостаточным квотированием ЛПУ для проведения МРТ и высокой стоимости этого метода диагностики, что делает его недоступным для большинства пациентов с БП. В половине случаев до назначения противопаркинсонической терапии, способствующей повышению внутриглазного давления, не проведена тонометрия глаза. Подобная ошибка особенно опасна у лиц пожилого возраста в связи риском развития острой глаукомы. При наличии жалоб на нарушения мочеиспускания трети больных не была

Таблица 1  
Частота несоответствия стандарту медицинской помощи при БП (в %)

	%
Первичная диагностика	
Не проведена МРТ головного мозга	85,7
Не проведена консультация психиатра	89,1
Не проведено ультразвуковое исследование магистральных артерий головы	76,1
Не проведена тонометрия глаза	49,5
Не проведено исследованием липидов сыворотки крови	41,0
Не проведена консультация уролога	35,3
Не проведена ЭКГ	6,1
Не проведен ОАК	3,8
Не проведен ОАМ	6,1
Не проведен скрининг на нарушения медно-белкового обмена	3,8
Не проведена консультация терапевта	2,4
Лечение	
Назначение препаратов леводопы 2 раза в сутки	26,3
Раннее назначение препаратов леводопы	22,5
Не назначение препаратов леводопы при большой длительности БП	10,6
Недостаточная доза пирибедила (50 мг сутки и менее)	9,6
Применение тригексифенидила у лиц старше 60 лет	7,8
Высокая доза леводопы (более 1200 мг в сутки)	7,2
Назначение бензодиазепинов	4,8
Назначение циннаризина	5,1
Комбинация амантадина с гипотиазидом	2,4

проведена консультация уролога.

В 88,7% случаев формулировка диагноза была неполной и включала в себя лишь клиническую форму заболевания, реже – стадию по Хен-Яру (64,2%). В 82,9% случаев не указаны имеющиеся аффективные расстройства, в 79,9% – вегетативные нарушения, в 67,6% – нарушения тазовых функций, в 61,8% – когнитивные расстройства. Более чем в половине диагнозов отсутствуют данные о темпе прогрессирования заболевания (64,2%), нет данных о наличии флуктуаций, дискинезий при длительной терапии препаратами леводопы (30,4%).

Минимальная частота диспансерных неврологических осмотров в поликлинике больных с БП при стабильном ответе на противопаркинсонические препараты составляет 1 раз в 3 месяца (4 осмотра в год). При наличии нестабильного ответа на противопаркинсоническую терапию, осложненных, деменции – осмотр невролога ежемесячный. Результаты нашего исследования показали, что в 57% случаев частота осмотров не соответствует требованиям стандарта. Средняя частота осмотров –  $3,2 \pm 2,8$  в год.

Стартовая терапия при БП предусматривает применение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) у больных в возрасте до 70 лет, при отсутствии деменции, имеющих легкие или умеренные двигательные нарушения. При их недостаточности рекомендуется смена агониста или комбинация с амантадинами, ингибитором МАО. Инициальная терапия препаратами леводопы проводится у больных в возрасте старше 70 лет, при наличии деменции и тяжелых двигательных нарушениях (2,5 стадия по Хен-Яру и более).

Лечебные ошибки чаще всего были связаны с нерациональным применением препаратов леводопы (табл. 1). Более четверти больных (26,3%) получали препараты леводопы два раза в сутки. В 22,5% случаев наблюдалось раннее назначение препаратов леводопы. Согласно современной концепции постоянной дофаминергической стимуляции рекомендуется не менее трех приемов препаратов леводопы в сутки. Поддержание стабильной концентрации леводопы в крови,

обеспечивает близкую к физиологической тоническую стимуляцию дофаминовых рецепторов в стриатуме, что способствует нормализации функционального состояния постсинаптических нейронов стриатума и тем самым позволяет добиться необходимого противопаркинсонического эффекта при более низком риске развития флуктуаций и дискинезий, а также способствовать их регрессу, если они уже развились [5]. Среди других проблем леводопотерапии следует отметить позднее ее назначение у больных с выраженными двигательными нарушениями и применение чрезмерно высоких доз. Как известно, монотерапия АДР способна обеспечить достаточную компенсацию двигательного дефекта в течение ограниченного периода времени. Если на ранней стадии БП АДР по эффективности не уступают леводопе, то по мере прогрессирования заболевания эффективность АДР падает. Оптимальным на сегодняшний день считается назначение препаратов леводопы с 2,5-3 стадиями по Хен-Яру [2].

В 9,6% наблюдалось применение чрезмерно низких доз пирибедила (50 мг сутки и менее). Следует помнить, что при БП минимальная суточная доза пирибедила при комбинации его с леводопой составляет 100 мг, а при монотерапии – 150 мг.

Применение антихолинергических препаратов у больных с БП ограничено высокой частотой побочных эффектов, относительно небольшой эффективностью и целым рядом серьезных противопоказаний. Не рекомендуется их назначение у лиц старше 60 лет. Результаты нашего исследования выявили применение тригексифенидила у лиц старше 60 лет в 7,8% случаев.

Таким образом, выявлена высокая частота несоответствия диагностики и лечения установленным стандартам при БП. Совершенствование качества и повышение доступности медицинской помощи больным с БП требует активного внедрения разработанных стандартов и протоколов в клиническую практику и работу страховых компаний. Выявленные проблемы позволят провести целенаправленную коррекцию диагностики и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Попов Г.Р. Болезнь Паркинсона: фармакоэкономические аспекты // Тезисы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройств движений», 22-23 сентября 2008 г., Москва. – М., 2008. – С.173-177.
2. Левин О.С. О рациональном применении леводопы при болезни Паркинсона // Трудный пациент. – 2006. – №7 – С.59-65.
3. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. –

С.87.

4. Dodel R.C., Eggert K.M., Singer M.S., et al. Costs of drug treatment in Parkinson's disease // Movement Disorders. – 1998. – Vol. 13. №2. – P.249-254.
5. Stocchi F., Olanow C.W. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P.23-27.
6. Walters E.S., van Laar T., Berendse H.W. (eds.). Parkinsonism and related disorders. – Amsterdam: YU University Press, 2007. – 186 p.
7. Warner J., Nazario B. Cost of Treating Parkinson's Rising // Movement Disorders. – 2003. – №3. – P.43-45.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра неврологии и нейрохирургии, Шпрах Владимир Викторович – ректор, зав. кафедрой, д.м.н., профессор; Саютина Светлана Борисовна – доцент, к.м.н., доцент, e-mail: ain2000@rumbler.ru

© ВЕРЛАН Н.В., ПУСТОЗЕРОВ В.Г., АНАНЬЕВ А.А., КОЧКИНА Е.О. – 2012  
УДК: 616.831.005.4 – 085.2.03

## ОЦЕНКА ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Надежда Вадимовна Верлан, Виктор Георгиевич Пустозеров,  
Александр Александрович Ананьев, Елена Олеговна Кочкина

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров)

**Резюме.** Анализ фармакотерапии хронической ишемии мозга в стационарных условиях показал наличие проблемы рационального выбора лекарственных средств, высокую частоту назначения препаратов, не входящих в современные рекомендации, и существование полипрагмазии.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, рациональная фармакотерапия, анализ.

## ASSESSMENT OF PHARMACOLOGICAL AND ECONOMIC PERFORMANCE OF TREATMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA OF THE BRAIN IN STATIONARY CONDITIONS

**Summary.** The analysis of pharmacotherapy of chronic ischemia of brain in stationary conditions has shown the problem of rational choice of medical preparations, high frequency of indication of the preparations, which are not included in the modern recommendations, as well as existence of polypragmasy.

**Key words:** chronic ischemia of brain, rational pharmacotherapy, the analysis.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность представляет важнейшую медико-социальную проблему вследствие высокой распространенности, в том числе у лиц трудоспособного возраста, тяжелых исходов ишемической болезни мозга. По данным ВОЗ, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирает около 5 млн. человек. В России показатели смертности от сосудистых заболеваний головного мозга не только являются самыми высокими в мире, но и имеют тенденцию к увеличению [4,8,10,15]. Вопросы адекватной терапии данной патологии являются крайне актуальными. В отечественной литературе для обозначения хронической цереброваскулярной недостаточности используется термин дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). С учетом гетерогенности синдрома ДЭ выделяется гипертоническая, атеросклеротическая формы, что предопределяет проведение соответствующей патогенетической терапии [1,3,6,12,13].

Информация по применению лекарственных средств в реальной клинической практике и качеству лекарственной терапии ДЭ может быть получена в результате фармако-эпидемиологического анализа, что позволяет разрабатывать экономически выгодные лечебные программы, повышать качество лекарственной терапии [2,11]. Для комплексной оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий используется методология клинико-экономического анализа [5,7,9,11].

Цель работы: проведение фармако-экономического анализа лечения ХЦИ в ряде медицинских учреждений Иркутской области методом ABC/VEN-анализа и выполнение на его основе оценки степени рациональности затрат на лечение ДЭ.

### Материалы и методы

Материалом исследования послужили истории болезни пациентов (201) с диагнозом ДЭ средней степени тяжести (ДЭ II стадии), находившихся на стационарном лечении в неврологических отделениях двух медицинских учреждений. Каждый случай вносился в электронную базу данных, в которой регистрировались неперсонифицированная информация о пациентах и лечении. Сведения о назначенных лекарственных средствах (ЛС) вводились с указанием количества израсходованных единиц (ампулы, таблетки) и стоимостных показателей.

Эффективность фармакотерапии оценивалась на основании записей в истории болезни (динамика клинических симптомов, лабораторных показателей). Диагноз кодировался в соответствии с МКБ 10 пересмотра, ЛС – в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) – классификацией. По итоговой сумме затрат на ЛС, для каждого ЛС был рассчитан процент затрат и кумулятивный процент, который представляет собой сумму затрат на ЛС и всех ЛС, находящихся по списку выше.

Расчет затрат денежных средств проводился в усредненных показателях цен крупных дистрибьютеров г.Иркутска. При этом выделяли три группы ЛС: группу А – 80% затрат (как правило это 10-15% от общего количества ЛС), группу В – 15% средств (или до 50% количества ЛС) и группу С – около 5% от затрат (до 40% количества ЛС). Метод позволяет определять приоритеты и целесообразность расходования средств на основе ретроспективной оценки реальных затрат [2,5,7,11].

Одновременно все ЛС на основании существующих рекомендаций по лечению ДЭ [2,5,7,11] распределяли по степени их значимости: V (vital) –жизненно-необходимые, E (essential) – важные, N (non-essential) –второстепенные препараты. Лекарственные препараты для лечения сопутствующей патологии были отнесены в группу E.

Полученные результаты обрабатывались с расчетом абсолютных и относительных величин с использованием при-

кладных компьютерных программ. В качестве характеристик выборок количественных признаков рассчитывали среднюю арифметическую выборочных значений (M) и ее стандартную ошибку (m). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков был применен критерий t Стьюдента. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Проведена экспертиза 201 истории болезни пациентов, лечившихся с диагнозом ДЭ II стадии. Структура пациентов ДЭ в различных стационарах не имела статистически значимых различий, что, при дальнейшем анализе частоты назначения ЛС и структуры затрат на них, позволило рассматривать их как одну группу.

Сопутствующие заболевания были отмечены у 94,5% госпитализированных пациентов. Наиболее часто имела место фоновая сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.) и болезни опорно-двигательной системы.

Результаты проведенного фармако-эпидемиологического анализа лечения ДЭ показали, что во всех изучаемых случаях при назначении ЛС имеет место полипрагматизация: из двенадцати наиболее часто назначаемых групп ЛС только три являлись средствами патогенетической или симптоматической терапии: гипотензивные средства, препараты, влияющие на гемостаз, и гиполипидемические агенты. Полипрагматизация носит неблагоприятный характер не только с точки зрения снижения эффективности и безопасности лечения, но и ведет к необоснованному увеличению затрат.

Полученные в нашей работе фармако-эпидемиологические данные легли в основу фармако-экономического анализа, в результате которого была показана значительная величина затрат на второстепенные ЛС. Так, на второстепенные препараты (категории «N») у госпитализированных пациентов приходилось, в целом, 28,7% финансовых ресурсов. Из этих средств основная часть (85,2%) израсходована на метаболические препараты. В настоящее время отсутствуют регламентированные схемы назначения лекарств метаболического действия и доказательства их влияния на течение ДЭ при одновременном назначении с средствами базисной терапии [12,13,14]. Однако, применение данных групп при лечении ДЭ было типичным, что расценивалось как дефект фармакотерапии. Отсутствие статистически значимых отличий между частотой использования данных ЛС в различных стационарах свидетельствует о недостаточном применении принципов доказательной медицины в реальной клинической практике.

Необходимо отметить, что в медицинских учреждениях, включенных в исследование, доли затрат на второстепенные ЛС существенно различаются. Так, в стационаре № 2 она особенно велика и составляет 44,2% средств, затраченных на приобретение ЛС, указанных выше. В учреждении №1 этот показатель составил 19,6%, что в конечном итоге свидетельствует о более рациональном использовании денежных ресурсов на приобретение ЛС.

При анализе распределения затрат на ЛС в зависимости от их степени значимости выявлено, что во всех стационарах основная часть затрат (группа А) приходится на препараты категории V и E. Обращает на себя внимание значительное увеличение во всех стационарах количества ЛС группы С (выше 40% от общего количества ЛС) и за счет этого снижение (менее 50%) количества ЛС в группе В. Это свидетельствует об отсутствии приоритетов в расходовании средств на ЛС и о необходимости проведения обучающих программ для врачей по вопросу рациональной фармакотерапии.

Анализ затрат на ЛС показал, что наличие сопутствующей патологии, как со стороны опорно-двигательной систе-

Уровень затрат на ЛС (рубли) в зависимости от наличия сопутствующей патологии (M±m) при фармакотерапии ДЭ

Группы больных ДЭ	Средняя стоимость затрат на «V» ЛС *	Средняя стоимость затрат на ЛС «E, N» *	Средняя стоимость затрат на все ЛС*
1. Без сп (n=15)	202,35±29,35	409,80±29,65	612,15±29,46
2. Наличие сп 1 (n=131)	255,06±17,13	803,58±35,78	1058,64±34,41
3. Наличие сп 2 (n=55)	83,05±17,2	657,05±26,62	736,08±45,82
Статистическая значимость различий	t <sub>1-2</sub> =5,21 p <sub>1-2</sub> <0,05 t <sub>2-3</sub> =14,60 p <sub>2-3</sub> <0,05 t <sub>1-3</sub> =3,71 p <sub>1-3</sub> <0,05	t <sub>1-2</sub> =3,15 p <sub>1-2</sub> <0,05 t <sub>2-3</sub> =10,56 p <sub>2-3</sub> <0,05 t <sub>1-3</sub> =12,14 p <sub>1-3</sub> <0,05	t <sub>1-2</sub> 12,38 p <sub>1-2</sub> <0,05 t <sub>2-3</sub> =1,72 p <sub>2-3</sub> <0,05 t <sub>1-3</sub> =2,01 p <sub>1-3</sub> <0,05

Примечание: сп – сопутствующая патология; \* – затраты на ЛС, предназначенные на лечение одного больного; сп 1 – сопутствующая сердечно-сосудистая патология; сп 2 – сопутствующая патология опорно-двигательной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Е.А., Густов А.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга: Методические рекомендации для врачей. – СПб., 2010. – 40 с.
2. Верлан Н.В., Яворская Е.Н., Ковыришина А.Н. Фармакоэкономический анализ как инструмент управления качеством медицинской помощи // Актуальные вопросы клинической фармакологии: Сб. научн. трудов. – Иркутск, 2011. – С.57-59.
3. Волошин В.П. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. – 3-е изд. доп. – М.: Медпресс-информ, 2005. – 688 с.
4. Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения // Пробл. стандарт. в здравоохран. – 2000. – №4. – С.3-6.
5. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: Методич. рекомендации. – М., 2005. – 48 с.
6. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. ABC/VEN-анализ: Методические рекомендации. – М., 2004. – 15 с.
7. Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). – СПб.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 236 с.

мы, так и со стороны сердечно-сосудистой системы приводит к достоверно более высоким ( $p < 0,05$ ) затратам на ЛС. При этом статистически значимо больше увеличение уровня затрат отмечено у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (табл. 1).

Таким образом, для оптимизации лечебных программ и предупреждения нерационального расходования денежных средств как пациента, так и лечебного учреждения целесообразным является использование методов ABC/VEN-анализа. Применение данного метода может помочь изменить систему закупок ЛС с целью оптимизации структуры затрат. Необходимо исключить назначение пациентам второстепенных ЛС категории «N», составляющих значительную долю финансовых затрат на ЛС.

8. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. №8. – С.72-79.
9. ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002. // Пробл. стандарт. в здравоохран. – 2002. – №5. – С.55-67.
10. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: итоги и перспективы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1. №1. – С.10-16.
11. Танковский В.Э., Шапиурова Н.Г., Котляцкая Е.Е., Григорьев С.В. Методы экономических оценок в практике здравоохранения (опыт фармакоэкономики) // Экономика здравоохранения. – 2001. – №9. – С.23-26.
12. Трошин В.Д., Густов А.В., Смирнов А.В. Сосудистые заболевания нервной системы: Рук-во. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006 – 538 с.
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XII. – М.: Эхо, 2011. – 956 с.
14. Evidence-Based Health Care / J.A. Muir Gray. – 1997. – 56 с.
15. De La Paz R.L. Cerebrovascular disease // Am.J. Neuradiol. – 2007. – №28. – P.1197-1199.

**Информация об авторах:** Верлан Надежда Вадимовна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, Иркутск, Юбилейный, 100, ИГМАПО e-mail: klinpharm@mail.ru, тел. (3952) 536592;  
Пустозеров Виктор Георгиевич – заведующий кафедрой, к.м.н., доцент;  
Ананьев Александр Александрович – к.м.н., доцент; Кочкина Елена Олеговна – ординатор.

© АГАПИТОВ А.Е., ПИВЕНЬ Д.В., МАКСИКОВА Т.М. – 2012  
УДК 614.212.077(571.53)

## ИТОГИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ, ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВ

Александр Евгеньевич Агапитов<sup>1</sup>, Дмитрий Валентинович Пивень<sup>1</sup>, Татьяна Михайловна Максикова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Д.В. Пивень;  
<sup>2</sup>Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин;  
<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Рассмотрено позитивное влияние второго этапа приоритетного национального проекта «Здоровье» на развитие профилактической медицины и первичной медицинской профилактики в первичном звене здравоохранения. Определено значение индивидуального консультирования посетителей центров здоровья, как важного функционального элемента эффективности их деятельности, ведущего фактора идеологии превентологической диспансеризации населения.

**Ключевые слова:** профилактическая медицина, первичная медицинская профилактика, центры здоровья, индивидуальное консультирование населения, превентологическая диспансеризация.

## THE RESULTS OF ACTIVITIES OF HEALTH CENTERS IN IRKUTSK REGION: ANALYSIS OF RESULTS, EVALUATION OF PROSPECTS

A.E. Agapitov<sup>1</sup>, D.V. Piven<sup>1</sup>, T.M. Maksikova<sup>2,3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Dispensary "Zdorovie";  
<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The positive effect of the second phase of the priority national project "Health" in the development of prophylactic medicine and primary medical prophylaxis in primary link of health care has been considered. The significance of the individual consulting of the visitors of health centers as an important functional element of the efficiency of their activities, a leading factor of ideology of preventive clinical examinations of the population has been defined.

**Key words:** preventive medicine, primary prophylaxis, health centers, individual consulting of the population, preventive medical examination.

Отечественное здравоохранение развивается в соответствии с целями и задачами, предусмотренными планом реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (ПНП «Здоровье»). За последние два с половиной года содержание развития здравоохранения обусловлено формированием достаточно новой при оценке в широком историческом отрезке и по некоторым разделам даже систематизирующей отечественное здравоохранение – практики модернизации технологии профилактической медицины (ПМ). Можно уверенно констатировать проявления поистине тектонических сдвигов многих функциональных разделов профилактической медицины в части реализации её технологических возможностей в повседневной работе первичного звена здравоохранения.

Новые достижения в развитии профилактической медицины и её идеологии в рамках ПНП «Здоровье», в целом направлены на развитие правового, финансового и организационного обеспечения, а также совершенствование методологии первичной медицинской профилактики (ПМП) основных неинфекционных заболеваний (ОНЗ). Одновременно совершенствуются технологии социальной медицины и второй медицинской профилактики.

Усиление влияния превентологической парадигмы в медицине нашей страны сочетается с новым импульсом инструментально-технологического оснащения, поэтапного совершенствования базовых функциональных элементов и инфраструктуры профилактической медицины регионального и муниципального уровней. Фактически это вновь создающиеся современные суботраслевые элементы отечественной службы профилактической медицины и первичной медицинской профилактики. По существу, мы находимся на этапе формирования нового подхода к глубокому и многоплановому пониманию специалистами *собственной отраслевой функциональности* профилактического здравоохранения и собственного отраслевого значения ПМП. Нам представляется, что это *эволюционный этап развития стратегии, качества, содержания и в целом – самоидентификации отечественной профилактической медицины, этап перехода от слов к делу.*

Вместе с тем, ПНП «Здоровье» позволяет здравоохранению максимально реализовать и совершенствовать позитивную трансформацию образовательного, научного и производственного уклада превентологии как новой медико-социальной системы. Всё это обнадёживает заинтересованных участников процесса развития доклинической медицины, создаёт впечатление целесообразности той работы, которая ранее была ими выполнена, при развитии в непростых нормативных условиях формирования инфраструктуры отечественной и региональной службы профилактической медицины, ныне включающей в себя и вновь созданные центры здоровья.

В формате видеоселекторного совещания в феврале текущего года все регионы страны отчитывались непосредственно перед Министерством здравоохранения и социального развития РФ о фактических результатах работы территориальных и муниципальных центров здоровья, а также о частных аспектах организации работы в сфере первичной медицинской профилактики, о состоянии дел в профилактической и социальной медицине. Итоги данного совещания резюмированы в виде «Протокола видеоселекторного совещания по реализации мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у населения РФ, включая сокращение потребления алкоголя и табака» Минздравсоцразвития России от 13.02.2012 г. Содержание протокола подвигло руководство здравоохранения большинства субъектов страны к комплексному осмыслению деятельности, которую осу-

ществляли центры здоровья в течение двух с половиной лет в их регионе и на их территории.

Более того, видеоселекторное совещание наглядно показало, что в настоящее время действительно созрели условия для этапного критического анализа результатов работы центров здоровья, для аналитической проработки самого содержания труда специалистов центров здоровья, выделения слабых и сильных сторон в организации производства в данных превентологических подразделениях. Очевидно, что в ближайшей перспективе это позволит определить необходимые направления наращивания результативности, а главное – качества производственного процесса центров здоровья.

В частности, мы можем рассмотреть и проанализировать некоторые итоговые отчётные показатели деятельности центров здоровья нашего региона и других регионов страны, изучить субъективные и объективные препятствия, стоящие на пути повышения их результативности и повышения заинтересованности в их работе как со стороны медицинских работников, так и со стороны населения субъектов Российской Федерации. Тем более что именно интересам населения, его здоровьесбережению, повышению продолжительности и качества жизни россиян целевым образом адресована деятельность центров здоровья, да и всего второго этапа ПНП «Здоровье».

Что же вызывает особый интерес, и что воспринимается нами особенно критично при изучении отчётов центров здоровья страны и Иркутской области. Что, по нашему мнению, требует серьёзной реорганизации в деятельности медико-профилактических подразделений в лице центров здоровья и всех профильных подразделений ПМ и что является потенциальными, но до времени не используемыми факторами и векторами развития профилактической медицины регионального уровня в целом?

В первую очередь обращает на себя внимание, что такой показатель результативности деятельности центров здоровья, как количество посещений за одну рабочую смену при относительно одинаковом нормативном, технологическом и инструментальном оснащении варьируют в стране в пределах 300%. Некоторые центры здоровья могут принять 9 посетителей за смену, а некоторые – 27. Для того, что бы мы могли дать надлежащую оценку указанным обстоятельствам и фактическим возможностям центров здоровья, проанализировать результаты и объективно обосновать требования к ним, полагаем в начале целесообразно выделить как простой производственный элемент – понятие *«технологический цикл»* для центра здоровья при работе с одним пациентом.

В данном случае технологический цикл – это время, требуемое для полного завершения дифференцированного варианта комплексного обследования конкретного посетителя центра здоровья. Что особенно важно – в понятие технологического цикла центра здоровья *включено время итогового персонализированного консультирования* посетителя центра здоровья, обеспечивающего понимание им содержания рекомендаций и интерес любого посетителя к их выполнению. Последнее имеет исключительное по своему влиянию на многие процессы значение, поскольку напрямую означает, что при профессиональном *персонализированном консультировании* для посетителя будет сформирована серьёзная мотивационная база повторного обращения в центры здоровья.

В этом случае посетитель становится добровольным, а главным активным и заинтересованным участником важнейшего этапа работы центров здоровья – этапа будущего мониторинга показателей его здоровья, а значит оценки эффективности выполнения предшествующих рекомендаций, данных ему специалистами центра здоровья. Этап мониторинга должен обязательно предполагаться и даже планироваться

специалистами центров здоровья, ибо именно он демонстрирует качество влияния проведённого консультирования и данных рекомендаций на здоровьесбережение посетителя центра здоровья.

Следующий производственный элемент центра здоровья – динамическая нагрузка специалиста центра здоровья. Данный элемент – есть комплекс услуг и мероприятий, выполненных специалистом центра здоровья, достаточный для завершения дифференцированного варианта комплексного обследования конкретного посетителя центра здоровья и обеспечения его персонализированными рекомендациями, осуществлённый за фактически состоявшееся время «технологического цикла». При повторном обращении посетителя центра здоровья, в понятие «динамическая нагрузка специалиста центра здоровья» автоматически включается время оценки эффективности ранее данных рекомендаций.

В пересчёте на динамическую нагрузку одного специалиста центра здоровья, при наличии только одного комплекта тест-диагностического оборудования в центре здоровья, а также при нахождении на одном технологическом цикле одновременно 2-3 посетителей за один рабочий день центры здоровья в среднем могут посещать не менее 18 человек. По нашему мнению дифференцированным для разных регионов и территорий минимальным целевым показателем посещения центров здоровья при наличии одного комплекта тест-диагностического оборудования в центр здоровья должны быть показатели для взрослых центров здоровья от 16 до 20 человек, для детских центров здоровья от 14 до 18 человек. Такой подход предложен как временный, на этапе достигнутых производственных возможностей третьего года работы центра здоровья в отношении первичного и повторного приёма. Данный показатель посещения центров здоровья, по-видимому, следует утвердить на уровне региональных отраслевых министерств как дифференцированное требование выполнения плана результативности центров здоровья. Исходя из нашего анализа хронометража всех этапов работы с посетителями центров здоровья, следует нормативно признать, что показатели ниже 16 посетителей центров здоровья в смену просто не соответствующими фактическим производственным возможностям, а главное задачам центров здоровья, требованиям, предъявляемым Минздравом России, и даже здравому смыслу.

С другой стороны, при наличии лишь одного комплекта аппаратно-программного комплекса (АПК) в центре здоровья показатели пропускной способности выше 20 человек за одну смену – демонстрируют либо крайне не качественную работу при консультировании населения, либо такая статистика – просто фальсификация. Но существуют и иные варианты оценки «сверх продуктивности центров здоровья».

Если при наличии одного комплекта тест-диагностического оборудования в центре здоровья его итоговые показатели первичного приёма превышают для взрослых – 20, а для детей – 18 посетителей за смену, для нас это является индикатором крайне низкой заинтересованности руководства центров здоровья или базовых учреждений в проведении эффективной персонализированной консультации посетителей по итогам их обследования. В этом случае, очевидно, что персонал центра здоровья односторонне ориентирован исключительно на «зарабатывание» денег и не демонстрирует понимания значения и важности консультационной работы и собеседования. Более того, мы считаем, что надлежащее по уровню статистики выполнение целевого показателя посещения центра здоровья в календарном году органичным и естественным образом отражает уровень персональной квалификации и качество целевой подготовки специалистов каждого центра здоровья. Понятно, что без достаточного уровня организации и дисциплины, без достаточной квалификации исполнителей, ни о каком выполнении планов и производственных заданий центров здоровья речи быть не может. Следовательно, не может быть речи об удовлетворённости посетителей центров здоровья предоставленными услугами и итогами оказанного комплексного медико-профилактического пособия.

Вместе с тем, хорошо известно, что идеологически ключевой, важнейшей целевой раздел деятельности центра здоровья – индивидуальное консультирование населения – в настоящее время от общего времени технологического цикла занимает максимум 15%. При первичном посещении

это создаёт у посетителей центров здоровья субъективное, но устойчивое впечатление о низкой заинтересованности специалистов центров здоровья в своей работе и приводит к снижению эффективности работы центров здоровья в целом. Многие посетители центра здоровья, покидая его, порой не понимают цель проводимого обследования без получения впечатляющей, мотивирующей и позитивно ориентированной информации от врачей центров здоровья.

Как казано выше, за двухлетний период по ряду причин сложилась нерациональная (может быть лучше сказать – иррациональная) структура расхода рабочего времени на мероприятия, осуществляемые в отношении посетителей центров здоровья. На первом месте по затратам времени стоят регистрационные, тестовые и диагностические мероприятия. Но они не имеют прямого отношения к мотивации посетителя центра здоровья к здоровьесбережению. Это обстоятельство просто уничтожает возможность продуктивного консультирования посетителя центра здоровья и его собеседования с врачом, а значит, дискредитирует ведущие цели профилактической и социальной медицины, дискредитирует возможности первичной медицинской профилактики и перспективы мониторинга показателей здоровья посетителей в центрах здоровья.

Поэтому качество консультирования во временном, результативном и квалификационном плане в настоящее время не устраивает подавляющее большинство посетителей центров здоровья Иркутской области. Для увеличения времени консультирования, следует пересмотреть структуру временных затрат на одного посетителя, не выходя из требований стандарта обследования, но отдавая приоритет персональной консультации и собеседованию.

Во всех территориях Иркутской области причины низкого охвата населения профилактическими услугами в формате первичного консультирования в центрах здоровья (в том числе по зонам ответственности) и крайне низкие показатели повторной обращаемости граждан в центры здоровья имеют общие корни.

Первое. Отсутствует системная информационная работа с населением со стороны самих центров здоровья, и главное – эта работа не поддерживается со стороны их базовых лечебно-профилактических учреждений. Последние, кстати, таким способом явно или скрыто, но демонстрируют своё «более высокое функциональное и отраслевое положение» и некую более «высокую отраслевую полезность для общества».

Второе. Анализ работы центров здоровья показывает, что практически все центры серьёзно зависят от субъективного мнения о них руководителей базовых лечебно-профилактических учреждений. Однако очевидно, что, традиционно руководствуясь нозологической парадигмой, главные врачи и заведующие подразделениями, не вполне понимают стратегические функции и перспективы развития инфраструктуры ПМ в стране, регионе и территории. Поэтому они не оказывают необходимую информационную поддержку центров здоровья даже внутри своих учреждений, не говоря о помощи в обеспечении центров здоровья любой информацией об их деятельности вне стен медицинских учреждений.

Третье. В муниципальных образованиях практически отсутствует поддержка центров здоровья со стороны администраций, особенно в части обеспечения взаимодействия со средствами массовой информации (СМИ). В сегодняшнем состоянии все центры здоровья крайне зависимы от финансовой политики властей на местах и по понятным причинам не располагают финансовым ресурсом для работы в СМИ, размещения наружных средств информационного обеспечения. Кроме того, при решении вопроса обеспечения центров здоровья производственными площадями администрации муниципалитетов не демонстрируют заинтересованность и понимание целей развития профилактической медицины в своих территориях. Обобщая вышесказанное, следует констатировать: далеко не во всех центрах здоровья Иркутской области создана устойчивая система эффективного информирования населения о целях и задачах центров здоровья. Если снять пелену браурных отчётов и посмотреть правде в глаза, то окажется, что практически отсутствует эффективная и системная поддержка деятельности центров здоровья в СМИ и в иных средствах широкого информирования на-

селения со стороны территориальных властей и администрации медицинских учреждений.

Полагаем, что оценка деятельности центров здоровья должна рассматриваться органами управления исключительно в контексте персональной ответственности главного врача медицинского учреждения, на базе которого функционирует центры здоровья. Расходы на рекламно-информационное обеспечение центров здоровья и в целом расходы на информационное продвижение здоровьесберегающих технологий должны в обязательном порядке планироваться при формировании государственных (муниципальных) заданий для бюджетных и автономных и медицинских учреждений, имеющих в своей структуре центры здоровья.

В целом крайне низкая повторная обращаемость населения в центры здоровья имела несколько объективных причин. Прежде всего, руководителям центров здоровья изначально было известно лишь о годичной периодичности оплачиваемых повторных посещений. Это сыграло свою негативную роль на старте работы многих центров здоровья и сформировало устойчивый негативный стереотип поведения специалистов центров здоровья в оценке перспектив длительных отношений с посетителями центров здоровья и низкой их мотивации к повторному обращению. К данной причине добавилось формирующееся отношение самих посетителей к результатам обследований и, особенно, к итоговому консультированию. Так, хорошо известно, что полученная субъектом обследования негативная информация об особенностях физиологии его организма и причинах различных расстройств весьма тревожит человека, требует тщательного разъяснения в беседе с врачом. Это происходит исключительно в формате кропотливого индивидуального консультирования, когда врач выступает на «стороне интересов» посетителя центра здоровья как индивида. В этом случае посетитель центра здоровья чувствует, что с ним обращаются не так как со всеми, а как с личностью. Более того, само индивидуальное консультирование посетителя центра здоровья просто обязано «снять негативный флёр» с результатов обследования и способствовать формированию позитивного настроя посетителя центра здоровья на устойчивую приверженность рекомендациям врача и здоровьесбережению. Как правило, это означает, что посетитель вернётся при соответствующей первичной рекомендации для оценки совместно с врачом эффективности проводимых корректирующих мероприятий в отношении факторов риска основных неинфекционных заболеваний и определения дальнейшего характера и образа жизни.

Становится очевидным, что качество индивидуального консультирования населения – важный фактор последующего формирования приверженности посетителей центров здоровья к здоровьесбережению и понимания значения и роли повторного консультирования и динамического наблюдения в центрах здоровья. Поэтому финансирование программ первичного и повторного индивидуального, а также группового консультирования требует соответствующего заинтересованного подхода при их тарификации и финансовом стимулировании специалистов центра здоровья. Тарификация первичного и особенно повторного консультирования посетителя центра здоровья важный фактор повышения мотивации для его повторной обращаемости и оценки работы центра здоровья в целом.

Следует особо отметить, что в рамках развития системы взаимодействия центров здоровья и первичного звена здравоохранения и в целях совершенствования деятельности службы профилактической медицины Иркутской области, разработки её технологий, структурных и функциональных элементов в последнее время внедряется ряд новых проектов. Одним из таких проектов является разработка и проведение комплексного Мониторинга доклинических показателей и характеристик функций основных органов и систем детей начальных классов средних школ города Иркутск и ряда других населенных пунктов Иркутской области (далее – мониторинг).

Цели мониторинга – формирование основ методологии профилактической медицины региона в части создания системы донозологической диспансеризации детского населения и разработки функциональных элементов электронного паспорта здоровья населения.

В задачи мониторинга наряду с ранней доклинической диагностикой дисфункциональных состояний было включено: изучение некоторых нозогенных факторов риска основных неинфекционных заболеваний (ОНЗ) биологической и социальной природы. Также были запланированы к изучению показатели иммунитета и нутриентного статуса обследуемых детей с применением инновационных тест-диагностических технологий. Понятно, что поставленные цели и задачи призваны существенно повысить возможности центров здоровья в будущем, при внедрении технологий Мониторинга в практику первичного звена. Прежде всего, это связано с тем, что реализация задач Мониторинга предполагает консультативную работу с педагогами и родителями, последующее активное участие родителей и школы в вопросах доклинической реабилитации, коррекции выявленных факторов риска ОНЗ и в реализации рекомендованных персональных программ и мер первичной медицинской профилактики основных неинфекционных заболеваний.

Проведённый анализ результатов работы центров здоровья на этапе их отраслевого становления приводит нас к выводу о необходимости в позитивном варианте пересмотреть вопрос о значении качества современного технологического и методического обеспечения консультирования населения, вывода его на уровень ведущего инструмента и фактора эффективности работы ЦЗ, формирования элементов превентологического мониторинга и превентологической диспансеризации населения. Совершенствования консультационных технологий – перспектива развития первичной медицинской профилактики и социальной медицины.

Проведённый анализ результатов работы центров здоровья на этапе их отраслевого становления приводит нас к выводу о необходимости в позитивном варианте пересмотреть вопрос о значении качества современного технологического и методического обеспечения консультирования населения, вывода его на уровень ведущего инструмента и фактора эффективности работы ЦЗ, формирования элементов превентологического мониторинга и превентологической диспансеризации населения. Совершенствования консультационных технологий – перспектива развития первичной медицинской профилактики и социальной медицины.

Информация об авторах: 664049, Иркутск, м/он Юбилейный 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, тел. (3952) 467099, (3952) 464024, e-mail: agaritm@yandex.ru, Агапитов Александр Евгеньевич – ассистент кафедры, к.м.н.; Пивень Дмитрий Валентинович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Максикова Татьяна Михайловна – заместитель главного врача, ассистент кафедры, к.м.н.

© КИЦУЛ И.С., ДУДКО А.Н., САСИНА М.С., ГУРШПОН Т.В. – 2012  
УДК 65.01.005

## ДИАГНОСТИКА СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Игорь Сергеевич Кицул<sup>1</sup>, Андрей Николаевич Дудко<sup>2</sup>, Марина Степановна Сасина<sup>3</sup>,  
Татьяна Владимировна Гуришпон<sup>4</sup>

- <sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Д.В. Пивень;  
<sup>2</sup>Департамент здравоохранения и социальной помощи населения г.Иркутска, начальник – Н.В. Тарабан;  
<sup>3</sup>Управление здравоохранения Ангарского муниципального образования, начальник – к.м.н. М.С. Сасина;  
<sup>4</sup>Ангарский лечебно-диагностический центр, директор – Т.В. Гуришпон)

**Резюме.** В статье представлены методические подходы к диагностике систем управления деятельностью медицинских организаций. Авторами приводится методика, которая может быть применена с целью повышения качества управления и эффективности деятельности медицинской организации.

**Ключевые слова:** медицинская организация, система управления, диагностика, экспертные оценки.

## DIAGNOSTICS OF CONTROL SYSTEMS BY ACTIVITY OF THE MEDICAL ORGANIZATIONS

I.S. Kitsul<sup>1</sup>, A.N. Dudko<sup>2</sup>, M.S. Sasina<sup>3</sup>, T.V. Gurshpon<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Department of Health and Social Care of Irkutsk, <sup>3</sup>Angarsk City Department of Health, <sup>4</sup>Angarsk Diagnostic and Treatment Center)

**Summary.** The methodical approaches to diagnostics of management systems by activity of the medical organizations are presented in the paper. The authors' methods, which can be applied for the purpose of the management quality improvement and efficiency of activity of the medical organization have been given.

**Key words:** medical organization, management system, diagnostics, expert estimates.

Значимость систем управления в достижении целей и решении задач, стоящих перед медицинскими организациями, нельзя переоценить. Грамотно осуществляемое управление является ключевым моментом в достижении главной цели – оказание медицинской помощи высокого качества и удовлетворенности пациентов результатами лечения и процессом взаимодействия с медицинской организацией. Кроме этого, эффективное управление обеспечивает баланс между рациональным использованием имеющихся ресурсов и результативностью деятельности по всем направлениям.

В последние десятилетия проведено значительное число исследований, нацеленных на решение тех или иных проблем управления в отрасли. Многие из них посвящены выявлению проблемных зон и формированию способов улучшения управления. Однако, практически нет исследований, обосновывающих методологическую базу изучения качества управления медицинскими организациями. Требуют своей разработки такие диагностические системы, которые позволяли проводить подобный анализ для улучшения деятельности в здравоохранении.

Под диагностикой системы управления в данном случае следует понимать установление и изучение признаков, характеристик, факторов, характеризующих систему управления с целью выяснения возможных отклонений, причин их появления и предотвращения основных нарушений в ее нормальном функционировании [1,3].

Мы рассматриваем диагностику системы управления медицинской организации как комплекс взаимосвязанных исследовательских работ аналитического характера. Объектом диагностики могут быть не только системы управления, но и ее подсистемы, элементы. Результаты диагностики служат основой для поиска резервов в системе управления.

Среди всего разнообразия методов диагностики систем управления, которым располагает современный менеджмент, наиболее часто применяется группа методов, связанная с определением приоритетности проблем [2]. Для медицинских организаций наиболее приемлемым методом из этой группы является экспертный. Исходная информация о деятельности медицинской организации может формироваться разными способами: изучение документации, анкетирование, беседа, активное наблюдение, моментное наблюдение, экспертный метод и др. В рамках разработанной нами методики применяется специальный диагностический опросник о деятельности, который заполняется руководителем (или его заместителем).

Определение приоритетности проблем и установление их причин является следующим этапом. Выявленные проблемы по глубине их разрешения подразделяются на несколько групп: требующие только корректировки; требующие коренного совершенствования и развития системы управления; проблемы творческого характера, предусматривающие разрешение противоречий нового типа (например, необходимость разра-

ботки системы управления персоналом, что не свойственно для государственных и муниципальных учреждений здравоохранения; необходимость внедрения технологий управления качеством и др.).

Главное в диагностическом анализе – определение причинно-следственных связей между фактами и событиями. Для этого необходимо произвести ранжирование выявленных проблем по приоритетности. Последняя определяется для того, чтобы выявить взаимовлияние, важность и срочность. Отбор приоритетных проблем для их разрешения в первую очередь не позволяет распылять силы и средства на решение маловажных проблем, тесно не связанных с другими.

Таблица 1

Пример формы экспертной оценки для отбора приоритетных проблем системы управления медицинской организации (0-10 баллов)

Наименование проблемы	Важность проблемы	Наличие взаимосвязи с другими проблемами	Неотложность проблемы	Тенденция развития (усиление или ослабление проблемы)
1...				
2...				
3...				
4...				

После того, как проблемы выявлены, составляется их перечень, который подвергается экспертной оценке. Каждую из проблем в системе управления эксперт оценивает по 10-балльной шкале. Пример экспертных оценок представлен в следующей таблице (табл. 1).

Такую таблицу заполняет каждый эксперт, которых может быть несколько в исследовании. В дальнейшем можно производить расчет коэффициентов конкордации (согласованности мнения), до тех пор, пока эксперты не придут к единому мнению. В последней графе таблицы эксперты дают качественную (словесную), а не балльную оценку.

Далее оценку взаимосвязи одних проблем с другими при проведении диагностики можно осуществлять методом графов проблем. В этом случае строится матрица выявленных экспертным путем проблем, и определяются причинно-следственные связи между рассматриваемыми проблемами. Пример матрицы представлен в следующей таблице (табл. 2). В данном случае эксперты оценивают взаимосвязь в баллах в диапазоне от 0 до 5.

Таблица 2

Пример матрицы для выявления причинно-следственных связей между проблемами

Эксперт № \_\_\_\_

Номер и название проблемы	1	2	3	....	Н-1	Н	Сумма оценок влияния причин
1. Недостаток знаний у руководителя	-	2	4		2	3	17
2. Конфликты в высшем звене управления	3	-	2		4	1	22
3. Недостаток квалифицированных кадров	4	3	-		2	3	34
4. Отсутствие адекватной системы планирования деятельности	3	2	3	-	1	4	30
.....							
Н-1. Недостаток информации для принятия решения	3	3	2		-	4	28
Н. Отсутствие стратегии развития организации	2	3	4		4	-	26

В горизонтальных строках таблицы эксперт ставит оценки, показывающие влияние той или иной проблемы на каждую другую. Результирующая матрица получается на основе данных, полученных от всех экспертов, где рассчитываются средние значения. На основе этих данных можно ответить на вопрос о приоритетности рассматриваемых проблем. Далее с

учетом этим выводов можно производить преобразование в системе управления деятельностью медицинской организацией. Представленный инструмент прост в использовании и информативен. Результаты такой диагностики способствуют формировать адекватную стратегию улучшения деятельности медицинской организации и повышения эффективности ее функционирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коротков Э.М. Исследование систем управления. – М.: ДЕКА, 2000. – 316 с.
2. Мишин В.М. Исследование систем управления. – М.:

ЮНИТИ-ДАНА, 2005. – 527 с.

3. Юксвяров Р.К. Управленческое консультирование: Теория и практика. – М.: Экономика, 1998. – 410 с.

**Информация об авторах:** 664079, г.Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100, (3952) 464074, zdravirk@mail.ru, Кицул Игорь Сергеевич – д.м.н., проф., профессор; Дудко Андрей Николаевич – заместитель начальника; Сасина Марина Степановна – к.м.н., начальник; Гуршпон Татьяна Владимировна – директор

© ФЕДОТЧЕНКО А.А., ХОЛМОГОРОВ Н.А. – 2012  
УДК 615.8:338.46

#### СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ РЫНКА САНАТОРНО-КУРОРТНЫХ УСЛУГ

*Александр Александрович Федотченко<sup>1</sup>, Николай Анатольевич Холмогоров<sup>2</sup>*  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович; <sup>2</sup>Клинический курорт «Ангара», Иркутск, генеральный директор – гл. врач – д.м.н. Н.А. Холмогоров)

**Резюме.** В условиях рыночной экономики неотложной задачей специалистов курортного дела является разработка новой организационной модели работы санаторно-курортной организации на основе повышения качества медицинской помощи и рационального использования материальных, финансовых и кадровых ресурсов.

**Ключевые слова:** управление санаторно-курортной организацией.

#### THE UP TO DAY MARKET DEMANDS FOR SPA SERVICES

*A.A. Fedotchenko<sup>1</sup>, N.A. Holmogorov<sup>2</sup>*  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Clinical Resort «Angara», Irkutsk)

**Summary.** In condition of market economy the urgent problem for the specialists of resort business is the development of new organizational model of the work of sanitary and treatment resort on the base of improvement of medical care quality and rational use of material, financial and human resources.

**Key words:** Management of sanitary and treatment resort.

Сохранение и восстановление здоровья граждан страны невозможно без санаторно-курортной отрасли – важнейшей части индустрии здоровья [3,4,5,8,9]. Однако реформы перехода к рыночной экономике привели к утрате прежде действующей системы предоставления санаторно-курортных услуг [7,10,13]. Сможет ли эта система выжить и развиваться в новой экономической ситуации? Существуют ли способы оптимизации санаторно-курортного и восстановительного лечения в условиях рыночных отношений? Это главные вопросы, к необходимости всестороннего анализа и быстрого решения которых подводит сложившаяся ситуация в отрасли.

В настоящее время активно формируется конкурентная среда, в которой уже работают такие факторы рынка как спрос, предложение, деньги и цена. Рынок становится ведущим инструментом перераспределения ресурсов, в основе которого должны лежать интересы представителей «спроса» [2].

В связи с этим основная цель разрабатываемых мероприятий должна заключаться в оптимизации управления санаторно-курортной организацией (СКО), в укреплении её материально-технической базы, внедрении новых технологий, в повышении качества медицинской помощи (КМП) и рациональном использовании материальных, финансовых и кадровых ресурсов.

В условиях рыночных отношений нельзя рассматривать экономические вопросы без повышения КМП и, наоборот, нельзя заниматься оптимизацией лечения, не считаясь с управлением СКО как сложной организационно-экономической системой. Экономический анализ результатов работы СКО выступает важным показателем деятель-

ности самостоятельного и полноправного хозяйственного субъекта, что заставляет его разрабатывать собственные (внутренние) нормативы. Грамотная экономическая работа немыслима без сбора первичной информации. Развитие платных услуг диктует необходимость расчета полных затрат, включая амортизацию и прибыль, а тарифы на услуги должны превратиться в коммерческий показатель деятельности СКО, в реальный ориентир экономической стратегии. В этой связи все большее значение приобретает сравнительный анализ различных вариантов деятельности, выгоды видов оказываемых услуг, что сказывается на решении таких вопросов, как вводить те или иные виды лечебных процедур, развивать ли собственную диагностическую базу или приоритет отдать лечебным факторам, пользоваться ли услугами специалистов и каких и т.д.? Не вызывает сомнения, что преуспевает лишь тот производитель, который увеличивает объём услуг повышенного спроса, одновременно снизит затраты и цены, внедряя ресурсосберегающие технологии. Важнейшим качеством медицинской услуги должны являться долговечность, надежность, безопасность, доступность по времени и цене. Следовательно, одной из главных задач для руководства СКО должна стать ценовая политика, для чего необходимо разработать методологию адекватного выражения цены медицинских услуг с учетом платежеспособности населения, предприятий и организаций.

Новая социально-экономическая ситуация в деятельности СКО особо актуализирует проблему выработки у медицинских работников экономического мышления. Политика по сдерживанию расходов требует от медицинского персонала рационального подхода к назначению лечебно-диагностических мероприятий, не ущемляя интересы боль-

ного и не снижая КМП. В основе расходов финансовых средств должны быть четко обозначенные цели и количественно измеримые результаты.

Оптимальное использование финансовых средств можно достичь только при условии наличия стандартов санаторно-курортной помощи. Стандарты должны представлять собой формализованное описание необходимого объема лечебно-диагностических услуг, оказание которых должно быть обеспечено пациенту с конкретной нозологической формой и стоимостью санаторно-курортной путёвки [12].

Владение способами оптимизации ресурсов, концентрация их на приоритетных направлениях – один из важнейших критериев подготовленности администрации СКО к работе в рыночных условиях. Очевидно, что все ресурсы СКО оказывают друг на друга взаимное влияние, но при этом роль медицинских кадров представляется многим автором ведущей [6,10]. В связи с этим возникает необходимость подготовки менеджеров курортного дела. Их политика должна обеспечивать высокое качество работы персонала СКО на рынке медицинских услуг. Надо помнить, что медицинский продукт в рыночных отношениях проходит проверку на степень удовлетворенности потребителей [1,10,11,14]. В современных условиях без знания основ социальной и когнитивной психологии администрации и медицинскому персоналу будет трудно эффективно выполнять свои должностные обязанности. Новые организационно-правовые формы в сфере курортного дела, изменения форм собственности СКО, пре-

ращение финансового вклада государства в санаторно-курортное лечение, безусловно, отрицательно сказались и продолжают сказываться на морально-психологическом состоянии и трудовой деятельности медицинского персонала. Это требует внедрения рациональных мотивационных механизмов в сферу кадровой политики. Они должны создавать серьезные стимулы для повышения качества и объема труда. Компетентный руководитель должен обладать достаточной квалификацией, чтобы поставить диагноз состоянию «здоровья» своего коллектива. Развитие новых социально-экономических отношений в коллективе определяет необходимость пересмотра системы оплаты труда работников. Стратегическая её ориентация должна заключаться в разработке мер по повышению заинтересованности персонала своей работой на основе стимулирующей функции заработной платы.

Сегодня еще нельзя говорить о полном становлении рынка санаторно-курортных услуг. Он по-прежнему хаотичен. Однако у многих руководителей СКО появился ценный опыт работы в новых экономических условиях. Уже совершенно ясно, что главным моментом привлечения пациентов является высокое качество и эффективность санаторно-курортной помощи, которые зависят от совокупности процессов организационного, медицинского, экономического и ресурсного характера. Только процессный подход должен стать основой концепции стратегического управления работой СКО на современном рынке санаторно-курортных услуг.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Батретдинов Р.Р., Фомин А.А. К вопросу оценки эффективности санаторно-курортного лечения // Вопр. курортол. – 2007. – №1. – С.38-39.
2. Ветитнев А.М., Гузева А.В. Внутренний маркетинг в обеспечении качества санаторно-курортной помощи // Экономика здравоохранения. – 2004. – №9. – С.26-30.
3. Ирисова Г.А., Колосова Е.В. Проблемы развития санаторно-курортного комплекса России на современном этапе // Курортные ведомости. – 2005. – №4. – С.20-23.
4. Комаров Н.В., Кислицин В.М., Терентьев В.А. Экономические методы управления деятельностью медицинского персонала // Здравоохранение. – 2003. – №9. – С.47-51.
5. Левицкий Е.Ф., Гриднева Г.Д. Вопросы оптимизации в физиотерапии и курортологии // В сб. Проблемы оптимизации санаторно-курортной помощи. – Томск. – 1998. – С.1-7.
6. Лимонов В.И. Проблемы развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации в период рыночных преобразований // Экономика здравоохранения – 2006. – №3-4. – С.47-51.
7. Пиддэ А.Л. Социально-экономические преобразования здравоохранения: оценки медицинского персонала // Экономика здравоохранения. – 2003. – №5-6. – С.21-36.
8. Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Адилев В.Б. О кон-

цепции развития курортного дела в Российской Федерации // Здравоохранение. – 2004. – №5. – С.21-27.

9. Разумов А.Н. Укрепление здоровья здоровых – стратегия медицины XXI века // Курортные ведомости. – 2007. – №3. – С.4-7.

10. Холмогоров Н.А., Федотченко А.А. Вопросы совершенствования механизма управления санаторно-курортной организацией // Вопросы курортол. – 2009. – №1. С.45-46.

11. Холмогоров Н.А., Федотченко А.А. Управление качеством санаторно-курортной помощи в условиях современного хозяйственного механизма: Методические рекомендации. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 48 с.

12. Холмогоров Н.А., Федотченко А.А. Стандартизация лечебно-диагностического процесса как целевой метод повышения качества медицинской помощи в санаторно-курортном учреждении: Методич. рекомендации. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2012. – 49 с.

13. Федотченко А.А., Холмогоров Н.А. Актуальные вопросы и пути совершенствования санаторно-курортной деятельности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №9. – С.143-145.

14. Чернова Т.В., Махинова Н.В., Кочубей Г.Н. Мотивация персонала как одна из функций внутрибольничного управления // Главврач. – 2007. – №2. – С.101-103.

**Информация об авторах:** 664005, Иркутск, ул. 2-ая Железнодорожная, 4, ЗАО курорт «Ангара», т. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru, Федотченко Александр Александрович – профессор, д.м.н.; Холмогоров Николай Анатольевич – генеральный директор – главный врач, заслуженный врач РФ, д.м.н.

© КНЯЗЮК Р.Ю., КНЯЗЮК Н.Ф., КИЦУЛ И.С. – 2012  
УДК 61 (094)

#### ОЦЕНКА ИНВЕСТИЦИОННОЙ ПРИВЛЕКАТЕЛЬНОСТИ ПРОЕКТА ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Роман Юрьевич Князюк<sup>1</sup>, Надежда Феофановна Князюк<sup>1</sup>, Игорь Сергеевич Кицул<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов, Байкальская международная бизнес-школа, директор – к.и.н., доц. В.Н. Сауни, кафедра менеджмента, зав. – к.м.н., доц. Н.Ф. Князюк; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Д.В. Пивень)

**Резюме.** В данной статье представлены, разработаны, обоснованы и внедрены основные принципы и положения по созданию методики оценки экономической эффективности системы менеджмента качества (СМК) как инвестиционного проекта, на основе которых можно сделать вывод о рентабельности и окупаемости проекта в долгосрочном периоде, что позволяет рассматривать внедрение СМК и поддержание качества как долгосрочный стратегический проект, приносящий как реальную прибыль, так и повышение нематериальных показателей меди-

цинской организации.

**Ключевые слова:** система менеджмента качества, оценка экономической эффективности затрат на СМК, чистый приведенный эффект, дисконтированные финансовые потоки, чистая приведённая стоимость.

## EVALUATION OF INVESTMENT ATTRACTIVENESS OF QUALITY MANAGEMENT IMPLEMENTATION PROJECTS IN HEALTH SERVICE ORGANIZATION

N.F. Knyazyuk<sup>1</sup>, I.S. Kitsul<sup>2</sup>, R.U. Knyazyuk<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Baikal International Business School, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The paper presents the basic principles and provisions establishing a methodology for evaluating of the effectiveness of quality management system (QMS) as an investment project. Introduced instruments help to estimate cost-effectiveness and payback of such project in the long run. That allows to consider the introduction of the QMS and maintaining the quality as a long-term strategic project, giving a real monetary profit, and the improvement of intangible indicators in medical organizations.

**Key words:** quality management, cost-effectiveness of the QMS, discounted cash flows, net present value.

Современная медицинская организация представляет собой достаточно сложную систему, оперирующую во множестве областей знаний одновременно. Сочетание разнонаправленных передовых методик по управлению и оптимизации деятельности помогают достичь наилучших результатов. На сегодняшний день в российском здравоохранении уже действуют и удачно функционируют новые подходы, которые позволяют эффективно настроить и вести работу и, что самое главное в здравоохранении, предоставлять только качественные медицинские услуги. Наличие системы менеджмента качества организации может являться общепризнанной гарантией и подтверждением устойчивости качественных показателей медицинских услуг, их точного соответствия требованиям потребителя.

В сложившихся новых экономических условиях многие ищут пути оптимизации затрат на разработку и внедрение систем менеджмента качества. Однако на настоящий момент времени вопросами экономики качества никто в здравоохранении не занимается. В этом случае Иркутский диагностический центр можно смело считать первопроходцами в данной области, а опыт, полученный при внедрении системы экономики качества, послужит отличным примером для применения в отрасли другими медицинскими организациями и может быть использован в качестве организационно-методической базы для развития экономики качества в здравоохранении.

Цель работы: разработка, обоснование и внедрение основных принципов и положений по созданию методики оценки экономической эффективности системы менеджмента качества как инвестиционного проекта.

### Материалы и методы

Для оценки экономической эффективности затрат на СМК использовано понятие чистого приведенного эффекта. Чистый приведенный эффект (далее NPV, Net Present Value) широко используется в финансовом и инвестиционном анализе для оценки различных видов капиталовложений. Показатель основывается на методологии дисконтирования денежного потока, то есть учитывает стоимость денег во времени. При положительном показателе стоимости проекта он признаётся рентабельным.

Формула расчета NPV может быть использована как для оценки будущих затрат и доходов, так и для оценки завершённого проекта. Была поставлена задача оценить эффективность уже понесённых расходов. Величина затрат и прибылей известна, необходимо дифференцированно дисконтировать затраты и доходы каждого из периодов. Начало внедрения СМК – 2005 год. Соответственно логично провести расчет NPV к 2005 году.

Нами были вычислены финансовый поток и дисконтированные финансовые потоки. За величину ставки дисконтирования для расчета чистой приведённой стоимости было решено принять официально опубликованную Росстатом ставку инфляции. При расчете эффективности проекта другой организации резонно использовать другие ставки, зависящие как от альтернативных вариантов вложений, так и от рискованности проекта в конкретной ситуации.

Формула NPV, учитывающая переменную ставку дисконтирования, выглядит следующим образом:

$$NPV = -CF_0 + \frac{CF_1}{(1+D_1)} + \frac{CF_2}{(1+D_1) \times (1+D_2)} + \dots + \frac{CF_n}{(1+D_1) \times (1+D_2) \times \dots \times (1+D_n)}$$

где CF<sub>0</sub> – инвестиции, сделанные на начальном этапе (затраты на внедрение СМК); CF – итоговый финансовый поток (Cash flow) за год по статьям оценки СМК.

### Результаты и обсуждение

Для анализа экономического эффекта затрат на качество автором был рассчитан Итоговый финансовый поток денежных средств по статьям, касающимся внедрения и функционирования СМК, статьям, отражающим величину экономического эффекта от внедрения (табл. 1).

Таблица 1

Доходы от внедрения СМК и расходы на качество, руб.

	2005	2006	2007	2008	2009
Затраты на внедрение СМК	129399	325839	627081	274970	21174
Затраты на функционирование СМК	0	6332	32800	194130	197500
Затраты на соответствие и контроль	4322410	4974401	5963867	6472515	5441928
Эффект от внедрения СМК по сокращению затрат на несоответствия	1649725	211732	3904580	6225751	6567128
Эффект от внедрения СМК по системной экономии по процессам	1791253	5572885	17596225	6912360	11395059
Итоговый финансовый поток (Cash flow)	-1010831	478045	14877057	6196496	12301585

После расчёта финансового потока был проведён расчёт дисконтированных финансовых потоков (табл. 2).

Таблица 2

Расчет окупаемости проекта внедрения СМК, руб.

	2005	2006	2007	2008	2009
Итоговый финансовый поток (Cash flow)	-1010831	478045	14877057	6196496	12301585
Ставка дисконтирования	1,00	1,09	1,119	1,133	1,088
Дисконтированные доходы (Discounted Cash flow)	-1010831	438573	12197208	4483939	8181740
NPV	-1010831	-572257	11624951	16108890	24290630

NPV к 2005 году составил 24290630 руб.

Проект по внедрению СМК окупился на третий год после запуска. Сравнительно небольшой период окупаемости проекта обусловлен положительным эффектом масштаба и может меняться в зависимости от специфики конкретной организации.

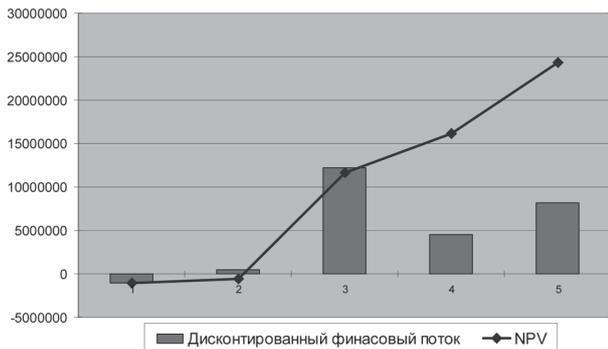


Рис. 1. Динамика дисконтированного финансового потока и чистой приведённой стоимости.

По результатам проведённой оценки понесённых затрат на качество и экономического эффекта СМК Иркутского диагностического центра можно сделать вывод о рентабельности и окупаемости проекта в долгосрочном периоде, что подтверждает предположение, что внедрение СМК и поддержание качества стоит рассматривать как долгосрочный стратегический проект, приносящий как реальную прибыль, так и повышение нематериальных показателей, таких как уровень социальной удовлетворенности, показатель выполнения планов и прочих.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кампанелла Дж. Экономика качества. Основные принципы и их применение / Под ред. Дж. Кампанеллы. – Пер. с англ. – М.: Стандарты и качество, 2005. – 228 с.
2. ГОСТ Р 52380.2-2005. Руководство по экономике качества. – М.: Изд-во стандартов, 2005.

**Информация об авторах:** 664003, г.Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, (3952) 211243, e-mail: kniazuk@yandex.ru, Князюк Надежда Феофановна – к.м.н., заведующий кафедрой; Кицул Игорь Сергеевич – д.м.н., проф., профессор, e-mail: zdravirk@mail.ru; Князюк Роман Юрьевич – к.э.н., преподаватель.

© ЗАГОРСКАЯ И.В., ФИЛИППОВА Т.П., КОЧКИН А.В., НОВИЦКАЯ О.Н., БЫКОВ Ю.Н., СОЛОВКОВ А.В., РУСАК Д.М., КАНЯ О.В. – 2012  
УДК 616.8-002.5:[616.98:578.828НIV]

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Ирина Владимировна Загорская<sup>1</sup>, Татьяна Павловна Филиппова<sup>2</sup>, Александр Викторович Кочкин<sup>3</sup>,  
Ольга Николаевна Новицкая<sup>1</sup>, Юрий Николаевич Быков<sup>2</sup>, Алексей Валерьевич Соловков<sup>1</sup>,  
Денис Михайлович Русак<sup>4</sup>, Олег Витославович Каня<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский областной противотуберкулёзный диспансер, гл. врач – к.м.н. М.Е. Кощев, <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фтизиопульмонологии, зав. – д.м.н. Т.П. Филиппова, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков, <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической лабораторной диагностики, зав. – д.б.н., проф. Р.Г. Скворцова, <sup>4</sup>Иркутский областной Центр профилактики СПИД, гл. врач – д.м.н. Ю.К. Плотникова, <sup>5</sup>Иркутское областное патологоанатомическое бюро, зав. – к.м.н. Л.П. Гришина)

**Резюме.** На основании анализа статистических отчётных форм Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера (ИОПД) за период 1991-2010 гг. показано, что напряжённая эпидемиологическая обстановка по туберкулёзу в регионе в значительной мере обусловлена влиянием эпидемии ВИЧ-инфекции. Рост показателей заболеваемости, распространённости и смертности больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом, ухудшение клинической структуры торакального и внеторакального туберкулёза среди больных этой группы, отмечающиеся в последние годы, в значительной степени вызваны кумуляцией больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и тяжёлой иммунодепрессией. Наиболее неблагоприятным проявлением этой тенденции явилось увеличение удельного веса ВИЧ-ассоциированного туберкулёза ЦНС в структуре заболеваемости и смертности от туберкулёза.

**Ключевые слова:** туберкулёз, ВИЧ-инфекция, эпидемия, коинфекция ВИЧ/ТБ.

### HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN IRKUTSK OBLAST

I.V. Zagorskaya<sup>1</sup>, T.P. Filippova<sup>2</sup>, A.V. Kochkin<sup>3</sup>, O.N. Novitskaya<sup>1</sup>, Yu.N. Bykov<sup>2</sup>,  
A.V. Solovkov<sup>1</sup>, D.M. Rusak<sup>4</sup>, O.V. Kanya<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Regional Tuberculosis Dispensary, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>4</sup>Irkutsk Regional AIDS Prevention Centre, <sup>5</sup>Irkutsk Regional Coroner's Bureau)

**Summary.** On the base of the analysis of statistical reporting forms of Irkutsk regional tuberculosis dispensary during the period 1991-2010 it has been shown that tense epidemiological situation with TB in the region is largely due to the impact of the HIV epidemic. Incidence, prevalence and mortality of patients with HIV-associated tuberculosis is largely due to the cumulation of patients with late stage of HIV-infection and severe immunosuppression. The most unfortunate manifestation of this trend was the increase in the proportion of HIV-associated tuberculosis of central nervous system in the structure of morbidity and mortality from tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, HIV-infection, the epidemic, HIV/TB coinfection.

Современная эпидемия туберкулёза в России развивается в непосредственной взаимосвязи с распространением ВИЧ-инфекции, что проявилось формированием нового эпидемиологического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулёза (ВИЧ/ТБ) [1,4,6].

В последние годы, в связи с ростом числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, происходит изменение закономерностей развития эпидемии коинфекции ВИЧ/ТБ, которая нуждается в дальнейшем всестороннем изучении [2,5,6].

Эта проблема особенно актуальна для регионов с высоким уровнем распространения и туберкулёза, и ВИЧ-инфекции, где отрицательное взаимовлияние двух эпидемиологических процессов наиболее выражено [3].

К числу таких регионов относится Иркутская область, которая является субъектом Сибирского Федерального Округа, имеет протяжённость с запада на восток 1500 км, с юга на север – 1400 км и занимает площадь 775000 км<sup>2</sup>, составляющую 4,6% территории Российской Федерации. Область включает

33 административных единицы, в том числе – Бурятский Усть-Ордынский автономный округ, 14 городов областного и 8 городов районного подчинения. Плотность населения региона колеблется от 4 чел./100 км<sup>2</sup> в северных районах до 30 чел./км<sup>2</sup> в крупных городах и, в среднем, составляет 3,4 чел./км<sup>2</sup>.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза в Иркутской области.

**Материалы и методы**

Проведён анализ статистических отчётных форм Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера (ИОПД) за период 1991-2010 гг. Динамика показателей заболеваемости, распространённости, смертности от туберкулёза, инфекции и коинфекции ВИЧ/ТБ, клиническая структура изолированного и сочетанного с ВИЧ-инфекцией туберкулёза в области изучались в сопоставлении с аналогичными данными по РФ.

Для сравнения удельного веса разных клинических форм туберкулёза в группах ВИЧ-инфицированных больных и пациентов без ВИЧ-инфекции использовался t-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Исследование показало, что за последние 20 лет заболеваемость туберкулёзом в регионе увеличилась почти в 4 раза и не имеет тенденции к снижению (рис. 1).

Показатели распространённости и смертности от туберкулёза за анализируемый отрезок времени возросли в 1,5 и в 4 раза, соответственно, и продолжают увеличиваться (рис. 2, 3), что, в целом, позволяет расценить эпидемиологическую обстановку по туберкулёзу в области как

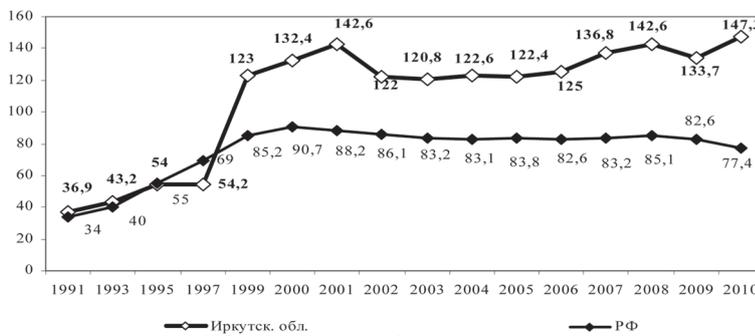


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулёзом (на 100 тыс. населения) в Иркутской области в 1991-2010 гг. (стат. форма №8).

неблагоприятную.

Иркутская область занимает одно из первых мест среди территорий России и по распространённости ВИЧ-инфекции [2].

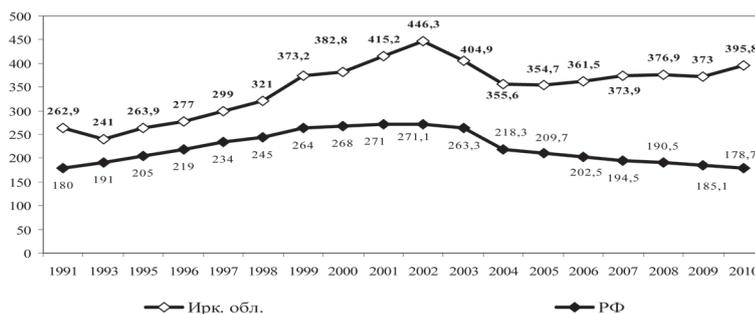


Рис. 2. Динамика распространённости туберкулёза (на 100 тыс. населения) в Иркутской области в 1991-2010 гг. (стат. форма №8).

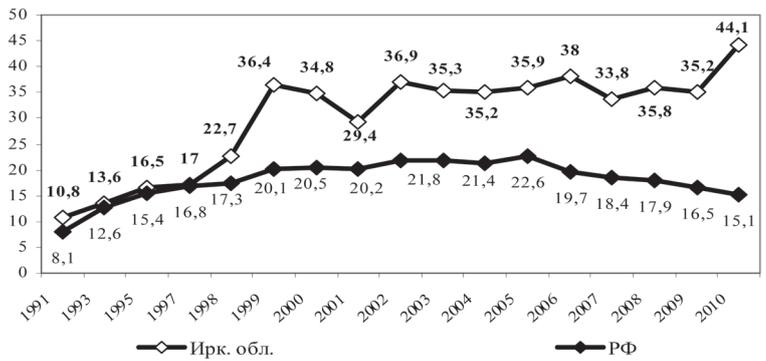


Рис. 3. Динамика смертности от туберкулёза на (100 тыс. населения) в Иркутской области в 1991-2010 гг. (стат. форма №8).

О взаимовлиянии эпидемий двух инфекций свидетель-

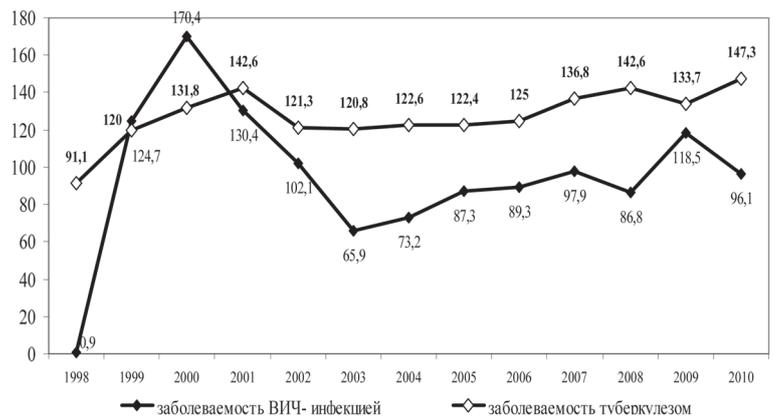


Рис. 4. Динамика заболеваемости туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области (на 100 тыс.) в 1998-2010 гг.

стует однонаправленная динамика заболеваемости туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией (рис. 4), а также – высокая корреляционная зависимость ( $r=+0,65$ ) между представленными на рис. 4 динамическими рядами.

Нарастание численности ВИЧ-инфицированных больных в регионе с высокой распространённостью туберкулёзной инфекции закономерно привело к прогрессивному росту заболеваемости коинфекцией ВИЧ/ТБ (рис. 5). В период 2001-2010 гг. этот показатель увеличился с 2,5 до 21,8 на 100 тысяч населения, то есть в 8,7 раза и значительно превышает аналогичный показатель для Российской Федерации как по значениям, так и по темпам роста (рис. 5). Среди впервые выявленных в области больных туберкулёзом в 2010 г. 14,8% были инфицированы вирусом иммунодефицита.

В регионе отмечается и нарастание распространённости сочетанной инфекции, которая с 2001 по 2010 гг. увеличилась в 26,5 раза, в то время как в РФ темпы и уровень распространения коинфекции ВИЧ/ТБ были существенно ниже (рис. 6). В 2010 г. доля ВИЧ-инфицированных лиц среди контингента больных туберкулёзом в области составила 14,0%.

Быстрое распространение сочетанного заболевания сопровождается повышением смертности больных с коинфекцией, которая в области рассчитывается с 2005 г. и за последние 6 лет увеличилась в 15 раз, достигнув к концу 2010 г. уровня 16,4 на 100 тыс. населения, что составляет 37,2% от показателя общей смертности больных туберкулёзом за этот год.

Как известно, туберкулёз не является строго СПИД-индикаторным заболеванием, поскольку вызывается патогенным возбудителем и может развиваться как у здоровых людей и лиц с ранними стадиями ВИЧ-инфекции без имму-

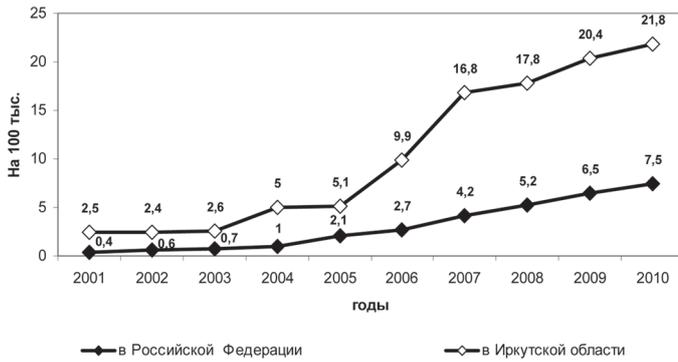


Рис. 5. Динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Иркутской области (на 100 тыс. населения) в 2001-2010 гг.

нодефицита, так и на фоне тяжелой ВИЧ-индуцированной иммунодепрессии [6]. Известно также, что преобладание

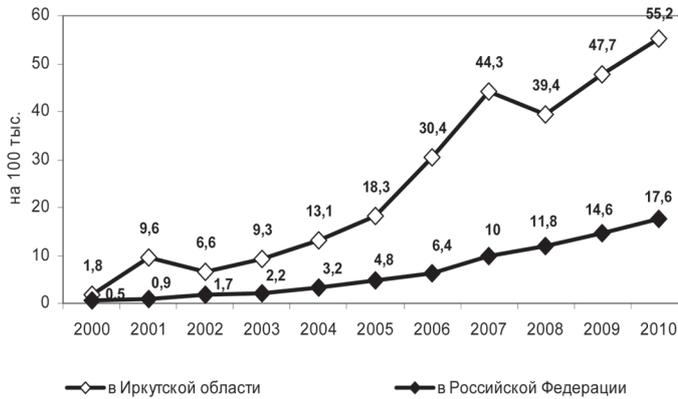


Рис. 6. Динамика распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Иркутской области (на 100 тыс. населения) в 2000-2010 гг.

той или иной иммунной категории среди больных, вовлеченных в эпидемию коинфекции, определяет особенности распространения и тяжесть течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [2].

Можно полагать, что длительный период распространения вируса иммунодефицита в области, наличие положительной корреляционной связи между показателями заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а также возрастание смертности больных коинфекцией позволяют говорить о расширении контингента больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

О развитии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза преимущественно у больных с иммунодефицитом свиде-

Таблица 1

Клиническая структура заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных больных и больных без ВИЧ-инфекции в 2010 г., %

Клиническая форма туберкулеза	ВИЧ+ (n=547)	ВИЧ- (n=2644)	p
Очаговая	0	9,2	<0,001
Инfiltrативная	55,7	62,1	<0,001
Диссеминированная	31,6	9,8	<0,001
Фиброзно-кавернозная	0	4,5	<0,001
Кавернозная	0	0,2	<0,001
Казеозная пневмония	0	1,1	<0,001
Милиарная	2,3	0,9	<0,001
Туберкулёма	0	3,1	<0,001
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	0	6,2	<0,001
Плевриты	0	2,8	<0,001
Генерализованный туберкулез	7,1	0	<0,001
Внеторакальный туберкулез	3,3	5,9	<0,001

тельствуют и различия в клинической структуре впервые выявленного туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных больных и пациентов без ВИЧ-инфекции (табл. 1). Так, в группе больных с сочетанной патологией зарегистрирован более высокий удельный вес диссеминированных, милиарных, внеторакальных и генерализованных процессов, выявлено существенно меньшее количество ограниченных форм туберкулеза (табл. 1).

Ещё одним отражением кумуляции больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в регионе является возрастание удельного веса туберкулеза ЦНС в структуре внелёгочных локализаций заболевания (рис. 7).

В стационаре ИОПД, куда госпитализируются больные с наиболее тяжелым течением заболевания со всей области, отмечается ежегодное увеличение числа случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, среди которых, в свою очередь, возрастает частота поражений ЦНС. Удельный вес стационарных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией был максимальным в 2010 г., когда составил 32,6% от всех пролеченных в учреждении больных, причём почти у 1/3 части этих больных определялось поражение ЦНС.

Тяжесть течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС является причиной высокой летальности больных этой группы, которая более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель среди остальных ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, прошедших госпитальный этап лечения в ИОПД (рис. 8).

По данным Иркутского областного патологоанатомического бюро, туберкулез стабильно является основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных больных в области (рис. 9). Структура смертности больных ВИЧ-инфекцией характеризуется возрастанием удельного веса туберкулеза ЦНС, который за последние 6 лет увеличился в 4,6 раза – с 7,1 до 32,7% (рис. 9).

Эта закономерность является отражением общей тенденции к росту разных видов патологии ЦНС в ряду причин смерти ВИЧ-инфицированных больных в Иркутской области. В целом, среди причин смерти больных этой группы лидирующие позиции занимает туберкулез ЦНС (70,7%), несколько реже встречаются

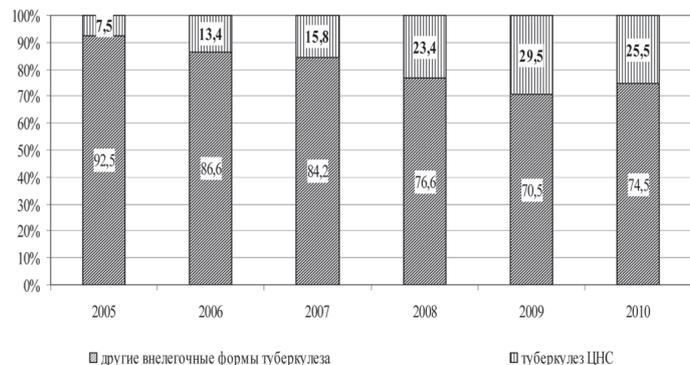


Рис. 7. Удельный вес специфической патологии ЦНС в структуре заболеваемости внеторакальными формами туберкулеза в Иркутской области в 2005-2010 гг.

герпетический (13,2%), криптококковый (4,7%), кандидозный (3,2%) менингиты, токсоплазмоз головного мозга (2,3%) и поражения ЦНС неустановленной этиологии.

Полученные нами данные не соответствуют сведениям из источников литературы о преобладании – до 34,7% – токсоплазмозных поражений ЦНС у больных с ВИЧ-обусловленным иммунодефицитом [5], что, очевидно, объясняется вариативностью размеров резервуаров различных инфекцией в разных регионах России.

Таким образом, напряжённая эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Иркутской области в значительной мере обусловлена влиянием эпидемии ВИЧ-инфекции. В последние годы в регионе отмечается рост показателей заболеваемости, распространённости и смертности больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, ухудшение клинической структуры торакального и внеторакального туберкулё-

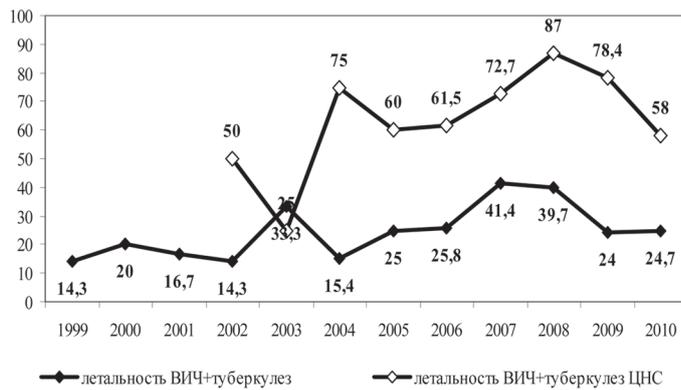


Рис. 8. Динамика летальности (%) больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ЦНС и с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом других локализаций по данным стационара ИОПД в 1999-2010 гг.

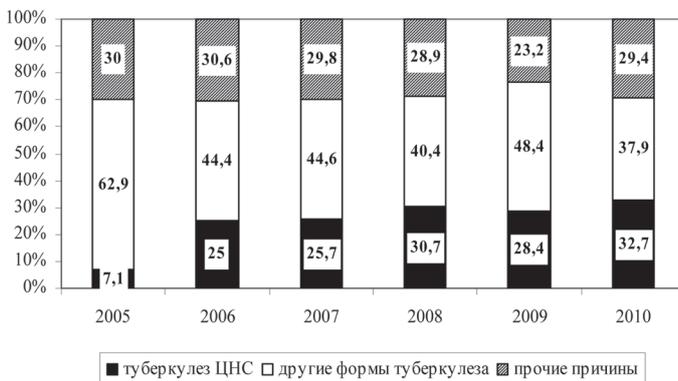


Рис. 9. Удельный вес туберкулеза ЦНС и туберкулеза других локализаций среди причин летальных исходов ВИЧ-инфицированных больных в Иркутской области в 2005-2010 гг.

за среди больных этой группы, что вызвано кумуляцией больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Наиболее неблагоприятным проявлением этой тенденции явилось увеличение удельного веса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза ЦНС в структуре заболеваемости и смертности от туберкулеза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Корнилова З.Х., Вигриянов В.Ю., Алексеева Л.П. Особенности клиники, диагностики и лечения туберкулезного менингоэнцефалита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции: Сборник материалов. – Гомель, 2011. – С.102-104.
2. Михайлова Л.А., Шинкарёва И.Г., Фролова О.П. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2010. – №9. – С.2-11.
3. Никифорова Ю.А. Социальные факторы риска заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.74.
4. Пантелеев А.М., Супрун Т.Ю., Малащенко Е.А. и др. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы №2 // Инфекционные болезни – 2006: Альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ №30 им. СП Боткина. – СПб., 2007. – С.150-154.
5. Перегудова А.Б., Шахильдян В.И., Цветкова О.О. и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. №11. – С.9-22.
6. Фролова О.П., Шинкарёва И.Г., Казенный А.Б., Новосёлова О.А. Мониторинг туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2010. – №9. – С.12-22.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра фтизиопульмонологии, e-mail: filipova\_03@bk.ru, Загорская Ирина Владимировна – врач-невролог; Филиппова Татьяна Павловна – заведующий кафедрой, д.м.н.; Кочкин Александр Викторович – доцент кафедры, к.м.н.; Новицкая Ольга Николаевна – заведующая отделением, к.м.н.; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Соловков Алексей Валерьевич – врач-фтизиатр; Русак Денис Михайлович – врач-фтизиатр; Каныа Олег Витославович – заведующий отделением.

© РЫЖИКОВА С.В., БЕЛОХВОСТИКОВА Т.С., ЗАГОРОДНЯЯ А.Н., КОЧКИН А.В. – 2012  
УДК 616.441-07+612.441:577.175.44

**КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКИХ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ АНАЛИЗАТОРАХ**

Светлана Валентиновна Рыжикова<sup>2</sup>, Татьяна Сергеевна Белохвостикова<sup>1,2</sup>,  
Анна Николаевна Загородняя<sup>2</sup>, Александр Викторович Кочкин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической лабораторной диагностики, зав. – д.м.н., проф. Р.Г. Скворцова; <sup>2</sup>Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, центр лабораторных исследований, зав. – к.м.н. Л.Б. Карякина)

**Резюме.** Проанализированы этапы иммуноферментного анализа гормонов щитовидной железы, на первом этапе проведено сравнение тест-систем разных производителей реагентов. На втором этапе проанализированы результаты 48 циклов Федеральной системы внешней оценки качества лабораторных исследований гормонов щитовидной железы, проведенных в 2011 году лабораториями Иркутской области. Установлено, что определение гормонов щитовидной железы: ТТГ, Т4 на полуавтоматических иммуноферментных анализаторах удовлетворяет требованиям контроля качества и позволяет их использовать в рутинной диагностике заболеваний щитовидной железы. Определение Т3 на полуавтоматических анализаторах требует проведения работы по улучшению качества исследований.

**Ключевые слова:** иммуноферментный анализ, контроль качества, Федеральная система внешней оценки качества, гормоны щитовидной железы, Т3, Т4, ТТГ, тест-системы.

## QUALITY ASSESSMENT OF DEFINITION OF THYROID HORMONE LEVEL ON SEMI-AUTOMATIC ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY ANALYZERS

S. V. Ryzhikova<sup>2</sup>, T. S. Belokhvostikova<sup>1,2</sup>, A. N. Zagorodniaia<sup>2</sup>, A. V. Kochkin<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital)

**Summary.** The stages of enzyme-linked immunosorbent assay of thyroid hormone have been analyzed. At the first stage the comparison of tests - systems of different manufacturers of reagents has been conducted. At the second stage the results of 48 cycles of Federal system of an external estimation of quality of laboratory researches of thyroid hormone, which has been carried out in 2011 by laboratories of Irkutsk oblast have been analyzed. It has been established, that definition of thyroid hormones: TTH, T4 on semi-automatic enzyme-linked immunosorbent assay analyzers meets the requirements of quality assurance and allows to use them in routine diagnostics of diseases of thyroid gland. Definition of T3 on semi-automatic analyzers demands carrying out of work on improvement of quality of researches.

**Key words:** enzyme-linked immunosorbent assay, quality control, Federal system of an external estimation of quality control, thyroid hormone, T3, T4, TTH, tests – systems.

Интерес к лабораторной диагностике щитовидной железы в Иркутской области растет в связи с высоким эндемическим уровнем выявляемой патологии щитовидной железы, влияющим на здоровье, работоспособность и качество жизни населения области. Увеличение количества исследований связано с тем, что современная эндокринология требует обязательного рационального подтверждения диагностической концепции перед началом терапии [1,4]. Поэтому полученные лабораторные результаты определения уровня гормонов должны быть максимально надежными. Надежность получения результатов зависит от системы контроля качества, которая складывается из государственного контроля допуска на рынок качественных тест-систем, разработанных производителем в соответствии с официальными стандартами, а также качественного выполнения лабораторного исследования [2]. Последнее зависит от тщательного выполнения процедур, описанных в инструкциях производителя, квалифицированного использования процедур внутреннего и внешнего контроля качества, в том числе с использованием возможностей Федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК).

Целью настоящего исследования явился анализ ключевых этапов контроля качества определения уровня гормонов щитовидной железы в лабораториях Иркутской области.

### Материалы и методы

Для сравнительной характеристики реagentной базы лабораторных исследований применили часто используемые отечественные иммуноферментные тест-системы «Алкор Био» (СПб), ООО «Хема» (Москва), «Диагностические системы» (Нижний Новгород) для определения уровня свободного тироксина (Т4). Тест-системы для определения уровня свободного Т4 выбраны потому, что именно он является основным маркером гормональной активности щитовидной железы. Этапы исследования проводили в строгом соответствии с инструкциями производителя. Исследовали сыворотки здоровых людей, не имеющих в предшествующий месяц острых заболеваний и жалоб на момент осмотра. Для внешней оценки качества использовали данные ежегодного отчета ФСВОК по определению показателей уровня гормонов щитовидной железы ТТГ, общего и свободного тироксина (Т4) общего и свободного трийодтиронин (Т3) в лабораториях Иркутской области и России.

Различия результатов иммуноферментного анализа в группах оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического метода сравнения независимых групп (Краскела-Уоллиса). Сопоставление выборочных долей вариант – с помощью t-критерия для относительных величин [3].

### Результаты и обсуждение

Сравнительные результаты исследования уровня свободного Т4 в контрольных сыворотках тест-системами разных производителей приведены в таблице 1. Между результатами

ми трех серий исследований контрольных сывороток выявлена прямая корреляция. Статистическая обработка результатов параметрическим и непараметрическим критерием

Таблица 1

Уровень свободного Т4 в контрольных сыворотках

№ сыворотки	«Алкор Био» (Санкт-Петербург), пмоль/л	ООО «Хема», пмоль/л	«Диагностические системы» (Нижний Новгород), пмоль/л
1	14,1	11,9	15,0
2	17,8	7,0	15,1
3	18,0	21,4	14,4
4	21,7	22,0	19,0
5	27,8	41,2	18,0
6	4,4	9,7	8,6
7	13,1	12,4	11,85
8	9,7	13,8	10,86
9	41,9	31,2	25,2
Норма	10-23,2	10-25	9-22,2

Краскела-Уоллиса свидетельствует об отсутствии значимых различий ( $p > 0,05$ ) между значениями всех исследованных тест-систем разных производителей: «Алкор Био» (Санкт-Петербург), ООО «Хема» (Москва), «Диагностические системы» (Нижний Новгород). Сравнительный анализ дисперсий полученных значений выявил меньшую дисперсию у тест-систем фирмы-производителя «Диагностические системы». Эти тест-системы лучше вписываются в норму, имеют большую близость результатов к ОП<sub>крит</sub> (рис. 1), что является хорошей характеристикой тест-системы [2].

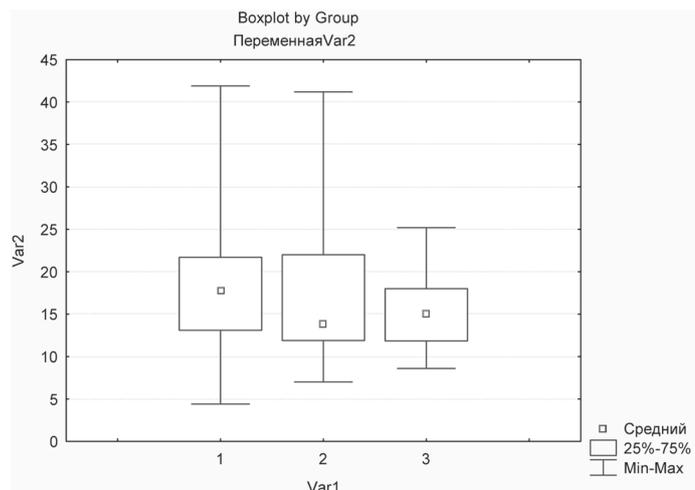


Рис. 1. Дисперсии значений уровня свободного Т4 в тест-системах: 1 – «Алкор Био» (СПб), 2 – ООО «Хема» (Москва), 3 – «Диагностические системы» (Нижний Новгород).

Следовательно, проведение гормональных исследований тиреоидных гормонов тест-системами изученных отечественных производителей дает удовлетворительные и сопоставимые результаты.

Исследование результатов ФСВОК за 2011 год по опреде-

Таблица 2

Результаты ФСВОК определения тиреоидных гормонов в лабораториях Иркутской области в 2011 году

	Иркутская область		Россия		p=
	n	%	n	%	
<b>Правильность</b>					
ТТГ	48	75,0	2398	73,1	0,38
Тироксин (Т4)	6	83,3	518	72,4	0,28
Свободный Т4	47	66,0	2232	69,9	0,28
Трийодтиронин	8	62,5	762	71,1	0,3
Свободный Т3	12	50,0	980	75,3	0,02
<b>Воспроизводимость</b>					
ТТГ	48	93,8	2390	96,6	0,15
Тироксин (Т4)	6	100	515	89,5	0,2
Свободный Т4	47	89,4	2223	91,7	0,29
Трийодтиронин	8	100	756	87,4	0,14
Свободный Т3	12	91,7	977	86,5	0,3
<b>Повторяемость</b>					
ТТГ	48	95,8	2394	97,3	0,26
Тироксин (Т4)	6	83,3	518	83,4	0,5
Свободный Т4	47	91,5	2229	90,0	0,37
Трийодтиронин	8	100	761	88,4	0,15
Свободный Т3	12	91,7	980	81	0,17

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гитель Е.П., Мельниченко Г.А. Клинико-лабораторные алгоритмы оценки функциональной активности щитовидной железы // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – №5. – С.33-39.
2. Колупаев В.Е., Арефьева И.А. Обеспечение качества скрининговой диагностики // Клинико-лабораторный консилум. – 2009. – №1(26). – С.17-25.

лению панели тиреоидных гормонов показано в таблице 2. Из приведенных данных следует, что в целом правильность, воспроизводимость и повторяемость исследований тиреоидных гормонов не отличались существенно в 48 циклах, выполненных в лабораториях Иркутской области, от данных всех 2398 циклов, выполненных в лабораториях России. Следовательно, данные об уровне ТТГ, Т4, полученные в лабораториях – участниках ФСВОК, соответствуют стандартам качества.

Исключением явилось определение свободного Т3, результаты определения которого в половине лабораторий, участвующих в цикле, были неудовлетворительными. Такое количество неудовлетворительных результатов позволяет предположить систематическую ошибку определения данного анализа.

Таким образом, определение гормонов щитовидной железы: ТТГ, Т4 на полуавтоматических иммуноферментных анализаторах удовлетворяет требованиям контроля качества и позволяет их использовать в рутинной диагностике заболеваний щитовидной железы. Определение Т3 на полуавтоматических анализаторах требует проведения работы по улучшению качества исследований.

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

4. Фанченко Н.Д. Лабораторной обеспечение эндокринологии. Построение схемы гормонального обследования пациента – требования к клиницистам и медицинским лабораториям // Клинико-лабораторный консилум. – 2008. – №2(21). – С.7-14.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, мрн Юбилейный, 100, тел. (3952) 46-52-70, e-mail: bts@iokb.ru,

Рыжикова Светлана Валентиновна – врач клинической лабораторной диагностики;

Белохвостикова Татьяна Сергеевна – заведующая лабораторией, профессор, д.м.н.;

Загородняя Анна Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики;

Кочкин Александр Викторович – доцент кафедры, к.м.н.

© ДАНЧИНОВА А.М., БАТУДАЕВА Т.И., МЕНЬШИКОВА Л.В. – 2012

УДК 616.72-002.16-036.22 (571.54)

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

Александра Михайловна Данчинова, Татьяна Ивановна Батудаева, Лариса Васильевна Меньшикова  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** Проведено исследование распространенности остеоартроза (ОА) и его клинических форм среди жителей Республики Бурятия (РБ) с учетом этнических и гендерных особенностей. По результатам исследования общая распространенность ОА в РБ составила 9833,3/100 тыс., ОА коленных и тазобедренных суставов – 8766,7/100 тыс., изолированного поражения суставов кистей рук – 1,07/100 тыс. Частота ОА среди представителей азиатской расы (бурят) выше, чем среди европейцев (русских) – 11,2% против 9,3% ( $p < 0,001$ ); среди женщин – выше, чем среди мужчин – 13,2% против 5,8% ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** остеоартроз, распространенность, азиаты, европейцы, Республика Бурятия.

### EPIDEMIOLOGY OF OSTEOARTHRITIS IN BURYAT REPUBLIC

A.M. Danchinova, T.I. Batudayeva, L.V. Menshichova  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The investigation of the prevalence of osteoarthritis (OA) among the Buryats (Asian people) and Russians (Europeans) residents of Buryat Republic (Russian Federation) have been performed. The prevalence of OA in Buryat Republic amounted to 9833,3/100 ths, the OA of knee and hip – 8766,7/100 ths, the OA of hands – 1,07/100 ths. The Buryat respondents have a higher frequency of the OA than Russian ones – 11,2% vs. 9,3% ( $p < 0,001$ ), women have a higher frequency of the OA than men – 13,2% vs. 5,8% ( $p < 0,001$ ).

**Key words:** osteoarthritis, prevalence, Asian people, Europeans, Buryat Republic.

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава,

в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [ ]. ОА является самой частой формой суставной патологии, составляя 60-70% всех ревматических заболеваний [ ].

Это заболевание является значимой клинической проблемой для многих стран, т.к. распространенность ОА составляет 20% населения земного шара [1].

Первое масштабное исследование по изучению распространенности этого заболевания в СССР было проведено в 1978-1984 гг. под руководством профессора Л.И. Беневоленской. Частота ОА, выявленная в этом исследовании, составила 6,43%. Среди женщин это заболевание выявлялось почти в 2 раза чаще, чем среди мужчин – 6,53% и 3,42% соответственно [2]. По локализации ОА самой частой формой было поражение коленных суставов у лиц обоих полов, 76,8% у мужчин и 68% у женщин, затем – поражение межфаланговых суставов кисти с преимущественным заболеванием женщин, 50,3% против 27% [2].

В соответствии с общемировой тенденцией распространенность ОА в России повышается и достигает по данным различных российских исследователей 8-10% [8]. Общая заболеваемость ОА среди взрослого населения России в 2005 г. составила 2336,6/100 тыс., в Иркутской области – 2633,3/100 тыс. [4,6], в Республике Тыва – 1148,7/100 тыс. [10]. Частота ОА, выявленная по обращаемости и зафиксированная службой государственной статистики не отражает истинной распространенности заболевания. Общая заболеваемость ОА в Иркутской области в 2006 г. по данным Т.Н. Петрачковой составила 8058,9/100 тыс. населения и была более чем в 2 раза выше, чем по данным официальной статистики, фиксированной по обращаемости – 3633,5/100 тыс. [6]. Можно предполагать, что и в других регионах Российской Федерации истинная распространенность ОА выше статистических показателей.

Цель исследования: изучение распространенности ОА и его клинических форм среди жителей республики Бурятия с учетом этнических и гендерных особенностей.

### Материалы и методы

На первом этапе было проведено скрининговое анкетирование 5000 жителей г. Улан-Удэ для выявления лиц с жалобами на боль в коленных и тазобедренных суставах, подлежащих в дальнейшем углубленному обследованию. Из опрошенных лиц была сформирована репрезентативная выборка в 3000 человек, соответствующая популяции жителей Республики Бурятия по полу, возрасту и этнической принадлежности (европеоидная и монголоидная расы) (табл. 1).

Таблица 1

Национальный состав репрезентативной выборки

Возраст	Буряты		Русские	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Всего	382	469	991	1158

В репрезентативной выборке обследованы 300 человек с жалобами на боли в коленных и тазобедренных суставах, выбранных случайным образом и все пациенты с жалобами на припухание суставов кистей рук (190 чел.). Лица с жалобами на боли в опорных суставах и припухание суставов кистей рук были распределены в обе группы. Диагноз ОА был верифицирован с помощью критериев Л.И. Беневоленской с соавт. (1988) и R. Altman и соавт. (1991), рентгенологических критериев J. Kellgren и J. Lawrens (1975). Пациентам были разъяснены цели проводимого исследования, было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для подсчета использовалось приложение Excel.

Для оценки статистической значимости использовался метод сравнения групп при помощи t-критерия Стюдента,  $p$  – критический уровень значимости, результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , статистическая мощность критерия – 95% [5].

### Результаты и обсуждение

Среди 300 пациентов с болями в опорных суставах диагностировано 263 больных ОА коленных и тазобедренных суставов. Таким образом, распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов в РБ составила 8766,7/100 тыс. Коренное население страдает этой формой ОА статистиче-

ски значимо чаще, чем русское. ОА опорных суставов диагностирован у 9,6% представителей бурятской национальности и 8,4% представителя русской национальности ( $p < 0,05$ ). Распространенность ОА среди женщин обеих национальностей была более высокой, чем среди мужчин: 12,58% женщин-буряток и 11,05% русских женщин страдают ОА ( $p < 0,05$ ). Среди мужчин в целом не получено статистически значимого различия в частоте ОА опорных суставов в зависимости от этнической принадлежности. ОА диагностирован у 6,02% (23) мужчин-бурят и у 5,35% (53) русских мужчин (табл. 2).

Таблица 2

Частота ОА опорных суставов в возрастных и этнических группах

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Буряты, %	Русские, %	Бурятки, %	Русские, %
20-29 лет	0	0,38	0	0
30-39 лет	0	0	3,49 **	1,05
40-49 лет	3,70	2,58	10,20 **	6,98
50-59 лет	14,81 *	10,91	21,92 **	16,42
60-69 лет	28,57 *	21,13	41,18 **	29,46
Старше 70 лет	33,33 *	24,56	44,44 **	34,62

Примечания: различия между национальными группами статистически значимы при  $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,01^{**}$ .

Распространенность ОА в обеих этнических группах увеличивается с возрастом, достигая ожидаемого максимума в возрастной группе старше 70 лет, при этом сохраняются этнические и гендерные различия. Значимый прирост частоты ОА отмечается в возрасте 50-59 лет. Среди женщин в этой возрастной группе ОА опорных суставов выявлен у 21,92% буряток и 16,42% русских. В возрасте 60-69 лет 41,18% женщин-буряток и 29,46% русских женщин страдают ОА. Среди женщин старше 70 лет эти показатели достигают уровней 44,44% и 34,62% соответственно. Таким образом, у женщин коренной национальности ОА коленных и тазобедренных суставов выявлялся чаще, чем среди русских женщин во всех возрастных группах ( $p < 0,01$ ). Среди мужчин статистически значимые различия частоты ОА выявлены только в возрастных группах 50-59, 60-69 лет и старше 70 лет ( $p < 0,05$ ).

Среди 190 пациентов с жалобами на припухание суставов кистей рук диагностировано 32 случая изолированного ОА суставов кистей рук. Распространенность этой формы ОА составила 1,07/100 тыс. населения. Женщины коренной национальности страдают этой формой ОА чаще, чем русские женщины – 2,35% против 1,47% соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди мужчин обеих этнических групп из-за малого количества наблюдений значимой разницы частоты изолированного ОА суставов кистей рук не выявлено.

Общая распространенность ОА среди населения республики Бурятия по результатам исследования составила 9833,3/100 тыс. Частота этого заболевания среди бурят выше, чем среди русских – 11,2% против 9,3% ( $p < 0,001$ ); среди женщин – выше, чем среди мужчин – 13,2% против 5,8% ( $p < 0,001$ ).

Самой частой формой ОА было поражение коленных суставов среди всех обследованных лиц: 40% мужчин обеих национальностей, 38,6% среди женщин-буряток, 41,4% среди женщин-русских.

Среди пациентов европеоидов статистически значимо чаще встречались следующие формы ОА: генерализованный ОА – 7,5%, ОА тазобедренных суставов – 5%. Среди пациентов-монголоидов частота этих форм ОА была 3,2% и 2,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов-бурят статистически значимо чаще, чем среди пациентов-русских выявлялось сочетанное поражение коленных и тазобедренных суставов: 21,1% против 15% ( $p < 0,05$ ).

Женщины чаще страдали генерализованным ОА, изолированным и сочетанным ОА суставов кистей рук. Генерализованный ОА диагностирован у 8,4% женщин, среди мужчин больные генерализованным ОА не выявлены; изолированный ОА суставов кистей рук – у 13,02% женщин и у 5% мужчин ( $p < 0,05$ ); сочетанное поражение коленных суставов и суставов кистей рук – у 21,9% женщин и 11,3% мужчин ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, общая распространенность ОА в Республике Бурятия по результатам исследования составила 9833,3/100 тыс., ОА коленных и тазобедренных суставов – 8766,7/100 тыс., изолированного поражения суставов кистей

рук – 1,07/100 тыс. ОА чаще выявлялся среди пациентов-монголоидов (11,2%), чем среди пациентов-европеоидов (9,3%) ( $p < 0,001$ ). Частота ОА выше среди женщин по сравнению с мужчинами: 13,2% против 5,8% ( $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.573-588.
2. Беневоленская, М.М. Бржезовский Л.И. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. – 115 с.
3. Зукова Н.В. Суставной синдром в популяции сельских жителей Красноярского края: клиничко-эпидемиологическая характеристика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2008. – 19 с.
4. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в Иркутске // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №7. – С.187-190.
5. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – Пер. с англ. – М.: Практическая медицина,

2011. – 480 с.
6. Меньшикова Л.В. Остеоартроз (диагностика, лечение, реабилитация): Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2007. – 40 с.
7. Петрачкова Т.Н. Клиничко-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов в популяции г. Иркутска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 23 с.
8. Петрачкова Т.Н., Меньшикова Л.В. Распространенность остеоартроза и ревматоидного артрита в популяции г. Иркутска // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №2. – С.80.
9. Юдина Н.В. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани среди взрослого населения и ревматологическая служба республики Тыва // Научно-практическая ревматология. – 2007. – №4 – С.97-100.
10. Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis // Epidemiol. Rew. – 1988. – Vol. 10. – P.1-28.

**Информация об авторах:** Данчинова Александра Михайловна – ассистент. 670047, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 30А, тел. (83012) 416670, e-mail: danchinova@mail.ru; Батудаева Татьяна Ивановна – к.м.н., доцент; Меньшикова Лариса Васильевна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЛАВРИК С.Ю., ШПРАХ В.В., ДОМИТРАК С.В., ТИМОФЕЕВА О.П., АКУЛЕНКО О.А. – 2012  
УДК 616.831-053.2-036.22(571.53-21)

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МИНИМАЛЬНОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГОРОДА ИРКУТСКА

Сергей Юрьевич Лаврик<sup>1,2,3</sup>, Владимир Викторович Шпрах<sup>1</sup>, Светлана Викторовна Домитрак<sup>2</sup>,  
Ольга Петровна Тимофеева<sup>3</sup>, Ольга Александровна Акуленко<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, клиники, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров; <sup>3</sup>Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями, директор – Т.И. Шелковникова; <sup>4</sup>Иркутский областной психоневрологический диспансер, гл. врач – Е.В. Басько)

**Резюме.** Изучена распространенность минимальной мозговой дисфункции у детей 2-8 лет в организованных детских учреждениях Иркутска. По данным анкетирования родителей исследованы распространенность, возрастно-половые особенности и клинические проявления симптомокомплекса минимальной мозговой дисфункции. С учетом полученных данных о высокой распространенности заболевания (11,3%), необходима разработка комплексной программы ранней профилактики, лечения и реабилитации детей с данной патологией.

**Ключевые слова:** минимальная мозговая дисфункция, синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ, последствия перинатальных поражений ЦНС.

### THE PREVALENCE OF MINIMAL BRAIN DYSFUNCTION IN CHILDREN'S POPULATION OF IRKUTSK CITY

S.Y. Lavrick<sup>1,2,3</sup>, V.V. Shprakh<sup>1</sup>, S.V. Domitrak<sup>2</sup>, O.P. Timofeeva<sup>3</sup>, O.A. Akulenko<sup>4</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Rehabilitation Center for Disabled Children and Adolescents; <sup>4</sup>Irkutsk Regional Psychoneurological Clinic)

**Summary.** The prevalence of the minimal brain dysfunction in children of 2-8 years in the children's establishments of Irkutsk has been studied. According to the questioning of parents, the prevalence of the minimal brain dysfunction, age and sex features have been investigated. Taking into account the received data on high prevalence of the disease (11,3%), it is necessary to develop the comprehensive program of early prevention, treatment and rehabilitation of children with this pathology.

**Key words:** minimal brain dysfunction, attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD, consequences of perinatal lesions of CNS.

Одной из актуальных медико-социальных проблем является рост числа детей с патологией нервной системы. По данным ВОЗ, до 20% детей в общей популяции страдают неврологическими расстройствами, 70-80% из которых обусловлены перинатальными факторами [2,4,6,7]. Как отмечено в ряде докладов ведущими детскими неврологами, в структуре перинатальных поражений центральной нервной системы большой удельный вес занимает минимальная дисфункция мозга (ММД) [1,4,8]. Следует отметить, что отсутствие единых диагностических критериев и подходов к формулировке диагноза ММД ведет к противоречивым данным о распространенности заболевания, неоднозначным подходам к лечению и реабилитации этих детей. Так, согласно данным литературы, частота ММД среди детей дошкольного и школьного возраста колеблется от 2 до 20% [5,8,10]. Имея стертую клиническую картину, ММД нередко поздно диагностируется и в связи с этим недостаточно лечится, приобретая с ростом организма и под влиянием различных факторов прогрессирующий характер. Несмотря на то, что дети с ММД имеют сохраненный интеллект, они с трудом адаптируются к дошкольным и школьным учреждениям. ММД у детей проявляется в виде нарушений речевого развития, формирования навыков письма, чтения, счета, поведенческих и эмоциональных расстройств. На сегодняшний день доказано, что признаки ММД не исчезают ни у подростков, ни у взрослых, а трансформируются по мере взросления, меняясь в количественном и качественном соотношении симптомов [4,9,11,12]. Таким образом, своевременное выявление детей с ММД является актуальной задачей неврологии детского возраста.

Цель работы: изучить распространенность минимальной мозговой дисфункции в детской популяции города Иркутска.

### Материалы и методы

С целью изучения распространенности ММД в организованных детских учреждениях (массовых детских садах №№122 и 161, средней школы №15 и МОУ гимназии №3) Иркутска было обследовано 1155 детей в возрасте 2-8 лет. Для исследования использовали анкету, разработанную американской ассоциацией психиатров, приводимую в классификациях DSM-III и DSM-IV-R, и оригинальный опросник социальной дезадаптации ребенка, позволяющий объективизировать клинические особенности детей с ММД по данным анкетирования их родителей.

Анкета, разработанная американской ассоциацией психиатров, нацелена на выявление синдрома гиперактивности и дефицита внимания (СГДВ). Как известно, симптомокомплекс ММД не ограничивается клиническими проявлениями СГДВ, он гораздо шире и разнообразнее. В этой связи, всем детям дополнительно проводилось более подробное анкетирование с использованием специально разработанного оригинального опросника социальной дезадаптации ребенка. Данный опросник содержит перечень из 49 вопросов, отражающих симптомы по 7 основным нарушениям (по 7 вопросов в каждом разделе) и позволяет диагностировать агрессивное поведение, трудности взаимоотношения с окружающими, гиперактивность, двигательную неловкость, дефицит внимания, импульсивность, нарушение формирования навыков опрятности. Заполнение опросника предусматривает не только фиксацию тех или иных симптомов, но и условную оценку их степени выраженности в баллах по возрастающей 4-х балльной шкале от 0 (отсутствие признака) до 3-х баллов, что позволяет дать количественную и качественную оценку имеющихся расстройств и их динамику в процессе проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий.

С целью оценки специфичности разработанного оригинального опросника был проведен корреляционный анализ между данными, полученными по результатам скринингового анкетирования, предложенного американской ассоциацией психиатров и суммой баллов оригинального опросника. Величина коэффициента ранговой корреляции Пирсона составила  $r=0,681$ , поскольку значение рангового коэффициента корреляции Пирсона по модулю превосходит соответствующее критическое значение (для 5% уровня значимости

$r=0,521$ ), с вероятностью более 95% можно утверждать, что между сравниваемыми параметрами существует средняя прямая корреляционная связь [3].

### Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования были розданы анкеты и опросники на выявление ММД для 1500 родителей, чьи дети посещают дошкольные и общеобразовательные средние учреждения Иркутска. Процент отказа родителей от заполнения составил 23%, соответственно ответ был равен 77%, что позволяет судить о репрезентативности выборки. Таким образом, в ходе исследования были анонимно добровольно опрошены 1155 родителей детей в возрасте 2-8 лет, посещающих массовые детские сады и школы Иркутска.

На основании анализа полученных данных признаки ММД были выявлены у 131 ребенка в возрасте 2-8 лет, что составило 11,3%. Следует отметить, что ММД в среднем в три раза чаще встречалась среди мальчиков (16,3% и 5,6% соответственно). Если рассматривать распространенность ММД по отдельным возрастным группам, то было отмечено, что среди детей дошкольного возраста (2-4 года) ММД встречалась у 14%, а соотношение девочек и мальчиков составило 1:2,25 (18,5% мальчиков и 8,2% девочек). Среди детей дошкольного возраста (5-6 лет) ММД встречалась у 11,8%, при этом в 3,5 раза чаще встречаясь среди мальчиков (17,4% и 5% соответственно). В группе детей раннего школьного возраста симптомы, характерные для ММД регистрировались у 8,3% детей, соотношение по полу составило 1:2,5 в пользу мальчиков (12,3% и 4,9% соответственно) (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, заболеваемость, как у мальчиков, так и у девочек, была максимальной в дошкольном возрасте (2-4 года). Этот факт существенно отличается от данных предыдущих исследователей [7,9,10], которые указывают, что, начиная с трехлетнего возраста, отмечается постепенное увеличение количества больных ММД, с пиком заболеваемости в 7-8 лет. Большинство авторов объясняют

Таблица 1  
Распространенность (в %) ММД среди детей дошкольного, дошкольного и раннего школьного возраста г. Иркутска

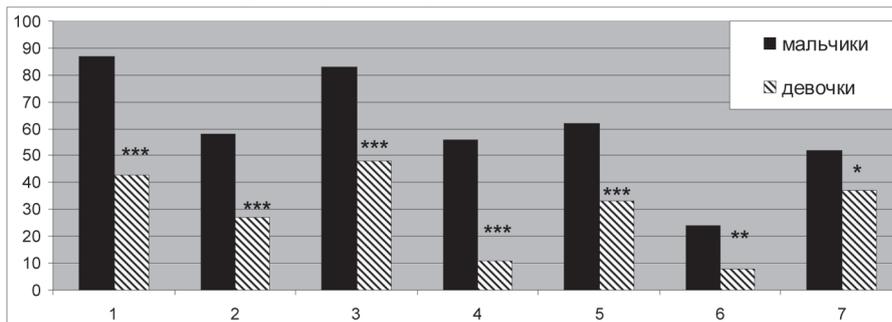
Группы по возрасту	Распространенность	Распределение по полу	
		мальчики	девочки
Преддошкольный возраст	14	18,5	8,2
Дошкольный возраст	11,8	17,4	5
Ранний школьный возраст	8,3	12,3	4,9

это прогрессирующим латентно протекающим патологическим процессом в головном мозге на фоне неуклонно возрастающих психоэмоциональных нагрузок, связанных с началом школьного обучения, что клинически манифестирует нарушениями поведения, трудностями обучения и социальной дезадаптацией.

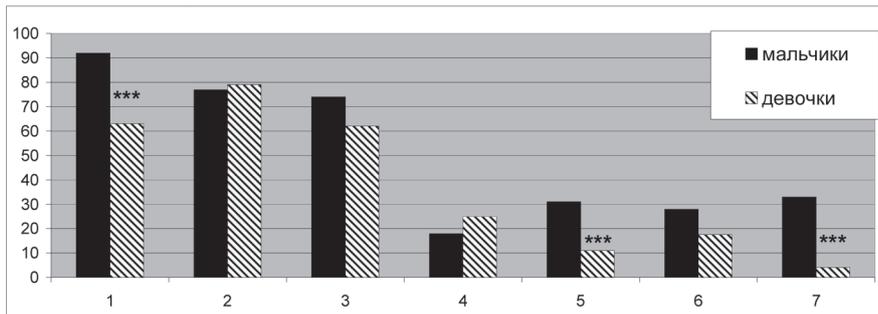
Полученные в нашем исследовании результаты можно объяснить возросшей информированностью родителей и врачей в вопросах ММД, улучшением диагностической базы в отношении легких нозологических форм в детской неврологии, а также более высокими требованиями к современным детям, в частности, так называемыми «вступительными экзаменами» в первый класс. Общеизвестно, что на собеседовании у школьного психолога обычно выясняется, умеет ли ребенок читать, писать, владеет ли навыками счета и т.п., что в последующем учитывается при формировании классов, имеет значение для поступления в более престижную школу, гимназию или лицей. Таким образом, преждевременные систематические психоэмоциональные и физические нагрузки, которые у детей в XX веке обычно приходились на начало школьного обучения, в совокупности с указанными медико-социальными факторами, вероятно, и привели к такому существенному смещению пика заболеваемости ММД.

Возрастные особенности клинических проявлений у детей с ММД представлены на рисунке 1. В группе детей 2-4 лет на первом месте по частоте регистрировались жалобы на гиперактивное поведение и импульсивность, в то время как дефицит внимания, двигательная неловкость, проявления агрессии и трудности взаимоотношения с окружающими отмечались несколько реже. Все эти признаки ММД статисти-

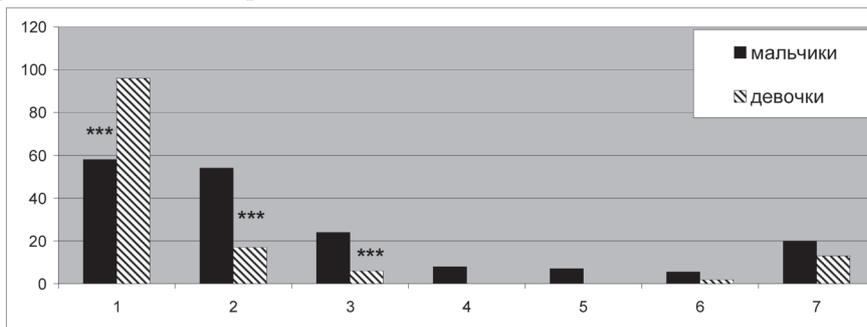
преддошкольный возраст (2-4 года)



дошкольный возраст (5-6 лет)



ранний школьный возраст (7-8 лет)



Примечания: 1 – гиперактивность, 2 – дефицит внимания, 3 – импульсивность, 4 – агрессивное поведение, 5 – двигательная неловкость, 6 – нарушение формирования навыков опрятности, 7 – трудности взаимоотношения с окружающими. Статистическая значимость различий: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Рис. 1. Частота (%) клинических проявлений ММД у детей различного пола и возраста.

чески значимо чаще встречались среди мальчиков ( $p < 0,001$ ).

У детей дошкольного возраста ведущими проявлениями ММД явились гиперактивность, также статистически значимо преобладая у мальчиков ( $p < 0,001$ ), а дефицит внимания и импульсивность отмечались в равной степени, как у мальчиков, так и у девочек. Двигательная неловкость и трудности взаимоотношения с окружающими статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались в группе детей преддошкольного возраста, при этом сохранялась тенденция к преобладанию этих нарушений у мальчиков.

Сравнительный анализ в возрастных группах показал,

ЛИТЕРАТУРА

- Александрова В.А., Братова Е.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: Учебное пособие для врачей. – СПб.: МАПО, 2008. – 70 с.
- Барашнев Ю.И. и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – №4. – С.6-12.
- Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // Исцеление: Альманах / Под ред. И.А. Скворцова. – М.: Тривола, 1995. – №2. – С.13-37.
- Заваденко Н.Н. и др. Современные подходы к диагно-

что у девочек с ММД в возрасте 7-8 лет был значимо ( $p < 0,05$ ) выше процент жалоб на гиперактивное поведение (95,5%), чем у девочек преддошкольного и дошкольного возраста (38,9% и 64,3% соответственно). Жалобы подобного характера среди мальчиков 7-8 лет составили 59,4%, что было статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ), чем у мальчиков в обеих группах дошкольников (87,2% и 92,7%). Жалобы на дефицит внимания, занимавшие по частоте встречаемости второе место среди детей 7-8 лет, статистически значимо чаще отмечались у мальчиков (54% и 17% соответственно,  $p < 0,001$ ) и в целом были менее представлены в группе детей раннего школьного возраста (38,8%), чем у детей дошкольного и преддошкольного возраста (72,2% и 45,3% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Кроме того, в данной возрастной группе значимо уменьшился ( $p < 0,001$ ) процент импульсивности (как у мальчиков, так и у девочек), а жалобы на агрессивное поведение и двигательную неловкость, в целом не превышавшие 7-8%, отмечались только у мальчиков.

Недостаточный контроль над функцией тазовых органов чаще регистрировался в группе детей дошкольного возраста (45,5%), в то время как жалобы на дневной и ночной энурез, энкопроз среди детей 7-8 лет отмечались гораздо реже – у 7,4% обследованных.

Следовательно, с учетом полученных данных, ММД можно рассматривать как последствия ранних локальных повреждений головного мозга, характеризующиеся нарушением развития отдельных высших психических функций при отсутствии выраженного снижения интеллекта, в сочетании с расстройствами поведения и эмоциональной сферы, приводящими, в случае прогрессирования, к социальной дезадаптации ребенка.

Таким образом, распространенность ММД в организованной детской популяции Иркутска среди детей 2-8 лет составляет 11,3%. ММД затрудняет процесс обучения, препятствует социальной адаптации детей, нарушает формирование у них навыков самоконтроля. Принимая во внимание данные о высокой распространенности заболевания в детской популяции Иркутска, необходима разработка комплексной программы ранней профилактики, лечения и реабилитации детей с данной патологией.

стике и лечению минимальных мозговых дисфункций у детей: Методические рекомендации. – М.: Соверо-пресс, 2001. – 40 с.

5. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 432 с.

6. Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение: Учебное пособие. – Казань: Астория, 2009. – 82 с.

7. Морозова Е.А. и др. Клиническая эволюция перинатальной патологии головного мозга: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсии у детей // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. ХСІ. №4. – С.449-455.

8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.

9. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. – СПб.: Хока, 2007. – 136 с.

10. Nazario L.L. Clinical manifestations of the attention deficit

and hyperactivity disorder in the Puerto Rican population // Bol Asoc Med P R. – 2009. – Vol. 101. №1. – P.42-44.

11. Review: prevalence of adult ADHD declines with age // Evid Based Mental Health. – 2009. – Vol. 12. – P.128.

12. Skounti M., Philalithis A., Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide // Eur J Pediatr. – 2006. – Vol. 33. – P.884-896.

**Информация об авторах:** Лаврик Сергей Юрьевич – докторант кафедры, 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, e-mail: slavrick@gmail.com; Шпрах Владимир Викторович – ректор, заведующий, д.м.н., профессор; Домитрак Светлана Викторовна – врач невролог, нейропсихолог; Тимофеева Ольга Петровна – заместитель директора по медико-социальной работе; Акуленко Ольга Александровна – медицинский психолог.

© ЗЕМЛЯНОЙ Д.А., ЛЬВОВ С.Н., АЛЕКСАНДРОВИЧ И.В., МАНЬКОВ А.В. – 2012  
УДК 616.831-053.5

## МИНИМАЛЬНЫЕ МОЗГОВЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО И СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Дмитрий Алексеевич Земляной<sup>1</sup>, Сергей Николаевич Львов<sup>1</sup>,  
Ирина Валерьевна Александрович<sup>2</sup>, Александр Викторович Маньков<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.В. Леванович, кафедра общей гигиены, зав. – профессор В.И. Баев; <sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ректор – д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра педиатрии и неонатологии, зав. – д.м.н., проф. Ф.П. Романюк; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Горбачев)

**Резюме.** Авторами проведен анализ распространенности минимальной мозговой дисфункции (ММД) у школьников Санкт-Петербурга. ММД выявлены у 15,7% обследованных детей. Среди учащихся младших классов частота встречаемости ММД составила 13,4%, а на второй ступени общего образования – 2,3%. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска методик, ориентированных как на диагностику отклонений в обучении и развитии, так и на решение возникших у ребенка трудностей в обучении путём совершенствования существующей системы психолого-педагогического сопровождения и медико-профилактического обеспечения детей и подростков.

**Ключевые слова:** минимальные мозговые дисфункции, умственная работоспособность, учебная нагрузка.

## THE MINIMUM BRAIN DYSFUNCTIONS IN CHILDREN OF YOUNGER AND MIDDLE SCHOOL AGE

D.A. Zemlyanoy<sup>1</sup>, S.N. Lvov<sup>1</sup>, I.V. Alexandrovich<sup>2</sup>, A.V. Mankov<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>St.Petersburg State Pediatric Medical University, <sup>2</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** There was carried out the analysis of prevalence of the minimum brain dysfunction (MBD) in schoolchildren of St. Petersburg. MBD was revealed in 15,7% of the examined children. Among pupils of junior school the frequency of occurrence of MBD amounted to 13,4%, and at the second step of the general education – 2,3%. The revealed features show the necessity of further search of the techniques focused both on diagnostics of deviations in training and development, and on the solving the problems, arisen in a child during training by improvement of existing system of psychological and pedagogical support and medical and prophylactic providing the children and teenagers.

**Key words:** minimum brain dysfunctions, intellectual working capacity, educational loading.

В настоящее время изменения в системе образования связаны с развитием и реализацией ряда инновационных авторских методов преподавания, что приводит к обновлению учебных программ и появлению новых предметов. Возросшие учебные нагрузки, часто превышая возрастные психофизиологические возможности современных школьников, являются серьезным препятствием для реализации биологических потребностей детского организма [5,12]. По данным ряда авторов, патология у учащихся по отдельным классам болезней имеет тенденцию к росту и зависит от их возраста: у выпускников школ по сравнению с первоклассниками патология эндокринной системы встречается в 2,9 раза чаще, органа зрения и его придатков – в 2,6 раза, органов пищеварения – в 1,3 раза [1,4,6,8,9,10,12]. У 31,6% детей младшего школьного возраста выявлены факторы риска по формированию стойкой школьной дезадаптации, и более чем у половины из них школьная неуспеваемость вызвана группой состояний, которую относят к минимальным мозговым дисфункциям (ММД). ММД, таким образом, является самой распространенной причиной, приводящей к возникновению у обучающихся “школьных трудностей”. ММД признаны наиболее легкими формами церебральной патологии, возни-

кающими вследствие ряда самых разнообразных причин и имеющими однотипную субклиническую неврологическую симптоматику. Они проявляются в виде функциональных нарушений, с трудом диагностирующихся и имеющих обратимый характер по мере роста и созревания мозга.

По Международной классификации болезней МКБ-10 разработаны диагностические критерии для ряда состояний, рассматривавшихся в рамках ММД, что обусловлено неоднородностью этиологии и патогенеза, а также многообразием клинических проявлений данной патологии [7,17]. Но, несмотря на это, многие исследователи используют термин ММД до настоящего времени, так как существует ряд диагностических мероприятий, позволяющих быстро выявить детей с этой патологией [13,16].

Более того, именно функциональные нарушения становятся сегодня серьезной проблемой: если в прошлые годы в младших классах детей с различными отклонениями в созревании и функционировании нервной системы насчитывались единицы, то сейчас это явление приобрело системный характер [2,14,15]. Таким образом, становится очевидной актуальность данной проблемы и необходимость ее более глубокого исследования, поскольку гигиенические аспекты

обучения детей с ММД изучены мало, не обоснован режим обучения, длительность занятий, доля двигательного компонента в режиме и др., отсутствуют коррекционные программы обучения. Все это и определило необходимость изучения распространенности ММД среди школьников Санкт-Петербурга.

Цель работы: получить данные об эпидемиологии ММД в Санкт-Петербурге среди школьников младшего и среднего школьного возраста и классифицировать выявленные случаи ММД по типам, используя метод Тулуз-Пьерона.

### Материалы и методы

Для получения данных о распространённости ММД в популяции школьников Санкт-Петербурга, а также для углублённой психофизиологической оценки детей с выявленными отклонениями и классификации выявленных случаев ММД по типам использовали тест Тулуз-Пьерона. Данный тест является одним из вариантов «корректирующей пробы». Первично он направлен на изучение свойств внимания (концентрации, устойчивости, переключаемости) и психомоторного темпа. Кроме этого тест позволяет оценить точность и надёжность переработки информации, личностные характеристики работоспособности и динамику работоспособности во времени. Он полностью отвечает требованиям, предъявляемым к методике психологического обследования детей в условиях школы: простота применения в условиях школы, доступность задания для понимания детьми, быстрота обработки полученных данных, и может применяться для определения предельно допустимой учебной нагрузки у школьников [2,15].

Суть задания состояла в дифференцировании стимулов, близких по форме и содержанию, в течение длительного и точно определенного времени [15]. Стимульным материалом в тесте являются восемь типов квадратов, различающихся тем, к какой грани или к какому из углов добавлены черные полукруг или четверть круга. Тестовый бланк состоял из 10 строчек, на которых в случайном порядке были расположены все типы используемых квадратов. В верхнем левом углу бланка изображены квадратики-образцы, под ними пробная строка. В расположенных ниже строчках обследуемый должен был находить и зачеркивать квадратики, аналогичные образцам, а остальные – подчеркивать. Время работы с каждой строчкой ограничено. Дети с 1 до 6 классов работали с каждой строчкой 1 минуту. Начиная с 7 класса, на работу с каждой строчкой отводилось 55 секунд. Когда отведенное время истекло, обследуемый должен был переходить к следующей строчке вне зависимости от того, успел он обработать предыдущую строку, или нет. Для тестирования школьников всех возрастов использовали четыре различных вида бланков.

По результатам теста рассчитывали два основных диагностических показателя: скорость выполнения задания (характеризующая особенности нейродинамики, оперативную память, визуальное мышление) и коэффициент точности (показатель концентрации внимания), и два дополнительных – устойчивость скорости (связана с эмоциональной устойчивостью) и точности (с развитием произвольности, способности к волевому усилию) во времени. Если результаты свидетельствовали о наличии ММД, определяли тип выявленной дисфункции (активный, астеничный, реактивный, ригидный, субнормальный) по профилю выполнения теста в соответствии с методикой [15].

Обследование с помощью теста Тулуз-Пьерона выполнено у 439 человек, из которых девочек было 231 (52,6%), а мальчиков – 208 (47,4%). Информированное согласие школьников и их родителей на участие в исследовании получено. Дети младшего школьного возраста (n=265, 60,4%) без признаков ММД («здоровые») составили I группу испытуемых,

во II группу вошли дети среднего школьного возраста (n=105, 23,9%) также без признаков ММД. С учетом возрастных нормативов точности и скорости выполнения корректирующего теста у 69 (15,7%) учащихся при тестировании до начала занятий были выявлены отклонения, свидетельствующие о наличии ММД. Дети младшего школьного возраста с признаками ММД (n=59, 13,4%) составили III группу, среднего – (n=10, 2,3%) – IV группу.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики (U-тест Манна-Уитни). За критический уровень значимости было принято значение  $p < 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,1$  считали, что имеется тенденция к различию. Корреляционный анализ проводили с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

### Результаты и обсуждение

Результаты обследования детей с помощью теста Тулуз-Пьерона первых двух групп приведены в таблице 1.

При проведении анализа полученных данных было выявлено, что у детей младшего школьного возраста распределение точностных и скоростных показателей выполнения теста отклоняется от нормального со смещением в сторону значений выше средних. Так, по критерию «скорость выполнения» самой многочисленной оказалась категория «высокая» – 34,0%, далее следуют «выше средней» – у 32,5%, «средняя» – у 23,8%. Распределение показателя концентрации внимания примерно такое же: категории «высокая», «хорошая» и «норма» составляют 37,7%, 26,8% и 30,6% соответственно. Обращает на себя внимание то, что вершины кривых распределения показателей «устойчивость скорости во времени» и «устойчивость внимания» смещены в противоположную область – область низких значений: «низкие» – 31,3% и 18,9%

Таблица 1

Распределение учащихся по категориям показателей теста Тулуз-Пьерона без признаков ММД

		Распределение учащихся по результатам тестирования (абс.; %)				
		низкая	ниже средней	средняя	выше средней	высокая
Группа I (n=265)	Скорость выполнения	0; 0,0%	26; 9,8%	63; 23,8%	86; 32,5%	90; 34,0%
	Точность выполнения	0; 0,0%	21; 7,9%	81; 30,6%	71; 26,8%	92; 34,7%
	Устойчивость скорости	83; 31,3%	50; 18,9%	96; 36,2%	28; 10,6%	8; 3,0%
	Устойчивость точности	50; 18,9%	43; 16,2%	129; 48,7%	36; 13,6%	7; 2,6%
Группа II (n=105)	Скорость выполнения	0; 0,0%	10; 9,5%	35; 33,3%	44; 41,9%	16; 15,2% **
	Точность выполнения	0; 0,0%	7; 6,7%	28; 26,7%	40; 38,1%	30; 28,6%
	Устойчивость скорости	14; 13,3% **	10; 9,5%	65; 61,9% ***	15; 14,3%	1; 1,0%
	Устойчивость точности	17; 16,2%	11; 10,5%	66; 62,9% *	10; 9,5%	1; 1,0%

Примечание: уровень различий между группами \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ .

и «слабые» – 18,9% и 16,2% соответственно. Выявленный факт позволяет сделать вывод о выраженной вариабельности показателей скорости и концентрации внимания у детей младшего школьного возраста и о необходимости коррекции норм в соответствии с особенностями конкретной выборки, с которой работает исследователь.

По показателю скорости выполнения теста у испытуемых среднего школьного возраста все категории представлены в соответствии с нормальным распределением: «слабая» – 9,5%, «норма» – 33,3%, «хорошая» – 41,9%, «высокая» – 15,2%. Распределение точностного показателя несколько отклоняется от нормального со смещением в сторону значений выше средних.

Анализ показателей скорости и устойчивости скорости во времени в обеих группах позволил выявить, что среди II группы численность детей, выполняющих тест с высокой скоростью, статистически значимо меньше ( $p < 0,01$ ), чем среди детей I группы (15,2% и 34,0% соответственно). Это может свидетельствовать о созревании, стабилизации нервнопсихических процессов школьников, что проявляется в

«выравнивании» показателей корректурной пробы. Это подтверждается значительным увеличением среди испытуемых II группы результатов со средними показателями устойчивости скорости (с 36,2% до 61,9%,  $p < 0,001$ ) и точности (48,7% и 62,9% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Результаты обследования школьников с помощью теста Тулуз-Пьерона в третьей и четвертой группах представлены в таблице 2.

Распределение школьников с признаками ММД по категориям показателей теста Тулуз-Пьерона

		Распределение учащихся по результатам тестирования (абс.; %)				
		низкая	ниже средней	средняя	выше средней	высокая
III группа (n=59)	Скорость выполнения	8; 13,6%	10; 16,9%	8; 13,6%	20; 33,9%	13; 22,0%
	Точность выполнения	49; 83,1%	6; 10,2%	1; 1,7%	1; 1,7%	2; 3,4%
	Устойчивость скорости	15; 25,4%	9; 15,3%	24; 40,7%	10; 16,9%	1; 1,7%
	Устойчивость точности	39; 66,1%	6; 10,2%	11; 18,6%	3; 5,1%	0; 0,0%
IV группа (n=10)	Скорость выполнения	0; 0,0%	1; 10,0%	2; 20,0%	4; 40,0%	3; 30,0%
	Точность выполнения	10; 100,0%	0; 0,0%	0; 0,0%	0; 0,0%	0; 0,0%
	Устойчивость скорости	1; 10,0%	1; 10,0%	8; 80,0%	0; 0,0%	0; 0,0%
	Устойчивость точности	10; 100,0%	0; 0,0%	0; 0,0%	0; 0,0%	0; 0,0%

В группе детей младшего школьного возраста с выявленными признаками ММД распределение показателя скорости выполнения теста соответствует нормальному, а «пик» кривой распределения показателя точности выполнения теста лежит в низкой области (патология). В связи с этим младших школьников с признаками ММД, по результатам выполнения данного теста можно разделить на две подгруппы. Первая, это дети, отклонения у которых выявлены по показателю скорости выполнения теста (в нашем случае таких было 13,6%), и, вторая – дети, критерием диагностики ММД у которых являлась точность выполнения теста – 83,1% (в этом случае скоростные характеристики, в том числе и устойчивость скорости во времени, не страдали). У детей из первой подгруппы устойчивость скорости либо низкая, и ребенок в этом случае не в состоянии поддерживать выбранный темп на протяжении всего времени тестирования, либо высокая, что в данном случае характеризует высокую устойчивость патологически слабого уровня скорости (всё задание ребенок выполняет медленно).

Анализ результатов выполнения теста в III группе показал, что в 13,6% случаев основным показателем, позволившим диагностировать ММД, являлась скорость выполнения теста, а в 83,1% случаев – точность. Лишь у 2 детей (3,3%) ММД была диагностирована на основании оценки обоих показателей.

В IV группе у 1 из 10 (10%) учащихся средних классов показатель скорости выполнения теста находился в пределах значения «ниже среднего», в то время как патологические точность и, соответственно, устойчивость внимания были выявлены у всех 10 (100%) детей данной группы.

Таким образом, в нашем исследовании для большинства случаев (85,5%) критерием диагностики ММД являлась точ-

ность выполнения теста (показатель К), что согласуется с данными других исследований [12,15].

Анализ профиля выполнения теста Тулуз-Пьерона (рис. 1) позволил сделать предположение о принадлежности возможного отклонения к одному из известных типов ММД. Наиболее распространённым оказался субнормальный тип ММД (n=29, 42,0%), который является самой лёгкой формой проявления дисфункции мозговой деятельности. Данный факт подтверждает предположение о том, что большинство детей с отсутствием устойчивого внимания и гиперактивностью имеют лишь минимальные нарушения работы мозга. Астеничный и активный типы ММД были выявлены у 10,1%, реактивный – 23,2%, ригидный – 14,5% обследованных.

Результаты, полученные на основе тестирования, представлены в таблице 3.

По результатам статистической обработки можно заключить, что в группах I, II и IV средние значения показателей скорости выполнения теста выше, чем в III группе ( $p < 0,01$ ), в то время как по показателю точности выполнения теста статистически значимо выше средние значения «здоровых» детей (I и II групп), чем

Показатели теста Тулуз-Пьерона у обследованных детей Ме (25-75 перцентили)

Группы	Показатель скорости	Показатель точности	Среднее количество ошибок	Коэффициент корреляции между показателями V и K
I	41,4 (33,3-51,3) #	0,96 (0,94-0,98) **	1,6 (1,0-2,3) #	0,11
II	44,5 (37,6-50,3) &	0,96 (0,94-0,98) &	1,6 (1,0-2,2)	0,12
III	37,1 (25,0-49,3) ** &	0,87 (0,83-0,89) ***	5,1 (3,5-7,9) #	-0,35 *
IV	50,9 (38,6-60,1) *	0,87 (0,81-0,89) *	6,7 (4,4-8,5)	-0,05

Примечание: уровень различий между группами: \* –  $p < 0,01$ ; # –  $p < 0,01$ ; & –  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

детей с признаками ММД (III и IV групп). Это подтверждает ранее сделанный вывод, что точность выполнения теста Тулуз-Пьерона выступает в качестве более чувствительного критерия функциональных расстройств работы мозга, чем скорость выполнения.

Корреляционные коэффициенты между показателями скорости и точности выполнения теста показывают, что у младшеклассников с ММД эти два показателя связаны значимой отрицательной корреляционной зависимостью ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, выполняя тест с высокой точностью, они не могут поддерживать достаточно высокую скорость, и, наоборот, при высокой скорости точность становится очень низкой. У детей из II группы с ММД коэффициент ранговой корреляции был равен – 0,05 ( $p > 0,05$ ), что, очевидно, может быть связано с малым объемом выборки IV группы.

Таким образом, группа детей с признаками ММД составила 15,7% от общего числа обследованных; 13,4% – дети младшего школьного возраста, а 2,3% – среднего школьного возраста. Половой состав группы детей с ММД однородный: 49,3% составили мальчики и 50,7% – девочки. В структуре ММД преобладающим оказался субнормальный тип (42,0%), самый лёгкий вид дисфункции мозговой деятельности. Точность выполнения теста Тулуз-Пьерона является значительно более чувствительным критерием функциональных расстройств работы мозга, чем скорость выполнения. Выраженная вариабельность показателей скорости и концентрации внимания у детей младшего школьного возраста свидетельствует о необходимости разработки региональных норм.

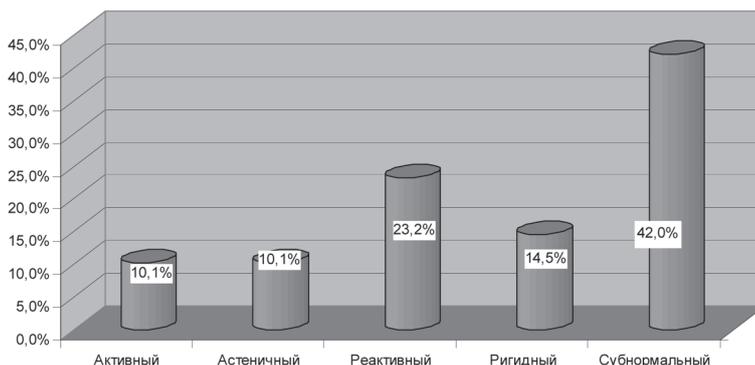


Рис. 1. Распределение испытуемых по типам ММД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин И.И., Русакова Н.В., Кретьева И.Г. и др. Комплексная оценка физического развития и состояния здоровья учащихся образовательных учреждений города Самары // Известия Самарского научного центра РАН. – 2010. – Т. 12. №1-7. – С.1802-1807.
2. Вишневский В.А. Определение предельно допустимой учебной нагрузки у школьников // Вестник новых медицинских технологий. – Тула. – 2003. – №3. – С.97-98.
3. Гавриленко О.Л., Полунина Е.В., Старостина Н.В. Физическое здоровье детей Подмосковья // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. – Кн. 1. – С.490-493.
4. Голикова Т.А. О выполнении в 2007-2009 годах мероприятий плана реализации Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, направленных на улучшение состояния здоровья женщин, детей и подростков: Тезисы выступления Министра Т.А. Голиковой на заседании Совета при Президенте РФ по реализации приоритетных нацпроектов и демографической политике // доступно по URL: <http://www.minzdravsoc.ru/health/prior/52>.
5. Камаев И.А., Павлычева Л.И., Васильева О.Л., Коптева Л.Н. Социально-гигиенические особенности организации учебного процесса и режима дня старшеклассников лицеев // Гигиена и санитария. – 2003. – №5. – С.45-46.
6. Квек О.В. Влияние интенсификации учебного процесса на состояние здоровья школьников // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. – Кн. 1. – С.584-586.
7. Кучма В.Р., Платонова А.Г. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей России. Распространённость, факторы риска и профилактика. – М.: РАРОГЪ, 1997. – 200 с.
8. Львов С.Н., Земляной Д.А., Львов В.С. и др. Характеристика здоровья подрастающего поколения в Санкт-Петербурге // Материалы V Российского Форума «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний». – СПб., 2011. – С.112-113.
9. Онищенко Г.Г. Санитарно-эпидемиологическое благополучие детей и подростков: состояние и пути решения проблем // Гигиена и санитария. – 2007. – №4. – С.53-59.
10. Руденко Н.Н., Мельникова И.Ю. Особенности состояния здоровья школьников Санкт-Петербурга // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5. №2. – С.121-123.
11. Степанова М.И., Седова А.С. Гигиенические проблемы профильного обучения в старшей школе // Гигиена и санитария. – 2007. – №4. – С.59-62.
12. Степанова М.И. Образовательные новации и учебные нагрузки // Нормативные документы образовательного учреждения. – М., 2010. – №8. (доступно по URL: <http://www.mcfr.ru/journals/48/176/27925/27928/>).
13. Суворинова Е.В. Лечение ноотропами детей с минимальными мозговыми дисфункциями: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2000. – 24 с.
14. Хрулева Л.В. Минимальные мозговые дисфункции у детей школьного возраста // Образование в России: медико-психологический аспект: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции. – Калуга, 2002. – С.240-242.
15. Ясюкова Л.А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД. Диагностика и компенсация минимальных мозговых дисфункций: Методическое руководство. – СПб., 2003. – 86 с.
16. Fulton B.D., Scheffler R.M., Hinshaw S.P., et al. National variation of ADHD diagnostic prevalence and medication use: health care providers and education policies // Psychiatr Serv. – 2009. – Vol. 60. №8. – P.1075-1083.
17. Lee S.I., Schachar R.J., Chen S.X., et al. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2008. – Vol. 49. №1. – P.70-78.

**Информация об авторах:** Земляной Дмитрий Алексеевич – ассистент кафедры, e-mail: zemlianoj@mail.ru; Львов Сергей Николаевич – к.м.н., доцент, профессор кафедры, e-mail: dekanat-srma@mail.ru; Александрович Ирина Валерьевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры; Маньков Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры, 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра анестезиологии и реаниматологии, e-mail: man-aleksandriv@yandex.ru.

© АСТАФЬЕВ В.А., САВИЛОВ Е.Д., ЧЕМЕЗОВА Н.Н., СТЕПАНЕНКО Л.А. - 2012  
УДК 616-036.22

**ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ИНТЕГРАЛЬНОМУ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМУ ПОКАЗАТЕЛЮ**

Виктор Александрович Астафьев<sup>1,2</sup>, Евгений Дмитриевич Савилов<sup>1,2</sup>,  
Наталья Николаевна Чемезова<sup>2</sup>, Лилия Александровна Степаненко<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов; <sup>2</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков)

**Резюме.** В статье представлены материалы комплексного эпидемиологического анализа заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному показателю за 1994-2011 гг.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, интегральные показатели, заболеваемость, эпидемиологическая ситуация.

**MORBIDITY ESTIMATE OF VIRAL HEPATITIS C IN IRKUTSK REGION ON THE INTEGRAL EPIDEMIOLOGICAL INDEX**

V.A. Astafev<sup>1,2</sup>, E.D. Savilov<sup>1,2</sup>, N.N. Chemezova<sup>2</sup>, L.A. Stepanenko<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS, Irkutsk)

**Summary.** In the paper the materials of the complex epidemiological analysis of morbidity with viral hepatitis C in Irkutsk region on the integrated indicator for 1994-2011 have been presented.

**Key words:** Viral hepatitis C, integral indicators, a case rate, epidemiological situation.

Вирусный гепатит С представляет собой важную медико-социальную проблему как в России, так и за рубежом, не является исключением и Иркутская область. В связи с этим

возникает необходимость оценить эпидемиологическую ситуацию не только в масштабах области, но и на отдельных ее территориях, что в свою очередь позволит целенаправленно

планировать профилактические мероприятия, необходимые для предупреждения распространения вирусного гепатита С.

Цель работы: Проведение комплексной эпидемиологической оценки ситуации по вирусному гепатиту С в Иркутской области с использованием интегрального показателя.

### Материалы и методы

Для изучения многолетней динамики заболеваемости использовались информационные бюллетени Управления Роспотребнадзора по Иркутской области за 1994-2011 гг., а также аналитические обзоры по вирусному гепатиту С в РФ за 1994-2011 гг.

Статистическая обработка проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических критериев статистики [1,2]. Также использовались интегральные эпидемиологические показатели. Алгоритм их расчета условно называется методом «по сумме занятых мест» [3,4], сущность которого заключается в том, что определяется перечень территорий и показателей для сравнения. Каждый из показателей ранжируется (от минимума к максимуму) за определенный отрезок лет, которые далее суммируются, что и является интегральным показателем (ИП) в виде суммы мест конкретного показателя или объекта.

Заключительный этап метода основан на вычислении коэффициента наглядности (Кн в %) по формуле:

$$Кн = \left( 1 - \frac{Sx - Sp}{Sx - Sy} \right) \times 100$$

где Sx – наихудшая сумма мест; Sp – сумма мест у конкретного объекта; Sy – наилучшая сумма мест. Наихудшая сумма мест (Sx) определяется по формуле:  $Sx = x \cdot n$ , где x – число членов динамического ряда, взятого для ранжировки; n – число показателей, взятых для анализа. Наилучшая сумма мест (Sy) соответствует числу показателей, взятых для анализа или на количество лет наблюдения.

### Результаты и обсуждение

Проведение исследования по различным показателям, характеризующим течение эпидемического процесса на такой территории, как Иркутская область, будет явно недостаточно. Данное обстоятельство связано с тем, что на каждой из административных территорий этого обширного региона имеются свои особенности, характеризующие имеющиеся там уровни заболеваемости ВГС.

В качестве примера можно привести следующие данные.

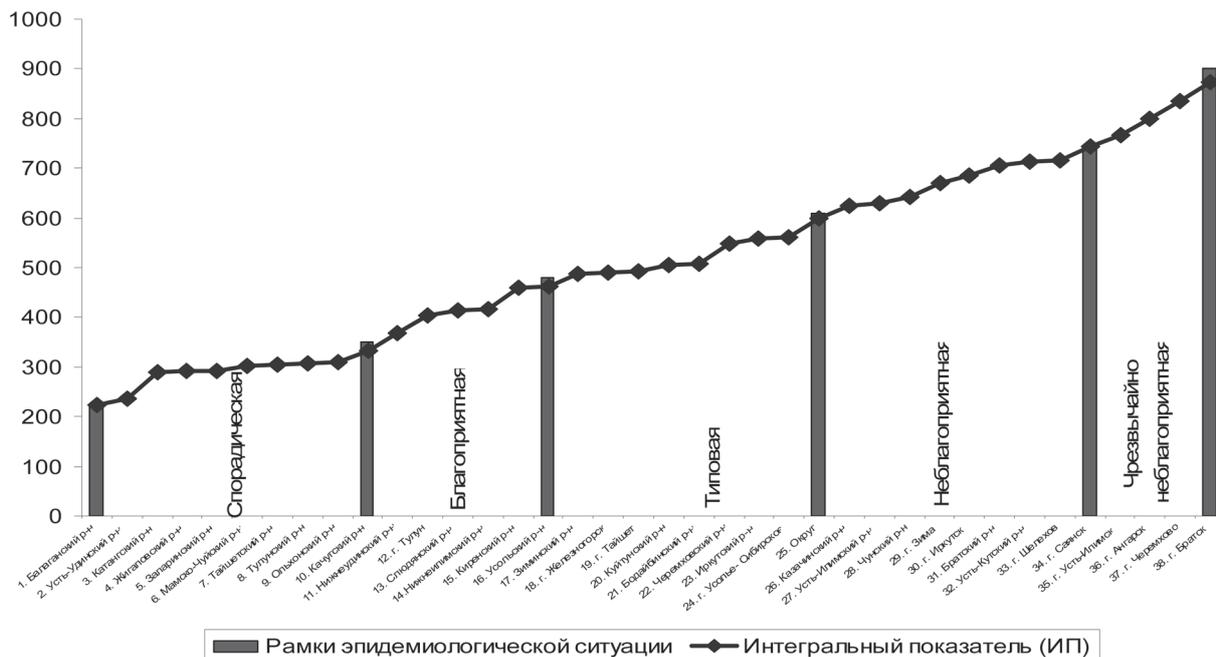


Рис. 1. Эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту С на отдельных территориях Иркутской области с учетом интегральных показателей (ИП).

**Заболеваемость ОВГС.** Регистрируемый уровень заболеваемости ВГС в целом по области, в среднем за последние одиннадцать лет (2001-2011 гг.) составил  $8,1 \pm 1,8^{0/0000}$ , в то же время на отдельных территориях показатели её уровня варьировали в довольно широких пределах. В некоторых районах (Балаганский и Усть-Удинский) за одиннадцать лет заболеваемость ОВГС не регистрировалась вообще или только в отдельные годы периода наблюдения (Тулунский, Качугский, Заларинский, Ольхонский, Катангский, Жигаловский районы). В то же время, отдельные административные территории характеризовались чрезвычайно высокими уровнями заболеваемости. Так, в Усть-Илимском районе, городах Шелехове, Братске, Черемхово, Усолье-Сибирское, Усть-Илимске постоянно значимо превышала среднеобластные показатели.

**Заболеваемость ХВГС.** Показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С также варьировали в самых широких пределах от полного отсутствия (Балаганский район) до превышения среднеобластных данных в несколько раз, так, например, по г. Саянску среднегодовалый показатель (2001-2011 гг.) составил  $60,4 \pm 7,3^{0/0000}$ , против среднеобластного  $25,1 \pm 1,0^{0/0000}$ , в отдельные годы этот размах был ещё более существенным.

**«Носительство».** Среднегодовалый этот показатель составил  $56 \pm 3,6^{0/0000}$ . При этом 16 районах области за все годы наблюдения (2003-2008) не было зарегистрировано ни одного случая «носительства» ВГС. Одновременно с этим в Чунском и Бодайбинском районах, а также г. Братске были чрезвычайно высокие показатели, превышающие областные в несколько раз ( $205,9 \pm 11,5^{0/0000}$ ,  $268,4 \pm 26,9^{0/0000}$ ,  $353,9 \pm 27,1^{0/0000}$  по территориям соответственно).

В связи с вышеизложенным, возникает настоятельная необходимость комплексной оценки заболеваемости по различным показателям, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по вирусному гепатиту С.

Для этого нами использованы интегральные эпидемиологические показатели. В нашем случае было взято в анализ три показателя, в т.ч. заболеваемость ОВГС, ХВГС и «носительство» за одиннадцать лет, девять и шесть лет соответственно по каждой из административных территорий, входящих в состав Иркутской области. Всего административных территорий, взятых нами для расчета интегральных показателей, было 38, при этом районы, входящие в Усть-Ордынский Бурятский национальный округ, учитывались по округу в целом. Таким образом, наилучшая сумма мест (Sy) была равна 25 и наихудшая (Sx) – 975. Данные по суммарному ранжированию и расчета коэффициента наглядности представлены на рис. 1.

Критерии для оценки эпидемиологической ситуации заболеваемости вирусным гепатитом С по интегральному показателю в отдельных районах Иркутской области

Эпидемиологическая ситуация	Критерии для оценки эпидемиологической ситуации
Спорадическая	Сумма ранговые мест от 0 до 349. Заболеваемость ВГС «носительство» регистрируется на спорадическом уровне, либо вообще отсутствуют.
Благоприятная	Сумма ранговых мест от 350 до 479. Заболеваемость ВГС, «носительство» регистрируется на статистически значимо более низком уровне по сравнению со среднепоголетними показателями по Иркутской области ( $M < 2m$ ).
Типовая	Сумма ранговых мест от 480 до 609. Заболеваемость ОВГС, ХВГС «носительство» регистрируются в пределах среднепоголетних показателей по Иркутской области ( $M \pm 2m$ ).
Неблагоприятная	Сумма ранговых мест от 610 до 739. Заболеваемость ОВГС, ХВГС «носительство» регистрируются в пределах выше среднепоголетних показателей по Иркутской области ( $M > 2m$ ).
Чрезвычайно неблагоприятная	Сумма ранговых мест более 740. Заболеваемость ОВГС, ХВГС, «носительство» регистрируются выше среднепоголетних показателей по Иркутской области в 1,5 и более раз.

Предполагалось все районы области подразделить на вышеуказанные категории в зависимости от суммы полученных баллов с учётом минимальной (25) и максимально (975) возможной суммой баллов, в этом случае «коридор» для каждой категории эпидемиологической ситуации должен составлять 190 суммарных баллов. Однако минимальной суммы рангов (25) ни для одного района получено не было. Это было

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савилов Е.Д., Астафьев В.А. Применение непараметрических критериев статистики в эпидемиологических исследованиях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – М., 1987. – №11. – С.36-38.
2. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. – 2-е издание, перераб. – М.: МЕД

связанно с тем, что для отдельных показателей, характеризующих эпидемиологию различных форм ВГС, минимальный ранг устанавливался для ряда целого ряда территории, например, носительство ВГС не регистрировалось в 16 районах области, что определило присвоение всем территориям одинаковый балл, а именно средний, который будет равняться 8,5. В результате этого Балаганский район, в котором за все годы наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая ОВГС, ХВГС «носительства», получил суммарную сумму баллов 224, именно это показатель был взят за точку отсчета для дальнейшей ранжировки территорий (табл. 1).

Анализ материалов по оценке эпидемиологической ситуации с использованием интегральных показателей позволил выявить территории, наиболее неблагоприятные по вирусному гепатиту С. Из 38 территорий Иркутской области в 12 эпидемиологическая ситуация характеризуется как неблагоприятная или чрезвычайно неблагоприятная. Следует также отметить, что в этих административных образованиях проживает более половины населения области или 63,5%, в т.ч. на территориях чрезвычайного эпидемического неблагоприятия – 27,8%. При этом зонами эпидемиологического неблагоприятия являются все крупные города области, в т.ч. Иркутск, Братск, Ангарск, Усолье-Сибирское и др.

пресс-информ, 2004. – 112 с.

3. Сазыкин В.Л. Метод интегральной оценки объектов по сумме мест // Материалы областного совещания по итогам противотуберкулезной работы за 1993 год. – Оренбург, 1994. – С.14-16.
4. Сазыкин В.Л., Сон И.М. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2006. – №10. – С.65-69.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса,3; тел. (3952)333425, e-mail: chemezova\_nataly@mail.ru, Астафьев Виктор Александрович – профессор, ведущий научный сотрудник, д.м.н.; Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, главный научный сотрудник, д.м.н., профессор; Чемезова Наталья Николаевна – научный сотрудник, к.м.н.; Степаненко Лилия Александровна – научный сотрудник, к.м.н.

© КАЛИНИНА О.Л., ЛАХМАН О.Л., ЗОБНИН Ю.В. – 2012  
УДК 613.6:669.71:614.71

#### ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОЧИХ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИЙ СОВРЕМЕННОГО АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА

Оксана Леонидовна Калинина<sup>1</sup>, Олег Леонидович Лахман<sup>2,3</sup>, Юрий Васильевич Зобнин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доцент С.К. Седов; <sup>2</sup>НИИ медицины труда и экологии человека, директор – д.м.н., проф. В.С. Рукавишников;

<sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

**Резюме.** Проведен анализ данных Роспотребнадзора и лаборатории производственного контроля Иркутского алюминиевого завода, в результате показано, что ведущими вредными факторами рабочих мест основных профессий электролизного цеха в современных условиях являются присутствие в воздухе соединений фтора, смолистых веществ, превышающих ПДК, неблагоприятный микроклимат, шум, вибрация, низкий уровень освещенности, тяжелый физический труд. Условия труда работников, занятых в производстве алюминия электролитическим способом, соответствуют классу 3.3-3.4. В воздухе корпусов с электролизерами мощностью 300 кА отмечены меньшие концентрации химических соединений.

**Ключевые слова:** производство алюминия, воздух рабочей зоны, соединения фтора, электролизники.

#### EVALUATION OF THE WORKING CONDITIONS OF THE MAIN OCCUPATIONS OF THE MODERN ALUMINIC PRODUCTION

O.L. Kalinina<sup>1</sup>, O.L. Lakhman<sup>2,3</sup>, Yu.V. Zobnin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia)

**Summary.** The analysis of data of Rospotrebnadzor and laboratory of production control respectively of the Irkutsk aluminum production has been conducted. The result has shown that the major hazards of jobs of the main occupations of the aluminum production in the present conditions are the presence of fluorine in the air, resinous substances exceeding MPC, unfavorable microclimate, noise, vibration, low level of illuminance, heavy manual labor. Working conditions for workers, engaged in aluminum production through electrolysis, correspond to class 3.3-3.4. In the air of buildings for electrolysis workers with a capacity of 300 kA the lower concentrations of chemical compounds were noted.

**Key words:** aluminum, the air of working zone, fluorine compounds, electrolysis workers.

Алюминий – металл третьего тысячелетия, по выплавке которого Россия занимает второе место в мире. Алюминиевая промышленность, где работает более одного миллиона человек, является одной из ключевых в экономике страны [1,9]. Развитие современной технологии электролиза алюминия идет по пути одновременного обеспечения экономической эффективности и экологической безопасности производства, что достигается повышением мощности электролизной ванны, внедрением технологии предварительно обожженных анодов, механизацией и автоматизацией техпроцесса, совершенствованием систем вентиляции и конструкции укрытий электролизных ванн [6]. Однако, большие материальные затраты далеко не на всех предприятиях привели к ожидаемому оздоровительному эффекту. Как и ранее, алюминиевая промышленность характеризуется высоким уровнем травматизма и профессиональной заболеваемости. По результатам аттестации на некоторых заводах количество рабочих мест с оптимальными и допустимыми условиями труда колеблется от 3,6 до 36,3%. Остальные (в среднем – более 80%) отнесены к вредным условиям труда (класс 3). При этом число рабочих мест с условиями, в 10 раз и более превышающими ПДК и ПДУ факторов рабочей среды, достигает 30%. Профессиональная заболеваемость составляет 43,8 случая на 10000 работников (2007 г.), что почти в три раза выше уровня заболеваемости в черной металлургии [2]. Литературные данные неоднозначны. Так, например, реконструкция заводов в Свердловской области способствовала снижению концентрации фторсодержащих веществ, а, следовательно, и нагрузки на организм работающих в 1,5-2 раза. Анализ наблюдений за рабочими, проведенный специалистами в области за последние 10-15 лет, свидетельствует об изменении клинической картины профессионального флюороза, удлинении сроков развития данного заболевания [3,4,5].

В условиях Восточной Сибири пятьдесят лет успешно функционирует Иркутский алюминиевый завод, который постепенно наращивает мощь и одновременно повышает качество продукции. Объем выпуска металла на заводе в 2010 году составил 394 тыс. тонн, что является одним из лучших показателей в отрасли. Основная продукция – катанка, чушки, сплавы. На предприятии трудятся 2867, а в цехе электролиза – 1359 человек.

Обширные исследования по изучению условий труда и их влиянию на здоровье рабочих электролизного цеха завода, проведенные сотрудниками Иркутского медицинского института в 1970-1980-е гг. прошлого столетия, позволили определить факторы профессионального риска в производстве иркутского алюминия. На основании полученных результатов на ИркАЗе был разработан, рекомендован и внедрен комплекс гигиенических и организационных мероприятий, направленных на снижение уровней вредных производственных факторов, а, следовательно, и профессионального риска.

Целью нашей работы явилась оценка условий труда работающих в электролизном цехе Иркутского алюминиевого завода на современном этапе развития технологии производства алюминия.

### Материалы и методы

Для достижения цели в 2008-2011 гг. в условиях клиники АФ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН при экспертизе связи заболевания с профессией проводился анализ санитарно-гигиенических характеристик, отраженных в медицинских картах стационарного больного, рабочих основных профессий электролизного цеха завода (электролизники, анодчики, крановщики, литейщики). Всего проанализировано 150 характери-

стик. Для ретроспективного изучения состояния воздушной среды использовались данные протоколов лабораторно-инструментальных замеров санитарно-промышленной лаборатории ОАО «СУАЛ» филиал «ИркАЗ-СУАЛ», проведенных в соответствии с программой производственного контроля и карт аттестации рабочих мест, а также протоколов лабораторно-инструментальных исследований территориального ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» в г.Шелехов, в Шелеховском и Слюдянском районах. Период ретроспективного изучения составил 30 лет (1975-2004 гг.), и был разделен на три 10-летия для анализа динамики загрязнения воздуха рабочей зоны цеха. Условия труда оценивались по показателям вредности и опасности, тяжести и напряженности в соответствии с Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса [7].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica v. 6».

### Результаты и обсуждение

В настоящее время на Иркутском алюминиевом заводе продолжает действовать технология Содерберга с самообжигающимися анодами верхнего токоподвода на силу тока 135-160 кА. В 2005 году была начата реализация проекта по строительству пятой серии электролиза. Первые два корпуса новой серии были введены в строй в феврале 2008 года, а в 2010 году полностью запущена пятая серия, что позволило отключить вторую серию электролиза, наименее соответствующую современным технологическим требованиям. В двух корпусах, расположенных на новой производственной площадке, установлено 200 электролизеров на силу тока 300 кА. В основу положена современная технология обожженных анодов, отличающаяся высокими технологическими и экологическими стандартами. Система сухой газоочистки позволяет на 99,5% улавливать фтористые соединения и электролизную пыль. Использование обожженных анодов позволило увеличить единичную мощность ванн и сильно сократить выделение вредных канцерогенных веществ, которые образуются при коксовании пека самообжигающихся электродов.

Электролизный цех представлен 8 корпусами, которые сооружены в виде двухэтажных зданий, где первый уровень служит специальным аэрационным этажом. Электролизёры, которые установлены на втором этаже двумя параллельными рядами, соединены последовательно и подключены к преобразовательной подстанции. Конструктивными элементами электролизной ванны являются анодное и катодное устройства. В электролизёрах непрерывно, при температуре близкой к 960°С ведётся электролиз глинозёма ( $Al_2O_3$ ), растворённого в расплавленном электролите, основным компонентом которого является криолит ( $Na_3AlF_6$ ). Электролитическое получение и переработка алюминия осуществляется рабочими следующих профессий: электролизниками, анодчиками, машинистами мостовых кранов, литейщиками. Помимо рабочих указанных профессий, в цехе заняты электрики, слесари, монтажники, аппаратчики и другие. Они так же подвергаются воздействию вредных факторов.

Условия труда в электролизном цехе завода характеризуются комплексом неблагоприятных производственных факторов, которые связаны с особенностями технологии электролитического получения алюминия. Электролизёры являются источниками выделения в воздушную среду аэрозолей сложного химического состава, а именно фтористых соединений, диалюминия триоксида, смолистых веществ

(источником является анодная масса), оксида углерода (выделяется вследствие разряда кислородосодержащих ионов на аноде). Источником выделения фтористых соединений являются соли фтористоводородной кислоты разной степени растворимости: растворимые  $\text{NaF}$ , нерастворимые  $\text{AlF}_3$ ,  $\text{CaF}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{AlF}_6$ . Фтористый водород ( $\text{HF}$ ) образуется в результате пирролизиса фторидов при наличии влаги. Наибольшие концентрации фтористых соединений регистрируются при гашении анодных эффектов, снятии пены, очистки подины от осадков, засыпке глинозёма в электролизёр. К неблагоприятным факторам данного производства так же относится микроклимат (в холодный период года его можно характеризовать как охлаждающий, а в теплый – как перегревающий). Кроме того, имеются интенсивное инфракрасное излучение, постоянные магнитные поля и тяжёлый физический труд (т.к. операции по обработке электролизёров недостаточно механизированы).

Среднесменные концентрации химических соединений на рабочих местах основных профессий электролизного цеха

Профессия	Уровни среднесменных концентраций, мг/м <sup>3</sup>				
	Гидрофторид (ПДКсс 0,1 мг/м <sup>3</sup> )	Фторсоли (ПДКсс 0,2 мг/м <sup>3</sup> )	Диалюминий триоксид (ПДКсс 6 мг/м <sup>3</sup> )	Смоли (ПДКсс 0,2 мг/м <sup>3</sup> )	Итоговый класс условий труда
Электролизник расплавленных солей	0,18±0,01	0,54±0,05	3,42±0,2	0,23±0,03	3.2
Анодчик	0,24±0,05	0,39±0,04	4,34±0,3	0,23±0,03	3.2
Крановщик	0,36±0,04	0,12±0,01	7,36±0,5	0,35±0,04	3.2
Литейщик	0,09±0,01	0,43±0,05	1,37±0,1	нет данных	3.1

Характеристика содержания химических соединений в воздухе рабочей зоны на основных рабочих местах в цехе представлена в таблице 1. Материалы исследований заводской лаборатории производственного контроля и Роспотребнадзора свидетельствуют о том, что средние среднесменные концентрации гидрофторида превышали ПДК (0,1 мг/м<sup>3</sup>): в 3,6 раза – на рабочих местах крановщиков (0,36±0,04 мг/м<sup>3</sup>), в 2,4 – на рабочих местах анодчиков (0,24±0,05 мг/м<sup>3</sup>), в 1,8 раза – на рабочих местах электролизников (0,18±0,01 мг/м<sup>3</sup>). Наименьшее содержание газообразного фтористого водорода наблюдалось в литейно-прокатном отделении, где основным источником фтористых соединений является расплавленный металл. Здесь концентрации гидрофторида не превышали ПДК (0,09±0,01 мг/м<sup>3</sup>).

Анализируя данные по содержанию нерастворимых солей фтористо-водородной кислоты в воздухе производственных помещений, можно отметить, что наибольшая средняя среднесменная концентрация отмечалась на рабочем месте электролизников, составляя 0,54±0,05 мг/м<sup>3</sup>, что больше ПДК (0,2 мг/м<sup>3</sup>) в 2,7 раза, литейщиков (0,43±0,05 мг/м<sup>3</sup>), превышая ПДК в 2,15 раза, анодчиков (0,39±0,04 мг/м<sup>3</sup>) – больше ПДК в 1,95 раза. На рабочем месте крановщика превышений содержания нерастворимых солей фтористо-водородной кислоты не зарегистрировано.

Концентрации промышленной пыли электролизных корпусов в своём составе содержащей: алюминия – 39,3±0,6%, фтористых соединений – 16,7±1,1%, углерода – 23,4±1,4%, являющейся аэрозолью дезинтеграции, характеризующейся мелкодисперсным составом (71,8% частиц размером до 3 мкм), хорошо проникающей в альвеолы лёгких и обладающей фиброгенной активностью, составляли: в кабине электромостовых кранов 7,36±0,5 мг/м<sup>3</sup>, что в 1,2 раза превышает ПДК (6 мг/м<sup>3</sup>); на рабочих местах анодчика и электролизника соответственно 4,34±0,3 мг/м<sup>3</sup> и 3,42±0,2 мг/м<sup>3</sup>, что не превышает ПДК; в литейно-прокатном отделении среднесменные концентрации пыли – 1,37±0,1 мг/м<sup>3</sup>, что ниже уровня соответствующей ПДК более чем в 4,4 раза. Источником повышенного пылеобразования в производственных помещениях являются маломеханизированные операции по засыпке глинозёма, по гашению анодного эффекта, очистке площадки анода сжатым воздухом, продувке систем газоочистки, уборке производственных помещений.

Концентрации в воздухе производственных помещений содержащих в своем составе ароматические углеводороды смолистых веществ, источником выделения которых служит анодная масса, состоящая на 30% из каменноугольного пека, подвергающегося высокотемпературному разложению, со-

ставляли: в кабинах электромостовых кранов 0,35±0,04 мг/м<sup>3</sup>, что выше ПДК (0,2 мг/м<sup>3</sup>) в 1,75 раза. Это связано с тем, что значительную часть рабочей смены крановщики работают над верхней площадкой анода. Среднесменные концентрации смолистых веществ на рабочих местах электролизников и анодчиков достигали 0,23±0,03 мг/м<sup>3</sup>, превышая ПДК в 1,15 раза. В литейном отделении смолы не обнаружены. Увеличение их содержания в воздухе наблюдалось при перестановке штырей, гашении анодных эффектов.

При оценке условий труда рабочих основных профессий на основе Р 2.2.2006-05 по показателю среднесменных концентраций фтористых соединений, диалюминия триоксида и смолистых веществ, с учётом эффекта суммации, установлено, что условия труда на рабочих местах электролизника, анодчика и крановщика соответствовали классу 3.2, литейщика – классу 3.1.

При анализе данных о содержании окиси углерода в воздухе рабочей зоны на основных рабочих местах превышения ПДК (20 мг/м<sup>3</sup>) не выявлено. Концентрации окиси углерода были меньше соответствующей ПДК в кабине электромостовых кранов и на рабочих местах электролизников в 1,6 раза, анодчика – в 2 раза, литейщика – в 4 раза. По данному показателю условия труда основных профессий соответствовали классу 2 (допустимому).

Сравнение рабочих мест электролизников на участках с применением самообжигающихся анодов («Электролиз-150») и предварительно обожженных анодов («Электролиз-300») по показателям среднесменных концентраций фтористых соединений, диалюминия триоксида, возгонов каменноугольных смол показало, что электролизёры с предварительно обожженными анодами являются источниками выделения в воздушную среду гидрофторида в концентрации 0,27±0,06 мг/м<sup>3</sup>, превышающей в 1,5 раза концентрации, создаваемые электролизерами с предварительно обожженными электродами (0,18±0,01 мг/м<sup>3</sup>). По другим химическим соединениям отмечено снижение концентраций: натрия фторида – в 2,8 раза, пыли – в 2,1 раза, смол – в 3,5 раза. Среднесменные концентрации гидрофторида на участке внедрения предварительно обожженных анодов превышали ПДК (0,1 мг/м<sup>3</sup>) в 2,7 раза, составляя 0,27±0,06 мг/м<sup>3</sup>. Концентрации фторсолей составляли 0,19±0,01 мг/м<sup>3</sup>, находясь на уровне ПДК (0,2 мг/м<sup>3</sup>). Содержание пыли составляло 1,62±0,2 мг/м<sup>3</sup>, что ниже ПДК (6 мг/м<sup>3</sup>) в 3,7 раза. Среднесменные концентрации смол достигали 0,065±0,1 мг/м<sup>3</sup>, что меньше соответствующей ПДК (0,2 мг/м<sup>3</sup>) в 3 раза (рис. 1).



Рис. 1. Среднесменные концентрации химических соединений на рабочих местах электролизников участков «Электролиз 300» и «Электролиз 150» (мг/м<sup>3</sup>).

Ретроспективный анализ данных о состоянии воздушной среды электролизного цеха Иркутского алюминиевого завода за 1975-2004 гг. свидетельствует о том, что использование электролизёров с самообжигающимися анодами явилось источником выделения в воздушную среду газообразного фтора, фторсолей, пыли, разовые концентрации которых в

воздухе рабочей зоны цеха по средним показателям были ниже гигиенических нормативов за весь период наблюдения (табл. 2). За последние годы наметилась тенденция к снижению уровней газообразного фтора. Так, средние годовые концентрации газа снизились в 1,2 раза, максимальные – в 1,9 раза. За 1985-1994 гг. средние концентрации фторсолей уменьшились в 1,5 раза, однако в дальнейшем концентрации их увеличиваются, как и максимальные – в 1,4 раза. Отмечается рост среднегодовых концентраций пыли в 1,12 раза, хотя, максимальные уменьшились в 1,3 раза. Такую динамику концентраций вредных веществ в воздухе можно объяснить качеством использованного сырья при электролизе алюминия.

Динамика разовых концентраций фтористых соединений и алюминия в воздухе рабочей зоны электролизного цеха за десятилетние периоды в 1975-2004 гг. (мг/м<sup>3</sup>)

Интервал времени, гг.	Газообразный фтор ПДК – 0,5 мг/м <sup>3</sup>		Фторсоли ПДК – 1,0 мг/м <sup>3</sup>		Диалюминий триоксид ПДК – 6,0 мг/м <sup>3</sup>	
	1	2	1	2	1	2
1975-1984	0,15-0,35	0,91-1,96	0,34-0,7	1,33-2,66	3,29-4,96	11,63-34,13
1985-1994	0,2-0,3	0,46-1,24	0,36-0,48	0,73-2,83	3,67-4,5	6,59-30,93
1995-2004	0,16-0,29	0,47-1,01	0,39-0,64	0,69-3,93	2,8-5,54	6,25-25,77

Примечание: в графе 1 приведены среднегодовые концентрации веществ, в графе 2 – максимально разовые.

Максимальные концентрации гидрофторида колебались от 0,46 мг/м<sup>3</sup> до 1,96 мг/м<sup>3</sup>, за весь период наблюдения, превышая ПДК (0,5 мг/м<sup>3</sup>), достигнув в 1979 году 3,92 ПДК в 4,6% проб. Концентрации натрия фторида колебались от 0,92 мг/м<sup>3</sup> до 3,93 мг/м<sup>3</sup>, не достигая ПДК (1,0 мг/м<sup>3</sup>) в 1994-1996 гг., превышая ПДК в 1,05-1,5 раза в остальные годы, и достигнув максимума в 3,9 ПДК в 1999 году в 15% проб. Концентрации пыли колебались от 6,26 мг/м<sup>3</sup> до 30,93 мг/м<sup>3</sup>, что выше ПДК (6,0 мг/м<sup>3</sup>) в 1,04 – 5,2 раза в 2,7% – 16,1% проб.

По данным санитарно-гигиенических характеристик объектов в тёплый период года температура окружающей среды в цехе достигала 26,1°C (ПДУ 18-21,8°C), а в холодный не превышала 16,8°C. В отдельные дни максимальная температура на рабочих местах электролизника достигала +52°C, анодчика – +45°C, крановщика – +37°C, литейщика – +30°C, в холодный период года минимальная температура отмечалась на рабочем месте электролизника и достигала -12°C. Анализ характеристик рабочих мест показал, что скорость движения воздуха достигала 0,32±0,1 м/с, а влажность – 44,7±6,1%, что соответствует ПДУ (0,2-0,5 м/сек для скорости движения воздуха и 75% для влажности воздуха соответственно). Рабочие подвергаются воздействию конвективного тепла, поступающего в рабочую зону от нагретых поверхностей электролизёра, а при выполнении ряда технологических операций – воздействию теплового облучения. Например, при проведении операции по перетяжке анодной рамы, анодчики подвергаются воздействию радиационного тепла от нагретых поверхностей электролизёра, рабочие электролизники – воздействию теплового облучения [7]. Уровни теплового облучения в цехе электролиза составляли: на рабочем месте электролизника – 776±1,3 Вт/м<sup>2</sup>, анодчика – 271±0,3 Вт/м<sup>2</sup>, литейщика – 423±0,6 Вт/м<sup>2</sup> (ПДУ 140 Вт/м<sup>2</sup>). В целом, условия труда на рабочем месте электролизника по параметру микроклимата соответствуют классу 3.4, а на рабочих местах анодчика, литейщика, крановщика – классу 3.2-3.3. Это позволяет утверждать, что микроклиматические условия являются одними из ведущих неблагоприятных факторов процесса электролиза алюминия. При этом в холодный период года микроклимат можно характеризовать как охлаждающий, а в тёплый – как перегревающий. Кроме того, в течение смены рабочие совершают многократные переходы от условий перегревания к переохлаждению. Неблагоприятный микроклимат в цехе, вероятно, обусловлен несовершенством технологического процесса и конструктивными особенностями зданий.

При анализе параметров шума выявлено, что эквивалентный уровень звука на рабочих местах в цехе равен 83±0,38 дБА, что превышает существующий норматив (80дБА). Уровень локальной вибрации на рабочем месте электролизника достигал 115±0,3 дБ, что превышает нормативный уровень (112 дБ). Уровень общей вибрации составлял 104±0,1

дБ, что выше нормативного (101 дБ). Воздействие шума и вибрации продолжается больше 50% рабочего времени во время механической обработки электролизёров, что соответствует условиям труда класса 3.2. В производственных помещениях электролизного цеха технологическое оборудование и технологические операции по обслуживанию процесса электролиза алюминия являются источником шума, локальной и общей вибрации. Например, таковыми технологическими процессами являются операции по пробивке корки электролита и засыпке глинозёма с использованием машин, движение электромостовых кранов, тракторов, пылеборочных машин и др.

Естественное освещение в производственных помещениях электролизного цеха осуществляется за счёт верхнего и бокового двухстороннего освещения. В качестве источников искусственного освещения используются лампы, расположенные на потолке в 3 ряда. Полученные уровни освещённости на рабочих местах электролизников, анодчиков, литейщиков приведены в таблице 3. Показатели освещённости не достигают нормируемого уровня (класс 3.1). Возможными причинами этого являются значительное число неисправных ламп, а также редкая очистка светильников.

Электролизные ванны являются источником постоянных электромагнитных полей. Для работы ванн требуются большие мощности электрического тока. Электролизники, анодчики постоянно под-

Таблица 3  
Уровни освещённости в производственных помещениях получения и переработки алюминия

Профессия	Искусственное освещение, освещённость (лк)	
	Нормируемая	Фактическая
Электролизник	200	53±3,8
Анодчик	200	38±1,5
Литейщик	200	76±4,2

вергаются воздействию электромагнитных полей, а крановщики и литейщики периодически. По нашим данным уровни напряженности постоянного магнитного поля на основных рабочих местах не превышали допустимые (0,01 Т), что соответствует условиям труда класса 2.

В настоящий период, несмотря на постоянно расширяющееся использование средств механизации и автоматизации, наиболее сложные и вредные производственные операции, связанные с обслуживанием электролизёров (устранение анодных эффектов, чистка подошвы анода и др.), продолжают выполняться электролизниками вручную при вынужденном положении тела (стоя, нагнувшись вперёд). Вес используемого ручного инструмента (крюки, лопата, скребок), а также поднимаемых и перемещаемых во время технологических операций створок укрытия, составляет от 6 до 29 кг. В процессе работы вес увеличивается из-за налипшего металла, а также по причине притяжения инструмента под воздействием постоянного магнитного поля к полу, токоподводящей системе, металлическому корпусу ванны. Анодчики используют гаечный ключ с удлинённым рычагом весом 5 кг, находятся в вынужденном положении, совершают длительные переходы в течение смены, при перестановке штырей многократно поднимаются на верхнюю площадку анода [8]. Из наших наблюдений следует, что труд электролизника, анодчика по показателю тяжести относится к классу 3.3 и по показателю напряжённости трудового процесса – к классу 2. Труд крановщика, литейщика по показателю тяжести соответствует классу 3.2, а по напряжённости – классу 2.

Интегральная оценка условий труда показала, что на рабочих местах электролизника и анодчика условия труда соответствуют классу 3.4, крановщика и литейщика – классу 3.3.

Таким образом, ведущими вредными профессиональными факторами рабочих мест основных профессий электролизного цеха Иркутского алюминиевого завода в современных условиях являются присутствие в воздухе соединений фтора, смолистых веществ, в концентрациях, превышающих ПДК, а также неблагоприятный микроклимат, шум, вибра-

ция, низкий уровень освещенности и тяжелый физический труд.

Выявление меньших концентраций соединений фтора и смолистых веществ в воздухе рабочей зоны новых корпусов завода с электролизерами мощностью 300 кА, по сравнению

аналогичными показателями корпусов с электролизерами мощностью 150 кА, свидетельствует о возможности улучшения условий труда и снижения профессионального риска путем усовершенствования технологии производства алюминия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галевский Г.В., Кулагин Н.М., Минцис М.Я. Экология и утилизация отходов в производстве алюминия. — Новосибирск, 1997. — 159 с.

2. Данилов И.П. и др. Профессиональная заболеваемость работников алюминиевой промышленности – возможные пути решения проблемы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №4. – С.17-20.

3. Жовтяк Е.П. и др. Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями: пособие для врачей. – Екатеринбург, 2003. – 16 с.

4. Одинокая В.А. Клиника и течение профессионального флюороза развившегося в условиях сниженных концентраций соединений фтора: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – с.

5. Орницан Э.Ю., Чащин М.В., Зибарев Е.В. Особенности течения профессионального флюороза // Мед. труда и пром. экология. – 2004. – №12. – С.27-29.

6. Рослый О.Ф., Федорук А.А., Слышкина Т.В. Вопросы профессионального риска здоровью в современном электролизе алюминия // Мат. научно-практической конференции. – Новосибирск, 2010. – Т. 2. – С.105-109.

7. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р.2.2.2006-05 // Бюлл. нормат. и методич. док. Госсанэпиднадзора. – М., 2005. – Вып. 3 (21). – С.3-144.

8. Цепилов Н.А., Федорук А.А. Гигиеническая оценка условий труда на опытном участке, оснащенном электролизерами проектной мощностью 300 кА // Сб. науч. тр. молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Охрана здоровья населения промышленных регионов: стратегия развития, инновационные подходы и перспективы». – Екатеринбург, 2009. – С.339-348.

9. Чащин М.В., Кузьмин А.В. Эпидемиология бронхиальной астмы у рабочих алюминиевого производства // Мед. труда и пром. экология. – 2001. – №11. – С.10-11.

**Информация об авторах:** 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, тел. 8(3952) 708839, e-mail: ok303@mail.ru; Калинина Оксана Леонидовна – ассистент, Лахман Олег Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, главный врач; Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент

© МЕЩАКОВА Н.М., ШАЯХМЕТОВ С.Ф., ДЬЯКОВИЧ М.П., СОРОКИНА Е.В. – 2012  
УДК 613.632: 616 – 036.12

### ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ СОВРЕМЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА В ДИНАМИКЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Нина Михайловна Мещакова<sup>1</sup>, Салим Файзыевич Шаяхметов<sup>1,2</sup>,  
Марина Пинхасовна Дьякович<sup>1</sup>, Екатерина Викторовна Сорокина<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Ангарский филиал Восточно-Сибирского научного центра экологии человека СО РАМН – НИ медицины труда и экологии человека, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра профпатологии и гигиены, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман)

**Резюме.** У работников современного производства поливинилхлорида (ПВХ) в динамике количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов наблюдалось статистически значимое увеличение случаев среднего и высокого рисков функциональных нарушений сердечно-сосудистой и нервной систем, пограничных психических расстройств. По результатам медицинских осмотров, проведенных в динамике, отмечено статистически значимое увеличение уровней заболеваемости относительно болезней системы кровообращения, нервной системы, а также психических расстройств. Выявлен статистически значимый рост рисков нарушения здоровья у слесарей изучаемого производства, ассоциированных экспозиционной токсической нагрузкой.

**Ключевые слова:** работники производства поливинилхлорида, количественная оценка рисков, заболеваемость по результатам медосмотров, экспозиционная токсическая нагрузка.

### HEALTH DISORDER FEATURES IN WORKERS OF MODERN POLYVINYL CHLORIDE PRODUCTIONS IN DYNAMICS OF MEDICAL EXAMINATIONS

N.M. Meshchakova<sup>1</sup>, S.F. Shayakhmetov<sup>1,2</sup>, M.P. Dyakovich<sup>1</sup>, E.V. Sorokina<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Research Institute of Occupational Medicine and Ecology, East-Siberian Scientific Center of Human Ecology of SD of RAMS, Angarsk, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The significant increase in the cases of mean and high risks of the functional disorders of cardio-vascular system as well as neurological and boundary psychic disorders was observed to be in the workers of the modern polyvinyl chloride production in the study of dynamics of the quantitative risk assessment of the main common pathological syndromes. The significant increase in the morbidity rate of the circulation and nervous system as well as the psychic disorders has been revealed based on the medical examination findings which were performed in dynamics. The marked increase in the health disorder risks has been revealed in the fitters of the production studied associated with the exposure to toxic compounds.

**Key words:** workers of polyvinyl chloride production, quantitative risk assessment, morbidity rate based on the examination findings, exposure to toxic compounds.

В литературе имеются многочисленные сведения, касающиеся клинических особенностей возникновения и течения хронических профессиональных интоксикаций. Вместе с

тем, недостаточно изучены вопросы, касающиеся этиологической роли тех или иных химических загрязнителей в формировании заболеваемости у работающих современных

производств. Это, очевидно, обусловлено относительно низкими уровнями воздействия токсических веществ в настоящее время, нередко затрудняющими связать выявленные нарушения здоровья с влиянием химического фактора.

Ранее проведенными нами исследованиями [4] показано, что условия труда работающих в современном производстве ПВХ характеризуются комплексом неблагоприятных производственных факторов, среди которых основное гигиеническое значение имеют химические вещества нейротропного действия – винилхлорид (ВХ) и дихлорэтан (ДХЭ). Категория профессионального риска по химическому фактору в настоящее время в данном производстве является малой и средней. Это обусловлено тем, что за последние 5-10 лет наблюдалось заметное снижение концентраций вредных веществ в рабочей зоне (ВХ – от 0,6 до 2 ПДК, ДХЭ – от до 0,25-0,6 ПДК) [3].

Цель настоящего исследования – выявить особенности нарушений здоровья у работников современного производства поливинилхлорида (ПВХ) на основе количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов и результатов медицинских обследований.

### Материалы и методы

Объектом исследований являлись работники основных профессий производства ПВХ на ОАО «Саянскимпласт».

Изучение состояния здоровья работников указанных производств в динамике проводилось в связной выборке по результатам исследований в 2005 г. (1-й период исследований) и в 2009 г. (2-й период исследований).

Для диагностики предболезненных состояний у работников использована автоматизированная система количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов (РООС) [2]. К группе с минимальным риском были отнесены работники, при обследовании которых были установлены величины РООС по всем синдромам не более 0,75. В группу среднего риска – лица с РООС от 0,76 до 0,95. В группу высокого риска – работники с РООС не менее 0,95. РООС были оценены по первому и второму этапам исследований, соответственно, у 273 и 159 работников указанного производства.

Изучение заболеваемости работающих осуществлялось в динамике по результатам медицинских обследований, проведенных специалистами клиники Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН. По первому и второму периодам исследований обследовано, соответственно, 166 и 156 работников основных профессий указанного производства.

Гигиенические исследования, оценку тяжести напряженности труда работников проводили и оценивали в соответствии с Р 2.2.2006-05 [5]. Для ретроспективного изучения состояния воздушной среды в указанных производствах проводилась выкопировка данных о загрязненности воздуха рабочей зоны вредными веществами за 16-летний период (до 2011 г.) по данным органов санитарно-эпидемиологического надзора и ведомственных лабораторий предприятия. Оценка экспозиционной токсической нагрузки с учетом потребления воздуха за смену в зависимости от тяжести трудового процесса и индивидуального риска, ассоциированного с ней, выполнено на основе [1,6].

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica v.6 for Windows с применением расчёта средних значений, ошибки средних, оценки значимости различий по критерию Стьюдента; различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования, осуществлялась с их информированного согласия в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утверждёнными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), одобрена локальным этическим комитетом Ангарского филиала ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН.

### Результаты и обсуждение

Технологический процесс получения ВХ и ПВХ непре-

рвыный, высокоавтоматизированный осуществляется в замкнутой системе производственного оборудования, смонтированного по вертикальной и горизонтальной схемам. Получение винилхлорида как исходного сырья для производства ПВХ осуществляется методом температурного пиролиза 1,2 дихлорэтана (ДХЭ) и включает следующие стадии: окислительное и прямое хлорирование этилена, получение 1,2 дихлорэтана, обезвоживание ДХЭ и его ректификация. Пиролиз 1,2 дихлорэтана осуществляется в печах пиролиза при температуре 500°C, с образованием ВХ и последующей его ректификацией и осушкой. Технологический процесс получения суспензионного поливинилхлорида состоит из приготовления водной фазы и реакции полимеризации.

Ретроспективный анализ загрязнения воздуха рабочей зоны химическими веществами в цехах получения ВХ и ПВХ в динамике за 16 лет показал, что в цехе получения ВХ в 1996-1998 гг. средние уровни ВХ превышали гигиенический норматив в 2,0-2,3 раза, в последующие годы наблюдалось постепенное снижение его концентраций, тем не менее, до 2000 г. уровни его все еще превышали гигиенический норматив (в среднем в 1,2 раза). С 2001 по 2008 гг. концентрации ВХ в цехе регистрировались на уровне ниже гигиенического норматива, в последние 2 года наблюдений они были значительно ниже ПДК. Что касается ДХЭ, то незначительное превышение его норматива в цехе производства ВХ наблюдалось в 1998 г., в остальные периоды наблюдения концентрации его колебались в диапазоне 0,16-0,7 ПДК.

В цехе получения ПВХ за весь наблюдаемый период превышение гигиенического норматива ВХ (в среднем до 1,3 ПДК) отмечалось лишь в 1998-2000 гг. В последующие периоды наблюдения содержание ВХ в воздухе рабочей зоны, как правило, не превышало ПДК, средние его уровни колебались в пределах от 2,0 до 4,8 мг/м<sup>3</sup>. Однако, в 2010-2011 гг. наблюдалось превышение гигиенического норматива ВХ (до 1,5 ПДК), что, очевидно, обусловлено реконструкцией оборудования цеха в этот период.

Количественная оценка РООС по результатам анонимного опроса в динамике исследований показала, что доли работников со средним и высоким риском заболеваний в указанном производстве ко второму периоду исследований (2009 г.) возросли до 66% по сравнению с 40% в 2005 г. При этом в структуре рисков (рис. 1) наиболее распространёнными оказались риски функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (31,6%) по сравнению с первым периодом (21,1%), пограничных психических рас-

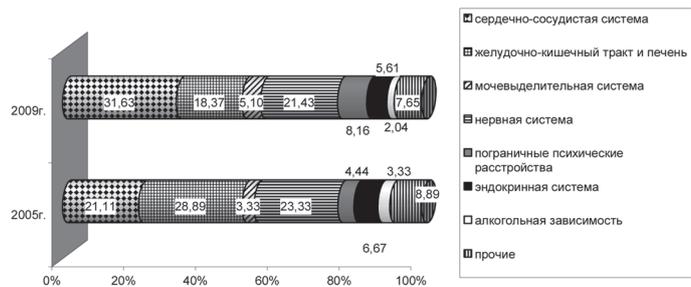


Рис. 1. Структура рисков основных общепатологических синдромов у работников ПВХ в динамике обследования.

стройств (8,16 и 4,44%, соответственно), мочевыделительной системы (5,10 и 3,33%, соответственно). В то же время снизилась доля рисков относительно функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени (18,37 и 28,9%, соответственно).

Установлено, что ко второму периоду исследований значительно возросла и распространённость случаев среднего и высокого рисков по основным общепатологическим синдромам (рис. 2). При этом статистически значимое увеличение показателей наблюдалось относительно функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ( $14,4 \pm 3,0$  и  $39,7 \pm 3,9$  на 100 обследованных, соответственно;  $p < 0,05$ ), пограничных психических и неврологических расстройств ( $3,1 \pm 1,5$  и  $10,3 \pm 2,4$ ;  $15,9 \pm 3,2$  и  $26,9 \pm 3,6$ , соответственно;  $p < 0,05$ ).

Выявлены особенности распространённости рисков у лиц основных профессий – аппаратчиков и слесарей в дина-

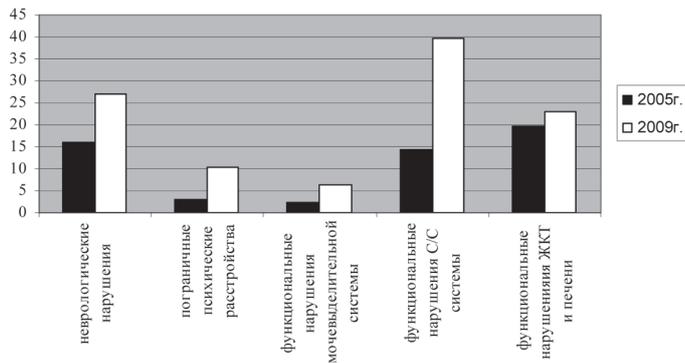


Рис. 2. Динамика показателей уровней РООС у работников ПВХ (на 100 обследованных).

мике исследований. Так, у аппаратчиков ко второму периоду исследований наблюдалось статистически значимое увеличение случаев риска неврологических нарушений и пограничных психических расстройств ( $11,67 \pm 4,1$  и  $26,98 \pm 5,6$ ;  $3,33 \pm 2,3$  и  $11,1 \pm 4,0$  на 100 обследованных, соответственно;  $p < 0,05$ ), нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ( $5,0 \pm 2,8$  и  $38,1 \pm 6,1$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). У слесарей подобная динамика изменений уровней риска отсутствовала, однако у них имело место увеличение случаев риска относительно болезней желудочно-кишечного тракта и печени ( $3,57 \pm 3,5$  и  $22,6 \pm 7,5$ , соответственно;  $p < 0,05$ ).

По результатам медицинских осмотров в структуре выявленной заболеваемости у работников указанного производства преобладали болезни системы кровообращения, нервной системы и психические расстройства, болезни желудочно-кишечного тракта. В динамике обследования наблюдалось увеличение доли выявленных заболеваний нервной системы и психических расстройств (7,5 и 14,0%, соответственно), болезней желудочно-кишечного тракта (6,0 и 10,8%), костно-мышечной системы (14,5 и 19,4%).

Установлено (рис. 3), что ко второму периоду обследования уровни заболеваемости у работников статистически значимо возросли по болезням системы кровообращения (6,2 и 42,2 на 100 обследованных, соответственно;  $p < 0,05$ ), нервной системы и психическим расстройствам (15,5 и 25,9 соответственно;  $p < 0,05$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление риском влияния окружающей среды на здоровье населения. – М.: Эдиториал УРСС, 1999. – 256 с.
2. Гичев Ю.П. Методологические и методические аспекты разработки информационных экспертных систем для цели прогнозирования состояния здоровья // Использование АСКОРС в практике диспансеризации и оздоровления трудящихся промышленных предприятий: Материалы третьего Всесоюзного совещания-семинара. – Черкассы, 1990. – С.5-18.
3. Мещакова Н.М., Тараненко Н.А., Сорокина Е.В. Гигиенический мониторинг условий труда в производстве винилхлорида и поливинилхлорида // Материалы XLVI

Расчёт средних экспозиционных токсических нагрузок в профессиональном аспекте показал незначительное их увеличение ко второму периоду обследования. В то же время, у слесарей данного производства в динамике исследований выявлено статистически значимое увеличение средних величин рисков, ассоциированных с экспозиционной токсической нагрузкой ( $0,92 \pm 0,02$  и  $0,99 \pm 0,01$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, резюмируя представленные материалы исследований, можно заключить, что в современном производстве ПВХ уровни загрязнения воздуха рабочей зоны вредными химическими веществами за последние 10 лет значительно снизились. Вместе с тем, комплексная оценка РООС и заболеваемости по результатам медицинских осмотров в динамике позволили выявить рост распространённости случаев среднего и высокого рисков по основным общепатологическим синдромам, при этом статистически значимое увеличение случаев рисков наблюдалось по неврологическим и пограничным психиче-

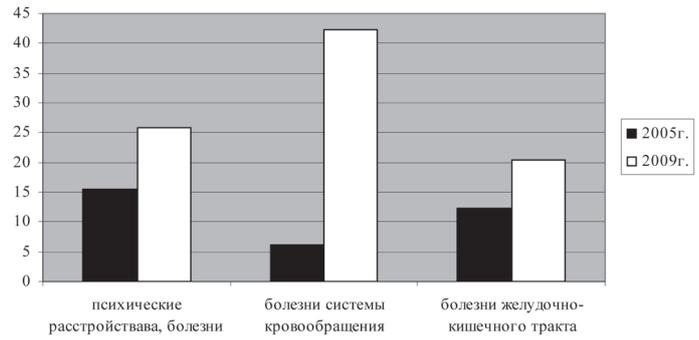


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости у работников ПВХ (случаи на 100 осмотренных).

ским расстройствам, а также функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы. В профессиональном аспекте у слесарей данного производства выявлен статистически значимый рост величин рисков, ассоциированных с экспозиционной токсической нагрузкой. По результатам медицинских осмотров в динамике обследования достоверное повышение уровней заболеваемости отмечается относительно болезней системы кровообращения, нервной системы и психических расстройств.

научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2011. – С.148-152.

4. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Тараненко Н.А., Есина В.К. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве винилхлорида и поливинилхлорида // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2008. – №5. – С.58-61.

5. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – Р 2.2.2006-05. – М., 2005. – 144 с.

6. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Р 2.1.10.1920-04. – М., 2004. – 143 с.

**Информация об авторах:** 665827, г. Ангарск, 12м-н., д.3, тел. 8(3955) 55-75-52 Мещакова Нина Михайловна – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник; Шаяхметов Салим Файзыевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры; Дьякович Марина Пинхасовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник; Сорокина Екатерина Викторовна – младший научный сотрудник.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© НИКОЛАЕВ С.М., РАЗУВАЕВА Я.Г., БАЗАРОВА Н.Ц., ВЕРЛАН Н.В., НИКОЛАЕВА И.Г. – 2012  
УДК 615.322

## ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «НООФИТ» НА НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2</sup>, Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1</sup>, Надежда Цыреновна Базарова<sup>1</sup>,  
Надежда Вадимовна Верлан<sup>2</sup>, Ирина Геннадьевна Николаева<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов, отдел биологически активных веществ, зав. – д.м.н., проф. С.М. Николаев; <sup>2</sup>Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан)

**Резюме.** Исследовали влияние экстракта растительного средства «Ноофит» на нарушения когнитивных функций у белых крыс (Wistar) при естественном старении и моделировании болезни Альцгеймера. Установлено, что «Ноофит» стимулирует у старых животных выработку условных рефлексов пассивного избегания и вызывает сохранность памятного следа в отдаленные после обучения сроки. На фоне экспериментальной болезни Альцгеймера фитоэкстракт нормализует когнитивные функции, а также оказывает анксиолитическое действие.

**Ключевые слова:** растительное средство «Ноофит», естественное старение, болезнь Альцгеймера, когнитивные функции.

## THE INFLUENCE OF PHYTOREMEDY «NOOPHYT» EXTRACT ON COGNITIVE FUNCTIONS IN WHITE RATS IN NEURODEGENERATIVE PROCESSES

S.M. Nikolaev<sup>1,2</sup>, Ya.G. Razuvaeva<sup>1</sup>, N.Ts. Bazarova<sup>1</sup>, N.V. Verlan<sup>2</sup>, I.G. Nikolaeva<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** There has been investigated the influence of a liquid extract from “Noophyt” phyto remedy on cognitive functions in the process of natural aging and in the experimental Alzheimer’s disease in white rats (Wistar). It was established that the introduction of “Noophyt” extract simulated the development of conditioned reflexes of passive avoiding and caused the saving of a memorable trace in remote terms after training. On the background of the experimental Alzheimer’s disease phytoextract normalizes cognitive functions as well as shows anxiolytic action.

**Key words:** phyto remedy «Noophyt», Alzheimer’s disease, process of natural aging, cognitive functions.

Нейродегенеративные заболевания в структуре неврологической патологии занимают значительное место, являясь основной причиной деменции и различных расстройств движений [6,8,9]. Наиболее известными представителями этого класса заболеваний человека являются болезнь Альцгеймера, Паркинсона и другие, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно – постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. В связи с тем, что на сегодняшний день наблюдается неуклонное старение населения, частота нейродегенеративных заболеваний имеет четкую тенденцию к увеличению. Поэтому актуальным является разработка и внедрение новых профилактических и лечебно-восстановительных технологий при начальных формах нарушений высших функций мозга [4,5]. Особый интерес в профилактике и лечении данных патологических состояний представляют лекарственные средства растительного происхождения, обладающие выраженным фармако-терапевтическим влиянием, широким спектром биологической активности и низкой токсичностью [1,2]. На основании этого, в Институте общей экспериментальной биологии СО РАН разработано растительное средство, условно названное «Ноофит», в состав которого входят экстракты из *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Rhaponticum carthamoides* WILLD, *Valeriana officinales* L., *Mentha piperita* L., *Polygonum aviculare* L., *Urtica dioica* L. и *Achillea millefolium* L.

Цель работы: оценка влияния экстракта растительного средства «Ноофит» при нарушениях когнитивных функций у белых крыс при естественном старении и в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера.

### Материалы и методы

Исследования проведены на 85 белых крысах линии Wistar обоего пола. Животные находились в стандартных условиях содержания и кормления в виварии (Приказ Минздрава СССР №1179 от 10.10.1983 г.). Эксперименты

на животных осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Протокол исследования согласован с этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол №4 от 03.02.2009).

В первой серии экспериментов использовали старых животных (16-18 месяцев). Крысы первой опытной группы ежедневно получали экстракт «Ноофита» в объеме 5 мл/кг в течение 2 недель до проведения наблюдений. Животные второй опытной группы получали препарат сравнения – пираретам в дозе 200 мг/кг, животные контрольной группы – воду очищенную в объеме 5 мл/кг по аналогичной схеме. Дополнительным контролем служила интактная группа животных, в которую входили белые крысы 3-4 месячного возраста. Влияние исследуемых средств на нарушения когнитивных функций у белых крыс изучали по сохранности условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [3]. О выработке и сохранности УРПИ судили по показателю латентного периода (время первого захода животных в темный отсек установки), который регистрировали через 1 час, 24 часа и 7 суток после выработки рефлекса.

Во второй серии экспериментов у белых крыс моделировали болезнь Альцгеймера [3], основанной на воспроизведении холинергического дефицита, который возникает при старении и является одним из основных патогенетических механизмов развития данного заболевания. Для получения холинергического дефицита крысам ежедневно в течение 20 суток внутрибрюшинно вводили М-холиноблокатор – скополамин в дозе 1,0 мг/кг/сут. [3]. Деалкоголизированный экстракт «Ноофита» в объеме 5 мл/кг вводили животным опытной группы с первого дня начала инъекции скополамина и затем еще в течение 10 дней. Животные второй опытной группы получали препарат сравнения – пираретам в дозе 200 мг/кг; крысы контрольной группы – воду очищенную в объеме 5 мл/кг по аналогичной схеме. Влияние исследуемых средств на когнитивные функции оценивали в тесте УРАИ

(условный рефлекс активного избегания), на мышечный тонус и координацию движений – в тестах «вращающийся стержень» и «горизонтальная перекладина», на тревожность – в тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) [3].

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  [7].

**Результаты и обсуждение**

Результаты исследований показали, что при естественном старении у животных значительно ухудшаются показатели обучаемости и памяти. Так, латентный период у крыс контрольной группы через 1 час после выработки рефлекса ниже на 26%, через 24 часа и 7 суток – в 1,7 и 3,3 раза соответственно по сравнению с показателями у крыс интактной группы (табл. 1). Курсовое профилактическое введение старым животным «Ноофита» и пирацетама увеличивает длительность латентного периода через 1 час – в 1,3 и 1,5 раза, через 24 часа – в 1,3 и 1,6 раза и на 7 суток – в

Влияние комплексного растительного средства «Ноофит» и пирацетама на процессы обучения и памяти у белых крыс в тесте УРПИ при естественном старении

Группы животных	Латентный период, с		
	Через 1 ч	Через 24 ч	Через 7 сут.
Интактная (молодые животные + H <sub>2</sub> O) (n=10)	149,5±20,4	135,5±35,4	103,0±31,6
Контрольная (старые животные + H <sub>2</sub> O) (n=12)	111±33,6	81,2±23,6	29,4±4,6
Опытная I (старые животные + «Ноофит») (n=12)	143,4±12,6	129,8±26,3	78,4±10,6*
Опытная II (старые животные + Пирацетам) (n=12)	167±12,5	134±15,3	119,4±4,6*

Примечания: \* – здесь и далее различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при  $p < 0,05$ ; n – количество животных в группе.

2,7 и 4,0 раза соответственно по сравнению с данными у животных контрольной группы.

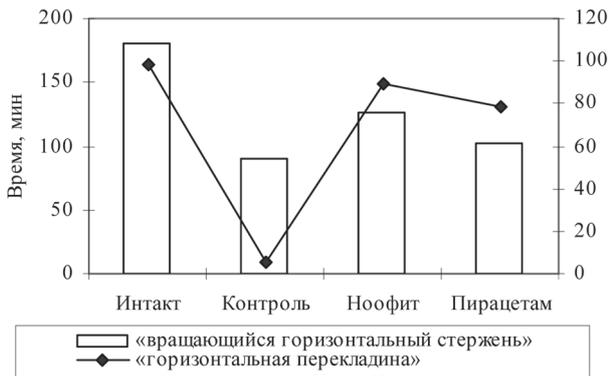


Рис. 1. Влияние растительного средства «Ноофит» и пирацетама на мышечный тонус и координацию движений белых крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера.

Как показано на рисунке 1, введение крысам скополамина вызывает у животных понижение мышечного тонуса и нарушение координации. Так, у животных контрольной группы отмечается уменьшение времени нахождения на горизонтальной перекладине и вращающемся горизонтальном стержне по сравнению с интактом. Снижение количества заходов в открытые рукава ПКЛ и времени, проведенного в них у крыс контрольной группы, свидетельствует об увеличении у животных чувства страха и тревоги при моделиро-

вании болезни Альцгеймера (табл. 2).

На фоне курсового превентивного введения животным экстракта «Ноофит» в объеме 5 мл/кг и пирацетама в дозе 200 мг/кг время нахождения животных на горизонтальной перекладине увеличивается на 39 и 13% соответственно, на

Таблица 2

Влияние растительного средства «Ноофит» и пирацетама на поведение белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте при экспериментальной болезни Альцгеймера

Показатели	Группы животных			
	Интактная (H <sub>2</sub> O), (n=10)	Контрольная (скополамин + H <sub>2</sub> O), (n=10)	Опытная 1 (скополамин + «Ноофит»), (n=10)	Опытная 2 (скополамин + пирацетам), (n=9)
Количество заходов				
Закрытый рукав	2,3±0,4	0,6±0,1	3,5±0,7*	2,8±0,6*
Открытый рукав	1,4±0,17	0,5±0,1	3,6±0,6*	2,7±0,3*
Время пребывания, с				
Закрытый рукав	518,8±40,3	443,4±33,5	510,7±31,9	516,1±31,6
Открытый рукав	57,1±8,2	29,3±11,8	62,8±12,9	48,6±9,9
Центральная площадка	25,0±3,5	127,3±20,4	26,5±4,9*	35,3±4,5

вращающемся горизонтальном стержне – в среднем 15,0 раз по сравнению с таковыми показателями у животных контрольной группы. На наличие анксиолитических свойств у исследуемого фитосбора указывают показатели нахождения животных в тесте ПКЛ (табл. 2). Так, у животных первой опытной группы количество заходов в открытые рукава ПКЛ и время, проведенное в них, увеличивается соответственно в 6,2 и 2,1 раза по сравнению с данными у крыс контрольной группы. На фоне препарата сравнения – пирацетама данные показатели по сравнению с контролем повысились в 5,4 и 1,7 раза соответственно. На фоне введения исследуемых средств повышается общая двигательная активность животных за счет увеличения количества заходов в закрытые рукава ПКЛ.

Данные, представленные на рисунке 2, показывают, что у животных, получавших скополамин, снижается способность к обучению. Так, на 5 сутки тестирования в контрольной группе рефлекс выработался у 30% животных, при 100% показателе в интактной группе. Курсовое введение животным экстракта «Ноофит» в указанном объеме у крыс способствует улучшению выработки рефлекса активного избегания на фоне нарушения когнитивных функций, вызванных субхронической блокадой М-холинорецепторов. Так, на 5 сутки тестирования в первой опытной группе количество животных с выработанным рефлексом составляет 80%, во второй опытной группе

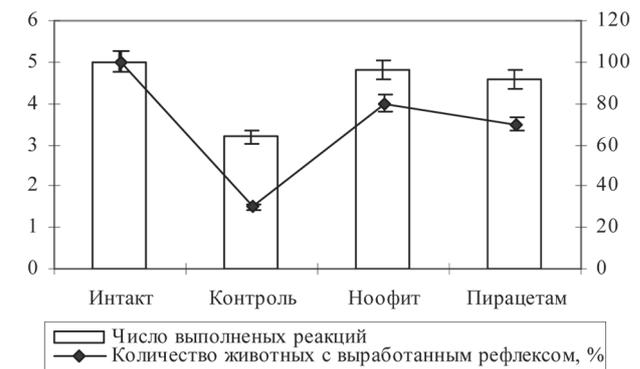


Рис. 2. Влияние растительного средства «Ноофит» и пирацетама на выработку условного рефлекса активного избегания у белых крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера.

– 70%. Среднее количество выполненных реакций в группах животных, получавших «Ноофит» и пирацетам, в 1,5 и 1,4 раза выше такового показателя в контроле.

Таким образом, «Ноофит» в объеме 0,5 мл/100 г массы оказывает положительное воздействие на процессы обучения и памяти у крыс при естественном старении, нормализует когнитивные функции, мышечный тонус, координацию движений, а также уменьшает чувства страха и тревоги на

фоне экспериментальной болезни Альцгеймера. Данный фармакологический эффект экстракта «Ноофита» обусловлен широким спектром биологически активных веществ (флавоноидов, полисахаридов, эфирных масел, комплекса

витаминов, органических кислот, макро- и микроэлементов и других веществ), содержащихся в значительных количествах в компонентах исследуемого растительного средства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б. Препараты корня женьшеня и других растительных адаптогенов как ноотропные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71. №6. – С.58-66.
2. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Сравнительная оценка влияния препаратов классических адаптогенов и цветков лабазника вязолистного на нарушенное исследовательское поведение мышей // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2006. – Т. 6. Вып.1. – С.1232-1238.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – С.153-161.

4. Дамулин И.В. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики и терапии деменций. – М., 2004. – 44 с.
5. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // Нервы. – 2008. – №1. – С.6-8.
6. Капай Н.А., Солнцева Е.И., Скребицкий В.Г. Донепезил устраняет ингибирующее влияние  $\beta$ -амилоидного пептида (1-42) на длительную потенциацию в гиппокампе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149. №1. – С.38-41.
7. Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.
8. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // J. Neurol. – 1997. – Vol. 244. №3. – P.135-142.
9. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study // JAMA. – 1997. – Vol. 277. №10. – P.813-817.

**Информация об авторах:** 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru, Николаев Сергей Матвеевич – заведующий отделом, д.м.н., профессор; Разуваева Янина Геннадьевна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Базарова Надежда Цыреновна – аспирант; Верлан Надежда Вадимовна – декан, д.м.н., профессор; Николаева Ирина Геннадьевна – старший научный сотрудник, к.фарм.н.

© МАРТЫНОВ А.М., ДАРГАЕВА Т.Д. - 2012  
УДК 615.23.07

#### ИДЕНТИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФИТОСБОРА «БРОНХОЛИСАН»

Альберт Михайлович Мартынов<sup>1</sup>, Тамара Дарижаповна Даргаева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармации, зав. – д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская; <sup>2</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, г. Москва, директор — акад. РАМН В.А. Быков)

**Резюме.** Проведены исследования химического состава основных биологически активных веществ фитосбора бронхолитического и отхаркивающего действия. Идентифицировано 14 веществ фенольной структуры: танин, катехин, галловая, кофейная, цикориевая и феруловая кислоты; флавоноидные соединения: гесперидин, гиперозид, лутеолин-7-гликозид, рутин, витексин, кемпферол, кверцетин, а также кумарин.

**Ключевые слова:** фитосбор, фенольные соединения.

#### IDENTIFICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF PHITOMIXTURE «BRONCHOLISAN»

A.M. Martynov<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow)

**Summary.** The chemical composition of main biologically active substances of fitomixture of bronchodilatory and expectorant action have been investigated. 14 substances of phenolic structures have been identified, e.g. tannin, catechin, gallic, caffeic, chicory and ferulic acids; flavonoid compounds: hesperidin, hyperoside, luteolin-7-glycoside, rutin, vitexin, kaempferol, quercetin and coumarin.

**Key words:** fitomixture, phenolic compounds.

Заболевания органов дыхания довольно часто встречающаяся патология, особенно в условиях резкого континентального климата. Характеризуются они большим разнообразием и представлены чаще всего простудными явлениями (ОРЗ). Нередко они являются предшественниками бронхита, пневмонии, плеврита, астмы, также приводят к нарушениям работы других органов и систем организма. Для лечения этой группы заболеваний используются антибиотики, сульфаниламиды, ферменты, иммуностимуляторы, витамины и др. Важное место в терапии органов дыхания занимают лекарственные растительные объекты, содержащие различные группы биологически активных веществ. Более широким спектром действия обладают фитосборы, состоящие из нескольких растительных объектов, подобранных с учетом характера и тяжести заболевания. Они могут использоваться как в комплексе с другими лекарственными препаратами, так и после их отмены, а также при хроническом течении болезни.

Цель работы: исследование состава биологически активных веществ фитосбора «Бронхолисан».

#### Материалы и методы

Объектом исследования служил разработанный нами фитосбор «Бронхолисан», составными частями которого являлись солодки корни, чабреца трава и фиалки одноцветковой трава (1:1:1). Состав фенольных соединений фитосбора изучали с использованием комплекса физико-химических методов (ТСХ, БХ, ВЭЖХ, УФ-спектроскопия).

Фенольные соединения выделяли из измельченного сбора 70%-ным спиртом этиловым, в соотношении 1:5 при нагревании на кипящей водяной бане с обратным холодильником до полного истощения сырья. Полученные извлечения объединяли и упаривали под вакуумом на ротационном испарителе до удаления растворителя. Водное извлечение охлаждали и фильтровали для отделения лиофобных веществ (смоли

и хлорофилла). Фильтрат последовательно экстрагировали органическими растворителями – эфиром, этилацетатом. Водный остаток спирто-водного извлечения многократно (5-6 раз) обрабатывали равными объемами эфира, отделяя эфирный слой в делительной воронке. Полученные эфирные извлечения объединяли, затем упаривали, получая, таким образом, эфирную фракцию. Водный остаток, оставшийся после экстрагирования эфиром, нагревали на водяной бане для удаления эфира. После охлаждения водный остаток экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные извлечения объединяли, упаривали и получили этилацетатную фракцию.

В дальнейшем проводили исследования эфирной, этилацетатной фракций и водного остатка на наличие фенольных соединений с использованием качественных реакций и хроматографических методов [2,5].

Присутствие кумаринов в эфирной фракции устанавливали с помощью качественных реакций и методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol" в системе растворителей гексан – бензол – метиловый спирт (5:4:1). Детектирование зон адсорбции проводили обработкой хроматограмм 10%-ным раствором гидроксида калия в метиловом спирте и высушиванием в сушильном шкафу при 110°C в течение 2 мин. и последующим просматриванием в УФ-свете, затем обработкой свежеприготовленным диазореактивом [4].

Флавоноиды определяли в этилацетатном извлечении и водном остатке с использованием качественных реакций: цианидиновой пробы, с 10%-ным раствором гидроксида натрия и с 2%-ным раствором хлорида алюминия. Кроме того, использован метод бумажной хроматографии с применением систем растворителей: бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5), 15 и 30%-ный раствор уксусной кислоты. Для проявления хроматограмм применяли специальные реактивы – 10%-ный раствор гидроксида натрия, пары аммиака [1,2]. Хроматограммы просматривали в видимом и УФ-свете до, и после обработки хромогенными реактивами.

Фенолкарбоновые кислоты определяли в этилацетатной фракции с помощью бумажной хроматографии после обработки парами аммиака, раствором железа (III) хлорида, реактивом Шмидта.

Детальное исследование состава фенольных соединений проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе фирмы «GILSON» (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов с помощью программы «MultiChrom for Windows». Использовали металлическую колонку размерами 4,6x250 мм Kromasil C18, размер частиц сорбента 5 мкм, подвижной фазой служила система: метанол-вода-фосфорная кислота, концентрированная в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре со скоростью подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа составляла 60 мин. Детектирование проводили с помощью УФ-детектора «GILSON» UV/VIS модель 151 при длине волны 254 нм.

Для изучения состава все компоненты сбора предварительно измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (ГОСТ 214-83). 5,0 г сырья помещали в колбу объемом 250 мл, прибавляли 50 мл 70%-ного спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 часов с момента закипания спирто-водной смеси в колбе. Смесь охлаждали, фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 100 мл и доводили спиртом этиловым 70%-ным до метки, перемешивали и фильтровали (исследуемый раствор). Одновременно готовили серию 0,05%-ных растворов сравнения в 70%-ном спирте этиловом флавоноидов, фенолкарбоновых кислот и кумаринов. Объем вводимой исследуемой пробы и растворов сравнения составлял 20 мкл. Идентификацию разделяемых веществ проводили путем сопоставления времени удерживания компонентов смеси со временами удерживания стандартных образцов. Количественную оценку идентифицированных веществ в исследуемом образце осуществляли по площади пика, используя метод внутренней нормализации.

Количественное определение группы феноль-

ных соединений проводили методом прямой спектрофотометрии [3] на спектрофотометре "Lambda 35 UV/Vis" Perkin Elmer instruments (США). При разработке методики были изучены условия извлечения фенольных соединений из сырья: измельченность сырья, экстрагент и время экстракции. Таким образом, определены оптимальные условия: нагревание на водяной бане в течение 1 ч, степень измельченности 2 мм, с использованием в качестве растворителя 70%-ного спирта этилового.

Проведенными исследованиями УФ-спектра поглощения спиртового извлечения фитосбора установлено, что максимум поглощения отмечается при длине волны 270±2 нм, такой же максимум имеет 0,05% раствор галловой кислоты. Поэтому за аналитическую длину волны принято 270 нм, в соответствии с которой проводилось количественное определение в пересчете на галловую кислоту.

Образцы растительного сырья, входящие в состав фитосбора, предварительно измельчали до размера части, проходящих сквозь сито 2 мм. Около 2 г (точная навеска) помещали в колбу 200 мл, прибавляли 100 мл спирта этилового 70%, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали в течение 1 ч на кипящей водяной бане. Водно-спиртовое извлечение охлаждали и фильтровали через бумажный складчатый фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили спиртом этиловым той же концентрации до метки (раствор А).

2 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем доводили спиртом этиловым 70% до метки и перемешивали (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 270 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 70%.

Параллельно измеряли оптическую плотность СО галловой кислоты.

*Приготовление раствора СО галловой кислоты.* Около 0,05 г (точная навеска) галловой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяли в спирте этиловом 70%, затем объем раствора доводили до метки тем же растворителем. 2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и объем раствора доводили тем же растворителем до метки.

Содержание суммы полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту и абсолютно сухое сырье в % (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot m \cdot 2 \cdot (100 - W)} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot (100 - W)}$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора, D<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора СО галловой кислоты, m – масса навески сырья в граммах, m<sub>0</sub> – масса навески СО галловой кислоты в граммах, W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного общего фитохимического

Таблица 1

Результаты исследования фенольных соединений фитосбора методом ВЭЖХ

№ п/п	Время удерживания, мин.	Площадь пика mV*сек	Количественное содержание в смеси, %	Соединение
1	3.098	1525.59	4.51	танин
2	3.444	3207.44	9.48	галловая кислота
3	3.944	6772.30	20.01	катехин
4	5.165	737.90	2.18	кофейная кислота
5	6.099	1392.31	4.11	цикориевая кислота
6	6.914	402.05	1.19	феруловая кислота
7	8.516	1045.38	3.09	гесперидин
8	10.39	2228.19	6.58	гиперозид
9	12.53	485.47	1.43	лютеолин-7-гликозид
10	14.15	1233.32	3.64	рутин
11	16.36	3340.80	9.87	кумарин
12	18.69	435.49	1.29	випексин
13	20.76	247.56	0.73	кемпферол
14	29.77	2319.87	6.85	кверцетин

анализа и хроматографических исследований в фитосборе обнаружено 4 вещества, относящиеся к фенолкарбоновым кислотам, 7 веществ флавоноидной структуры, 1 соединение кумариновой природы, а также танин и катехин.

Таблица 2

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту

f	$\bar{X}$	$S_2$	S	p, %	T(f, P)	$\Delta X$	E, %
5	3,38	0,011	0,1049	95	2,78	0,15	± 4,43

Методом ВЭЖХ обнаружено 32 вещества фенольной природы, в основном представленных фенолкарбоновыми кислотами и флавоноидами. Идентификацию фенольных соединений проводили по времени удерживания растворов стандартных образцов. В результате идентифицировали 14 соединений: галловую, кофейную, цикориевую, феруловую кислоты, танин, катехин, гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, витексин, кемпферол, рутин, кверцетин и кумарин. Установлено, что преобладающими среди фенолокислот является галловая и цикориевая, из флавоноидных соединений – кверцетин, гиперозид.

Количественное определение суммы фенольных соединений в исследуемом фитосборе проводилось методом пря-

мой спектрофотометрии (в пересчете на галловую кислоту) и составляет 3,38 %.

Метрологические характеристики разработанной нами количественной оценки фенольных соединений, представленные в таблице 2, свидетельствуют об удовлетворительной ее воспроизводимости.

Результаты опытов с добавками в пересчете на галловую кислоту свидетельствуют об отсутствии систематической ошибки.

Таким образом, проведенными исследованиями установлен состав фенольных соединений фитосбора «Бронхолисан», идентифицированы флавоноиды: гесперидин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид, витексин, кемпферол, рутин, кверцетин; – фенольные кислоты: галловая, кофейная, цикориевая, феруловая; танин, катехин, а также кумарин.

Таблица 3

Результаты опытов с добавками галловой кислоты в навеску исследуемого фитосбора

Найдено суммы фенольных соединений в сборе, г	Добавлено РСО галловой кислоты, г	Должно быть фенольных соединений, г	Найдено фенольных соединений, г	Ошибка	
				абс. (г)	отн. (%)
0,034	0,002	0,036	0,0349	- 0,0011	- 3,05
0,034	0,0043	0,0383	0,0391	+ 0,0008	+ 2,09
0,034	0,0062	0,0402	0,0408	+ 0,0006	+ 1,49

Разработана методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту.

Результаты настоящего исследования могут быть использованы для стандартизации предлагаемого фитосбора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бандюкова В.А., Шинкаренко А.А., Казаков А.Л. Методы исследования природных флавоноидов. – Пятигорск, 1977. – 72 с.
2. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Е.Е. Сироткиной. – Томск, 1987. – 185 с.

3. Государственная Фармакопея РФ. – XII изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.

4. Кирхнер Ю.Г. Тонкослойная хроматография. – М.: Мир, 1981. – Т. 1. – С.478-527.

5. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. – М., 1962. – 851 с.

**Информация об авторах:** 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО, кафедра фармации, тел. (3952) 46-53-26; e-mail: martinov\_irk@mail.ru, Мартынов Альберт Михайлович – доцент, к.ф.н.; Даргаева Тамара Дарижаповна – главный научный сотрудник, д.ф.н., профессор.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© БЕЛЯЛОВ Ф.И., ИВАНОВА О.А., ХРУЛЕВА И.Г., ЧАЙКИСОВ Ю.С., ХАМАЕВА А.А. – 2012  
УДК 616.12-008.318

### ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT У СПОРТСМЕНА

Фарид Исмагильевич Белялов<sup>1</sup>, Ольга Александровна Иванова<sup>2</sup>, Ирина Геннадьевна Хрулева<sup>3</sup>,  
Юрий Сергеевич Чайкисов<sup>3</sup>, Александра Алексеевна Хамаева<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин;

<sup>3</sup>Медико-санитарная часть Иркутского авиационного производственного объединения, гл. врач – Е.Л. Выговский)

**Резюме.** Представлен клинический случай, который демонстрирует существующие сложности диагностики синдрома удлиненного интервала QT и необходимость всесторонней оценки состояния пациентов, тщательной интерпретации результатов лабораторных исследований.

**Ключевые слова:** синдром удлиненного интервала QT, спортсмены.

### THE PROBLEMS OF DIAGNOSIS OF PROLONGED QT INTERVAL IN ATHLETE

F.I. Belyalov<sup>1</sup>, O.A. Ivanova<sup>2</sup>, I.G. Hrulieva<sup>3</sup>, U.S. Chaikisov<sup>3</sup>, A.A. Hamaeva<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Dispensary “Zdorovie”; <sup>3</sup>MSCH IАPO)

**Summary.** A case of prolonged QT interval in athlete has been presented. The problems of diagnosis and interpretation of test results have been discussed. The comprehensive investigation and careful analysis of laboratory tests change the primary diagnosis “long QT syndrome”.

**Key words:** long QT syndrome, athletes.

Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT) относится к ионным каналопатиям, проявляется эпизодами веретенообразной желудочковой тахикардии, потерей сознания и может привести к внезапной смерти.

Генетическая основа первичного СУИQT продолжает уточняться. В настоящее время известны мутации в 13 генах, ответственных за нарушение биосинтеза белковых субъединиц калиевых, натриевых, реже кальциевых ионных каналов, что в конечном итоге приводит к неоднородности реполяризации в миокарде желудочков и созданию условий для опасных желудочковых аритмий.

Выявлены многочисленные причины вторичного СУИQT – лекарства (соталол, амиодарон, индапамид, эритромицин), органические поражения сердца (инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардит), электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия), эндокринные расстройства (сахарный диабет, феохромоцитома, гипотиреоз), поражение центральной нервной системы (тромбозы, эмболии, опухоли, геморрагический инсульт), которые могут быть обратимыми.

Диагностика СУИQT порой вызывает трудности, которые представляется полезным обсудить на примере клинического случая, в котором диагноз СУИQT мог существенно повлиять на успешную спортивную карьеру.

В Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер 2.03.2011 обратился спортсмен Д. в возрасте 19 лет, мастер спорта по рукопашному бою, с жалобами на впервые возникший эпизод сильного и частого сердцебиения через несколько минут после интенсивной тренировки, сопровождающийся общей слабостью, головокружением, чувством страха (в связи с известными случаями внезапной смерти спортсменов), продолжительностью несколько минут. Сознания не терял, лежал на скамье, почувствовал улучшение после крепкого чая и шоколада. Пациент 19.02.2011 перенес острую респираторную вирусную инфекцию (насморк, боли в горле, субфебрильная лихорадка), за две недели с целью подготовки к соревнованиям снизил вес на 7 кг (включая применение 80 мг фуросемида) и проводил двухразовые ежедневные интенсивные тренировки. Спортсмен отрицал употребление биологически активных добавок и медикаментов, кроме названного диуретика. Стаж занятий данным видом спорта 10 лет.

На момент осмотра отмечал быструю утомляемость, частые диффузные головные боли, ощущение тревоги в вечернее время и длительное засыпание.

Пациент правильного телосложения, рост – 173 см, вес – 66 кг, при аускультации тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67 в мин., артериальное давление – 115/70 мм рт.ст.

В лабораторных анализах крови отклонений не обнаружено, за исключением умеренного повышения общей креатинкиназы до 320 мкмоль/л (фракция МВ в пределах нормы) и близкого к нижней границе нормы уровня калия – 3,8 ммоль/л.

Электрокардиограмма (ЭКГ) покоя – синусовая брадиаритмия с ЧСС от 56 до 72 в мин, интервал QTc 472 мсек (рис. 1). В архивных ЭКГ выявлены как удлиненные, так и нормальные интервалы QTc, во многом связанные с вариативностью RR интервалов без нарушений реполяризации левого желудочка. На рисунке 2 видно, что интервалы QTc существенно меняются от нормальных до значительно увеличенных в зависимости от изменений RR интервалов, которые могут быть связаны с миграцией водителя ритма по предсердиям. Становится очевидным, что формула Базетта не работает при имеющейся, нередко, аритмии у спортсменов. Расчет среднего интервала QTc на

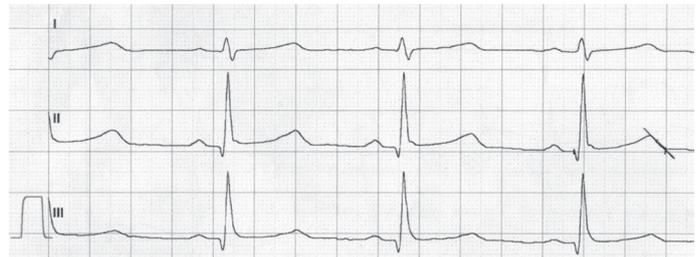


Рис. 1. ЭКГ от 02.03.2011. QT 438 мсек, QTc 472 мсек, RR 862 мсек.

данной ЭКГ (467 мсек) вряд ли следует признать надежным.



Рис. 2. ЭКГ от 10.09.2007. Во 2–4 кардиоциклах интервалы QT 500, 500, 520 мсек, интервалы QTc – 460, 516 и 424 мсек соответственно.

Холтеровское мониторирование (3.03.2011) на аппарате DigiTrak XT Holter Recorder: основной ритм синусовый с минимальной ЧСС 33 в мин ночью и максимальной ЧСС 176 в мин

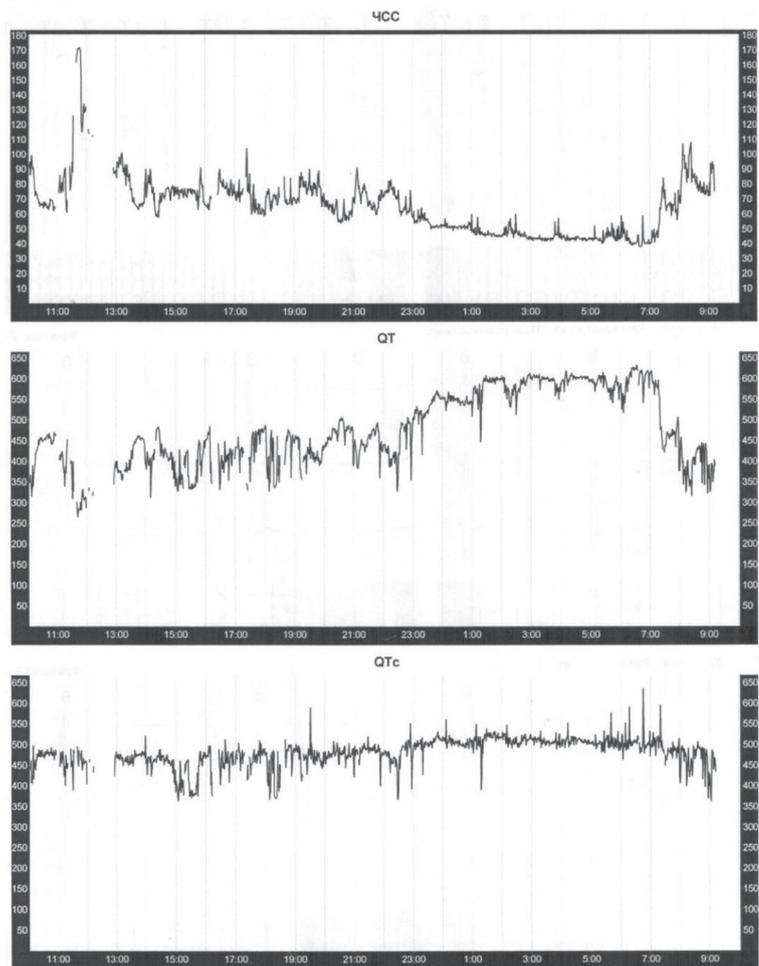


Рис. 3. График динамики QT и QTc интервалов при холтеровском мониторировании.

во время физической нагрузки, 111 наджелудочковых экстрасистол, в ночные часы зарегистрированы синусовые паузы до 2 сек. Интервал QT в течение суток варьировал от 265 до 638 мсек, а интервал QTc – от 343 до 636 мсек с максимальными значениями в ночное время при снижении ЧСС до 33–45 в мин (рис. 3).

Эхокардиография (5.03.2011): диаметр аорты – 3,1 см, диаметр левого предсердия – 3,0 см, диаметр правого предсердия – 3,0 см, конечно-диастолический размер левого желудочка – 4,8 см, конечно-систолический размер левого желудочка – 3,2 см, фракция выброса левого желудочка – 62%, клапанный аппарат без особенностей, толщина миокарда левого желудочка в диастолу – 0,8 см, масса миокарда левого желудочка – 127 г, индекс массы миокарда левого желудочка – 71 г/м<sup>2</sup>, в полости левого желудочка у верхушки добавочная хорда.

Тредмил-тест (18.03.2011) проведен по непрерывно-возрастающей методике с целью оценки динамики интервала QTc в ответ на нагрузку. Достигнута мощность нагрузки 300 ватт. На исходной ЭКГ интервал QTc 470 мсек, на пике пробы – 428 мсек при ЧСС 176 в мин, альтернации зубца T, ишемического смещения сегмента ST, нарушений ритма не зарегистрировано.

Для уточнения диагноза пациенту было рекомендовано воздержаться от тренировочных и соревновательных нагрузок, усилить пищевой рацион за счет белковых продуктов, принимать препараты калия и магния и провести уточняющие обследования (проба с адреналином, анализ ЭКГ матери и отца, генетическое обследование

интервала RR (чем больше предшествующий интервал, тем меньше значение QTc).

Очевидно, что формула Базетта не может устранить влияние выраженной вариативности RR интервалов, так как быстрые изменения ЧСС не сопровождаются немедленным ответом интервала QT [2]. Кроме того, формула Базетта дает часто неточные оценки QTc при брадикардии и тахикардии, характерной для спортсменов, и не должна использоваться при ЧСС менее 40 в мин. У 2% здоровых людей при ЧСС более 90 в мин интервалы QTc превышает 480 мсек [11]. В целом формула приемлема лишь в диапазоне ЧСС 55–75 в мин. [5].



Рис. 4. Изменения реполяризации при инфузии адреналина у пациента Д. в отведениях V4–6.

Таблица 1  
Изменения интервалов RR и QT  
в тесте с адреналином

Время	RR, мсек	QT, мсек
4:25, исходно	950	450
4:28	960	450
4:31	810	480
4:35	790	480
4:38	790	460
4:42	710	440
4:45	680	440
4:48	610	410
4:51	610	410
4:53	600	400
4:57	590	400
5:00	560	380
5:03	540	400
5:06	530	380
5:12	520	380
5:15, без инфузии	740	480
5:19	780	440
5:24	840	440
5:28	790	480
5:44	880	460
5:53	880	440

на определение специфических мутаций в генах.

Проведена проба с внутривенной инфузией адреналина в возрастающем режиме из расчета 0,025–0,2 мкг/кг/мин. В нормальных условиях, малые дозы адреналина ведут к укорочению потенциала действия и соответственно интервала QT. Для СУИQT, особенно 1 типа, характерен парадоксальный ответ с увеличением продолжительности интервала QT более 30 мсек. Исходный интервал QT составил 450 мсек при ЧСС

67 в мин, увеличение дозы вводимого адреналина сопровождалось укорочением QT до 380 мсек при ЧСС 115 в мин (табл. 1) и проба расценена, как отрицательная.

При оценке ЭКГ у родителей пациента отклонений интервала QT не было: у матери интервал QTc 431 мсек, у отца – 396 мсек. Случаев ранней внезапной смерти у близких родственников не выявлено.

Клинические формы данной патологии очень разнообразны: от бессимптомных до синкоп и остановки сердечной деятельности, при этом интервал QTc может быть нормальным.

Поэтому врачи настояли на проведении генетического теста на наличие специфических мутаций в генах KCNQ1 и KCNH2, ответственных за развитие 1 и 2 типов СУИQT. Тест дал отрицательный результат, а 3 тип синдрома (ген SCN5A) не был оценен в виду высокой стоимости исследования.

Анализируя данный случай врачи встретились с трудностями оценки QTc интервала: на ЭКГ покоя в одном и том же отведении при выраженной синусовой брадикардии интервал QTc может варьировать от нормальных до патологических величин, в зависимости от продолжительности

В случаях выраженной вариативности RR интервалов, включая фибрилляцию предсердий, рекомендуют измерить наименьший и наибольший интервал и вычислить среднюю величину [3]. Кроме того, предложено использовать в качестве критерия СУИQT превышение интервала QTc более 460 мсек при самом коротком RR интервале и вариативность QT более 40 мсек [9].

В этой связи следует отметить, что исследования дисперсии/вариативности QT интервала в качестве предиктора внезапной сердечной смерти показали недостаточную информативность данного признака, во многом связанную с проблемой точной оценки QT интервала [4]. Например, лишь 80% экспертов, 50% кардиологов и 40% интернистов смогли точно оценить QT интервал у пациентов с СУИQT [14]. В частности, оказалось сложно отличить двугорбый T (и зазубрину при СУИQT типа 2) от наложения волны U, которая часто появляется при инфузии адреналина (рис. 4). В этих случаях полезно оценить QT в отведениях aVR или aVL, где волна U обычно отсутствует. Для зазубрины зубца T при СУИQT 2 типа, в отличие от волны U, характерна стойкость, неизменность локализации и специфический вид [12].

В настоящее время отсутствуют нормативы для оценки QTc при мониторинговании ЭКГ в течение 24/48 ч и этот метод нельзя использовать для диагностики интервала QT [8,12]. Тем более, что автоматизированная оценка интервала QT может быть весьма неточной, в отличие от других интервалов [10]. Рекомендуется только ручное измерение интервала QT.

При СУИQT важнейшее значение имеет оценка прогноза и риска внезапной смерти. Распространенность СУИQT среди спортсменов мало освещена в литературе. Применительно критериев Шварца, при оценке прогноза затрудняется выраженной брадиаритмией у высокотренированных атлетов, нарушением реполяризации миокарда желудочков (изменение формы, амплитуды, а порой и полярности зубца T) в предсоревновательном периоде и на пике спортивной формы, а также отсутствием генетического теста в числе критериев. Согласно международным рекомендациям фактором риска желудочковой тахикардии и внезапной смерти считается QTc более 500–600 мсек [3,13].

Существующие российские рекомендации по допуску спортсменов с СУИQT формулируются так: «пациенты с удлинением интервала QT (QTc ≥470 мсек у мужчин и ≥480 мсек у женщин) при отсутствии клинических симптомов могут быть допущены к занятиям развлекательными видами спорта. Пациенты с генетически подтвержденным 3 вариантом СУИQT (LQT3) при отсутствии клинических симптомов могут быть допущены к развлекательным видам спорта» [1]. Риск внезапной смерти при физическом напряжении, осо-

бенно при 1 и 2 типах СУИQT, требует повышенной осторожности у спортсменов, в то же время, недостаточно ясно, нужно ли ограничивать нагрузки при формах СУИQT, где аритмии не связаны с адренергическим механизмом.

В рассматриваемом клиническом случае появление сердцебиения при наличии нескольких провоцирующих факторов (вирусная инфекция, быстрое снижение веса, интенсивные тренировки), нормальный интервал QTc при синусовом ритме без выраженной вариативности ЧСС, длительный стаж занятий спортом, отсутствие патогномичных для СУИQT изменений ЭКГ, нормальная продолжительность интервала QTc на ЭКГ у матери и отца, отсутствие семейного анамнеза, отрицательный тест с адреналином, укорочение QTc в ходе проведения тредмил-теста, отрицательный генетический анализ на 1 и 2 типы СУИQT, позволило установить диагноз «Преходящий феномен удлиненного интервала QT» и оценить риск жизнеугрожающих событий для данного

спортсмена как низкий.

Пациенту был предоставлен список лекарственных препаратов, прием которых может провоцировать удлинение интервала QT, а также рекомендовано проводить регулярный контроль ЭКГ (каждые 3 мес.) и ежегодное холтеровское мониторирование.

Таким образом, это наблюдение наглядно демонстрирует существующие сложности диагностики СУИQT и необходимость всесторонней оценки состояния пациентов, тщательной интерпретации результатов лабораторных исследований, что помогает сохранить спортсмену возможность продолжить занятия избранным видом спорта под тщательным медицинским контролем. Полагаем, что клиническое значение феномена удлиненного интервала QT у спортсменов, который нами нередко наблюдался у данного контингента в периоды активной подготовки к соревнованиям, требует специального научного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по допуску к занятиям спортом и участию в соревнованиях спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7. №6 (приложение). – С.2-60.
2. Де Луна А.Б. Руководство по клинической ЭКГ. – Пер. с англ. – М., 1993. – 704 с.
3. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2010. – Vol. 121. №8. – P.1047-1060.
4. AHA/ACCF/HRS Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death // Circulation. – 2008. – Vol. 118. №14. – P.1497-1518.
5. Comprehensive Electrocardiology. Edited by P.W. Macfarlane et al. 2nd Edition. – 2011. – 2291 p.
6. Goldenberg I., Moss A.J., Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". Journal of Cardiovascular Electrophysiology // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. №3. – P.333-336.
7. Hofman N., Wilde A.A.M., Kaab S., et al. Diagnostic criteria

for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. №5. – P.575-580.

8. Johnson J.N., Ackerman M.J. QTc: how long is too long? // Br. J. Sports Med. – 2009. – Vol. 43. №9. – P.657-662.

9. Martin A.B., Perry J.C., Robinson J.L., et al. Calculation of QTc duration and variability in the presence of sinus arrhythmia // The American journal of cardiology. – 1995. – Vol. 75. №14. – P.950-952.

10. Medeiros-Domingo A., Iturralde-Torres P., Ackerman M.J. Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome // Rev. Esp. Cardiol. 2007. – Vol. 60. №7. – P.739-752.

11. Rautaharju P.M., Zhang Z.M. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P.1211-1218.

12. Taggart N.W., Carla M., Tester D.J., et al. Diagnostic Miscues in Congenital Long-QT Syndrome // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P.2613-2620.

13. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2001. – Vol. 22. – P.1374-1450.

14. Viskin S., Rosovski U., Sands A.J., et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. №6. – P.569-574.

**Информация об авторах:** Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры, руководитель кардиоаритмологического центра, e-mail: fbelyalov@mail.ru; Иванова Ольга Александровна – кардиолог, врач функциональной диагностики; Хрулева Ирина Геннадьевна – заведующий отделением; Чайкисов Юрий Сергеевич – заведующий отделением; Хамаева Александра Алексеевна – врач-кардиолог.

© РОМАНОВА Е.В., САРАЕВА Н.О., ЩЕРБАКОВА А.В. – 2012  
УДК 616 - 006.448 - 08

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОРТЕЗОМИБА У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Елена Владимировна Романова<sup>1</sup>, Наталья Орестовна Сараева<sup>1,2</sup>, Александра Витальевна Щербакова<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская Областная ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова, <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доцент В.Г. Пустозеров)

**Резюме.** Проведена оценка эффективности и токсичности велкейдсодержащих схем у больных с множественной миеломой. Общий ответ на велкейдсодержащие программы химиотерапии, используемые у больных множественной миеломой в первой и второй линии терапии, составил 91,6% и 86,9% соответственно. Проявлениями токсичности велкейдсодержащих программ химиотерапии являются периферическая полинейропатия (38,2%), астенический (20,0%), инфекционный (14,2%), гематологический (15,3%), диспепсический (7,1%), кожный синдром (7,1%).

**Ключевые слова:** множественная миелома, бортезомиб, химиотерапия.

## THE EXPERIENCE OF USE OF BORTEZOMIB IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

E.V. Romanova<sup>1</sup>, N.O. Saraeva<sup>2</sup>, A.V. Scherbacova<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education)

**Summary.** The evaluation of efficacy and toxicity of velkeidcontaining schemes in the patients with multiple myeloma has been conducted. The general response to the velkeidcontaining programmes of chemotherapy, using in the patients with multiple myeloma in the first and second line of therapy, amounted to 91,6% and 86,9% respectively. The manifestations of toxicity of velkeycontaining programs of chemotherapy are the peripheral polineyropatiya (28,6%), astenic syndrome (20,0%), infections (14,3%) hematological syndrome (11,5%), dispeptic one (5,7%) and skin syndrome (2,8%).

**Key words:** multiple myeloma, bortezomib, chemotherapy.

Множественная миелома (ММ) – это клональное злокачественное заболевание системы крови, для которого характерны пролиферация и накопление плазматических клеток и В-лимфоцитов, способных продуцировать большое количество структурно гомогенных иммуноглобулинов или их частей [1]. ММ вторая по распространенности гематологическая опухоль, ее частота составляет 1% от всех злокачественных опухолей и 10% от всех гемобластозов. Заболевают ММ преимущественно пожилые люди (медиана возраста составляет 69 лет), лишь 5-10% больных моложе 40 лет. Распространенность в Европе и Америке по сведениям различных зарубежных авторов, колеблется от 3-5 до 7,5 случаев на 100 000 населения [3]. Учитывая пожилую возрастную группу и наличие сопутствующей патологии, многим больным не показано проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) и трансплантации стволовых клеток, являющейся стандартным лечением для первичных больных с ММ в возрасте до 65 лет [4]. Длительно «золотым стандартом» первой линии терапии этих больных была программа мелфалан с преднизолоном (МР). Но при ее использовании количество полных ремиссий невелико (5%) и объективный ответ удается получить у половины больных. Для ММ характерно развитие рецидивов после длительных ремиссий. У 30% больных отмечается первично-резистентная форма. До появления новых препаратов (бортезомиб) медиана выживаемости у больных с рецидивирующим или резистентным течением заболевания не превышала одного года. Бортезомиб – первый в своем классе ингибитор активности химоотрипсина протеасомы 26S клеток млекопитающих. Многие расщепляемые протеасомой белки имеют важное значение для контроля внутриклеточных процессов, в том числе для правильного прохождения клеточного цикла, митоза и вызревания клеток. Миеломные клетки почти в тысячу раз более чувствительны к бортезомибу, чем нормальные плазматические клетки. Применение этого препарата в клинической практике позволило улучшить прогноз для больных с резистентной формой заболевания и при развитии рецидива. В клинических исследованиях показана эффективность как монотерапии бортезомибом [7], так и в комбинации его с алкераном, преднизолоном, дексаметазоном, циклофосфаном, доксорубицином и др. [5,6].

Цель работы: обобщить опыт использования бортезомиба у больных с ММ в Иркутской области с оценкой эффективности и токсичности велкейдсодержащих программ химиотерапии.

### Материалы и методы

В исследование включены 35 больных с ММ. Диагноз устанавливался по общепринятым критериям: наличие более 10% плазматических клеток в миелограмме и (или) плазматическая инфильтрация в биоптате пораженной ткани; моноклональный Ig при иммуноэлектрофорезе (в сыворотке содержание IgG более 35 г/л или Ig A – более 20 г/л, в моче κ- или λ- легкие цепи более 0,05 г в сутки); наличие остеолитических поражений скелета и (или) диффузный остеопороз. Диагноз ММ устанавливают только при сочетании не менее двух из этих трех основных критериев, наличие первого критерия обязательно [3]. Среди больных было 22 (62,9%) женщины, 13 (37,1%) – мужчины. Медиана возраста составила 62 (40-75) года. Клинико-анатомические варианты множественной миеломы представлены диффузно-очаговой формой заболевания. IA стадию ММ имели 2 (5,7%) чел., IIA – 20 (57,2%) чел., IIB – 5 (14,3%) чел., IIIA – 3 (8,5%) чел., IIIB – 5 (14,3%) чел. Среди больных, включенных в исследование, у 12 чел. велкейдсодержащие программы использовались в качестве первой линии терапии (первая группа), у 23 чел. в качестве второй линии терапии (вторая группа), из них 6 чел. были резистентные к ранее проводимой терапии, еще у 17 отмечалась прогрессия или рецидив заболевания. Использовались следующие бортезомибсодержащие программы:

1) VD: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21), с дексаметазоном по 20 мг внутрь 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла.

2) VMP: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни c1-4 циклы; в 1,8,22,29-й дни с 5-9 циклы и мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> с преднизолоном 60мг/м<sup>2</sup> 1-4-й дни каждого цикла.

3) CVD: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) 1, 4, 8, 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12-21), с дексаметазоном по 20 мг внутрь 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла и циклофосфамид 500 мг 1, 8 и 15 дни цикла.

4) PAD: бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 4, 8, 11-й дни, с дексаметазоном 40 мг в 1-4, 8-11 и 15-18-й дни; с 1-4 день дополнительно вводился доксорубин в дозе 9 мг/м<sup>2</sup>.

5) Бортезомиб в монорежиме 1,3 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 28, 32-й дни курса.

Оценку результатов лечения проводили согласно критериям эффективности лечения ММ EBMT(1998). При исчезновении из плазмы крови моноклонального белка, подтвержденного методом электрофореза, количестве плазматических клеток в костном мозге 5% и менее, отсутствии увеличения размеров литических костных очагов и нормальном уровне кальция, сохраняющемся не менее 6 недель, констатировали полный ответ (ПО). Частичный ответ (ЧО) диагностировался при снижении уровня моноклонального белка в сыворотке крови более 50% и в моче более 90%, а также при нормальном уровне сывороточного кальция и отсутствии поражения костей. За минимальный ответ (МО) или стабилизацию процесса принимали снижение моноклонального белка на 25-49% в сыворотке крови и на 50-89% в моче при отсутствии новых деструкций костной ткани и нормальном значении уровня сывороточного кальция. Общий ответ представлял собой сумму ПО, ЧО и МО [8]. Отсутствие ответа расценивали при снижении моноклонального белка менее чем на 25% в крови и моче. Прогрессирование болезни (рецидив) устанавливали при 25% увеличении (или появлении) уровня моноклонального иммуноглобулина (в сыворотке крови больше 10 г/л, а в моче более 200 мг/сут.), выявлении новых очагов деструкции в костях скелета или появлении костной или мягкотканой плазмцитомы, появлении или усугублении гиперкальциемии (более 2,8 ммоль/л или 1,5 ммоль/л в ионизированной форме), необъяснимое иными причинами.

Токсичность бортезомиба оценивали по шкале токсичности включающей: гематологическую, кардиоваскулярную, гастроинтестинальную, почечную, печеночную, неврологическую токсичность, кожные проявления, астению, инфекционные осложнения, изменения массы тела, различающиеся по степеням тяжести [1,2,10].

### Результаты и обсуждение

В первой группе ПО получен у 4 (33,3%) человек, ЧО – у 4 (33,3%), МО – у 3 (25,1%), общий ответ – у 11 (91,7%), отсутствие ответа наблюдалось у 1 (8,3%). Во второй группе ПО наблюдался у 7 (30,4%) человек, ЧО – у 7 (30,4%), МО – у 6 (26,1%), общий ответ – у 20 (86,9%), отсутствие ответа – у 3 (13,1%).

Следовательно, целесообразно включение в схемы лечения больных ММ бортезомиба как в первой, так и во второй линии терапии.

При анализе токсичности велкейдсодержащих режимов установлено, что периферическая полинейропатия 3-4 степени наблюдалась в первой группе у 6 (50,1%), во второй группе – у 4 (17,4%) человек; астенический синдром – у 3 (25,0%) и 4 (17,4%) человек соответственно; инфекционные осложнения – у 1 (8,3%) и 4 (17,4%) человек соответственно; гематологическая токсичность наблюдалась во второй группе у 4 (17,4%) человек. Диспепсический синдром наблюдался только у 2 (16,6%) человек первой группы; кожные проявления – у

1 (4,3%) человек только во второй группе. У 6 (19,7%) человек во второй группе отсутствовали признаки токсичности.

Полинейропатия клинически проявлялась онемением, парестезиями, болевыми ощущениями в кончиках пальцев рук и ног; астенический синдром – слабость, утомляемость; инфекционные осложнения – развитием пневмонии и герпетической инфекции; гематологическая токсичность – нейтропенией 2 степени, тромбоцитопенией 3-4 степени, анемией 2 степени. Проявлениями диспепсического синдрома были тошнота, рвота, диарея; кожного синдрома – папулезные высыпания.

Следовательно, у больных ММ, получающих бортезомиб-содержащие программы лечения, в первой линии терапии у всех 12 чел. обнаружены проявления того или иного вида токсичности. В то время как у больных ММ, получающих

бортезомиб-содержащие схемы, лечение во второй линии терапии, у 6 из 23 чел. отсутствовали признаки токсичности. Общий ответ на терапию велкейдсодержащими программами составил в первой группе – 91,6%, во второй – 86,9%.

Таким образом, бортезомиб-содержащие программы, используемые как в первой (первая группа), так и во второй (вторая группа) линии терапии, являются эффективным средством лечения ММ. Токсичность бортезомиб-содержащих программ химиотерапии в двух группах проявляется периферической полинейропатией (28,6%), астенией (20,0%), инфекционными осложнениями (14,3%), инфекционным (14,3%), гематологический (11,5%), диспепсический (5,7%), кожный синдром (2,8%). Отсутствовала токсичность у (17,1%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е., Ильишенико Е.Ю., Сариди Э.Ю. Ретроспективный анализ цитостатической терапии пациентов с множественной миеломой // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – №3. – С.7-11.

2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В. и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №1. – С.47-50.

3. Волкова М.А. Клиническая онкогематология: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.: ил.

4. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование «Велкейда» при множественной миеломе // Терапевтический архив. – 2007. – №7. – С.70-73.

5. Лучинин А.С., Загоскина Т.П. Эффективность применения комбинации бортезомиба, мелфалана и преднизолона при множественной миеломе // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54. №4. – С.9-13.

6. Поспелова Т.И. Эффективность бортезомиба в терапии рецидивов и рефрактерных форм множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54. №1. – С.43.

7. Рыбас А.В. Бортезомиб (Велкейд®) в лечении множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54. №1. – С.44-45.

8. Blade J., Samson D., Reece D., et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation // Br. J. Haematol. – 1998. – Vol. 102. – P.1115-1123.

9. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cellmass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. – 1975. – Vol. 36. №3. – P.842-854.

10. Jagannath S., Durie B.G.M., Wolf L.J., et al. Longterm follow-up of patients treated with bortezomib alone and combination with dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma // Blood. – 2006. – №108 (11). – P.796.

**Информация об авторах:** Романова Елена Владимировна – врач-гематолог, 664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, Иркутская областная клиническая больница, тел. (964)1169053, e-mail: elena-romanova-75@bk.ru; Сараева Наталья Орестовна – профессор кафедры, заместитель главного врача, д.м.н., e-mail: saraeva2002@mail.ru; Щербаклова Александра Витальевна – ассистент кафедры, к.м.н., e-mail: sherbarova2007@mail.ru.

© КОЧКИН А.В., ФИЛИППОВА Т.П., НОВИЦКАЯ О.Н., БЫКОВ Ю.Н., ЗАГОРСКАЯ И.В. – 2012  
УДК 616.8-002.5:[616.98:578.828НIV]

## ВЫЯВЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Александр Викторович Кочкин<sup>1</sup>, Татьяна Павловна Филиппова<sup>2</sup>, Ольга Николаевна Новицкая<sup>3</sup>, Юрий Николаевич Быков<sup>2</sup>, Ирина Владимировна Загорская<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической лабораторной диагностики, зав. – д.б.н., проф. Р.Г. Скворцова; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фтизиопульмонологии, зав. – д.м.н. Т.П. Филиппова, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков; <sup>3</sup>Иркутский областной противотуберкулёзный диспансер, гл. врач – к.м.н. М.Е. Кошечев)

**Резюме.** На основании дискриминантного анализа 91 больного с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС и 256 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания, проведенного по 51 диагностическому параметру, включающему анамнестические, клинико-лабораторные и рентгенологические данные, предложен математический алгоритм выявления больных с туберкулёзом органов дыхания, имеющих высокий риск развития туберкулёза ЦНС. Использование предлагаемого алгоритма даёт возможность проведения своевременной коррекции противотуберкулёзной терапии и способствует снижению летальности больных изучаемой группы.

**Ключевые слова:** туберкулёз, центральная нервная система, ВИЧ-инфекция.

## IDENTIFYING THE RISK OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS OF RESPIRATORY ORGANS

A.V. Kochkin<sup>1</sup>, T.P. Filippova<sup>2</sup>, O.N. Novitskaya<sup>3</sup>, Yu.N. Bykov<sup>2</sup>, I.V. Zagorskaya<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>3</sup>Irkutsk Regional Tuberculosis Dispensary)

**Summary.** Based on discriminant analysis of 91 patients with HIV-associated tuberculosis of central nervous system and 256 patients with HIV-associated tuberculosis of respiratory system, conducted on 51 diagnostic parameters, involving medical, clinical, laboratory and x-ray data, a mathematical algorithm for revealing patients with TB of respiratory organs,

with a high risk of developing TB of the central nervous system has been proposed. The use of the proposed algorithm gives opportunity of timely correction of TB therapy and reduces the mortality of patients of the group under study.

**Key words:** tuberculosis, central nervous system, HIV infection.

Развитие туберкулёза на фоне прогрессирующего иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, как правило, носит агрессивный характер и часто заканчивается смертью больных [1,4,5,6]. Проведённые нами исследования показали, что наиболее высокий показатель летальности, достигающий 80-87%, регистрируется в группе больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом центральной нервной системы (ТЦНС), который развивается на фоне ранее леченого или находящегося в процессе лечения туберкулёза органов дыхания (ТОД) [2,3,7].

Эти данные явились основой для дальнейших исследований в направлении раннего выявления критериев высокого риска развития ТЦНС у больных с ТОД, что подразумевает своевременную коррекцию противотуберкулёзной терапии и, возможно – снижение летальности больных изучаемой группы.

Целью настоящего исследования явилось создание алгоритма выделения группы высокого риска развития туберкулёза ЦНС среди больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания.

### Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было проведено обследование 91 больного ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом ЦНС в сочетании с туберкулёзом лёгких и 256 больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания (изолированным или сочетанным с другими локализациями заболевания, но без поражения ЦНС), лечившихся и стационаре Иркутского областного противотуберкулёзного диспансера (ИОПТД) в 1999-2009 гг.

В группах преобладали лица молодого возраста (30,9±0,5 и 30,1±0,4 лет, соответственно), мужчины (77,6% и 71,1%, соответственно), неработающие (93,4% и 92,3%, соответственно).

В клинической структуре специфической патологии органов дыхания у больных с туберкулёзом ЦНС ведущее место занимала диссеминированная форма заболевания (58,5%), у больных с поражением органов дыхания – инфильтративный туберкулёз лёгких (58,6%). У большинства больных с туберкулёзом ЦНС определялись генерализованные процессы с вовлечением 3,1±0,1 органов (чаще лимфатических узлов – 45,5% и плевры – 18,9%), среди больных с ТОД преобладали сочетанные процессы с изменениями в 1,5±0,1 органах (чаще плевры – 27,7% и лимфатических узлов – 21,2%).

Более благоприятные клинические характеристики группы больных с ТОД, очевидно, были обусловлены меньшей выраженностью иммунодефицита, что подтверждено данными осмотра врача-инфекциониста Иркутского центра СПИД, который диагностировал 4Б стадию ВИЧ-инфекции у 75 (29,3%) больных с ТОД, 4В стадию у 181 (70,7%) больного

этой группы. У всех больных с патологией ЦНС была определена 4В стадия ВИЧ-инфекции.

Для выделения критериев высокого риска развития ТЦНС у больных с ТОД использовался дискриминантный анализ по 51-му диагностическому параметру, которые включали анамнестические, клинико-лабораторные и рентгенологические данные (в том числе – наличие распада лёгочной ткани, бактериовыделения и лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза, количество CD4+ лимфоцитов, показатели общего анализа крови, сочетание с внелёгочными локализациями туберкулёза, др.).

В программном пакете Statistica 6.0 использован метод дискриминантного анализа.

### Результаты и обсуждение

Результатом проведённого статистического анализа явилось выделение стандартизованных градаций информационных параметров, характеризующих высокий риск развития туберкулёза ЦНС у больных туберкулёзом органов дыхания (табл. 1). С учётом этих данных были составлены формулы линейных классификационных функций  $F_1$  и  $F_2$ :

$$F_1 = -1,94895 + 0,24091 \times K_1 + 0,33081 \times K_2 + 0,29973 \times K_3 + 0,55078 \times K_4 - 0,43639 \times K_5 - 0,17210 \times K_6$$

$$F_2 = -2,26724 - 0,19850 \times K_1 - 0,07071 \times K_2 - 0,08826 \times K_3 + 0,07053 \times K_4 - 0,03951 \times K_5 + 0,11417 \times K_6,$$

где числовые значения – это рассчитанные коэффициенты линейных классификационных функций, а  $K_{1-6}$  – стандартизованные градации информационных параметров (табл. 1).

Таблица 1

Стандартизованные градации информационных параметров, характеризующих высокий риск развития туберкулёза ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулёзом органов дыхания

Информационные параметры	Клинико-лабораторные градации параметров	Стандартизованные градации параметров
1. Клинические формы туберкулёза органов дыхания	Туберкулёз лёгких в сочетании с другими локализациями заболевания	-10
	Кавернозный или ограниченный инфильтративный туберкулёз лёгких (1-2 сегмента)	-4
	Казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный или распространённый инфильтративный туберкулёз лёгких (3 и более сегментов)	4
	Туберкулёзный плеврит	6
	Диссеминированный туберкулёз лёгких	7
	Туберкулёмы, очаговый туберкулёз лёгких	10
2. Палочкоядерные нейтрофилы, %	<3	-2
	3-13	2
	>13	0
3. Сегментоядерные нейтрофилы, %	<81	-5
	65-81	-2
	39-65	4
	>39	5
4. Общее количество лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	$\leq 2,1$	-4
	2,1-4,2	-1
	>4,2	1
5. Эозинофилы, %	<2	-1
	2-8	2
	>8	6
6. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	>31,7	-6
	3,31-31,7	-2
	$\leq 3,3$	3

С помощью этого метода высокий риск развития ТЦНС у ВИЧ-инфицированных больных ТОД можно выявить следующим образом. При поступлении больного в стационар определяется клиническая форма туберкулёза лёгких, наличие или отсутствие специфического поражения других органов, процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов, процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов, абсолютное количество лейкоцитов крови ( $\times 10^9/\text{л}$ ), процентное содержание эозинофилов крови и численное соотношение нейтрофильные лейкоциты (%) / лимфоциты (%) по общему анализу крови. Затем вычисляются линейные классификационные функции  $F_1$  и  $F_2$  по соответствующим формулам и сравниваются значения полученных результатов.

Принадлежность больных к  $F_1$  или  $F_2$  группе определяется по функции с преобладающим значением. Если больной с ВИЧ-ассоциированным туберкулёзом органов дыхания относится к группе  $F_1$ , можно прогнозировать отсутствие вероятности развития у него поражения ЦНС. При определении принадлежности больного к группе  $F_2$  можно прогнозировать значимую степень вероятности развития поражения ЦНС, то есть при  $F_2 > F_1$  больной с туберкулёзом органов дыхания имеет высокую степень риска развития туберкулёза ЦНС.

Неблагоприятное течение туберкулёза ЦНС, развившегося в рамках обострения ранее леченного или находящегося в процессе лечения туберкулёза органов дыхания, хорошо иллюстрируется следующим клиническим примером.

Клиническое наблюдение 1. Больная Ж., 22 лет, поступила в ИОПТД 31.08.09 г. в состоянии средней тяжести с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных значений, головные боли.

Из анамнеза выяснено, что с 2005 г. состоит на учёте по поводу ВИЧ-инфекции, которая получена половым путем, антиретровирусные препараты не принимала. Чувствует себя больной с июля 2007 г., когда появились сухой кашель, слабость. Лечилась самостоятельно, состояние не улучшалось. Постепенно по вечерам температура тела стала повышаться до  $40^{\circ}\text{C}$ , за период болезни похудела на 20 кг. Обратилась к врачу только 22.08.09 г., была госпитализирована в терапевтическое отделение по месту жительства, где проводилась неспецифическая антибактериальная терапия, не изменившая состояния больной. При проведении рентгенографии органов грудной клетки возникло подозрение на туберкулез, и пациентка госпитализирована в ИОПТД.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 31.08.2009 г. – в проекции правого лёгкого определялась негемогенная, малоинтенсивная инфильтрация лёгочной ткани с мелкими полостями распада, в левом лёгком – очаговые тени (рис. 1).

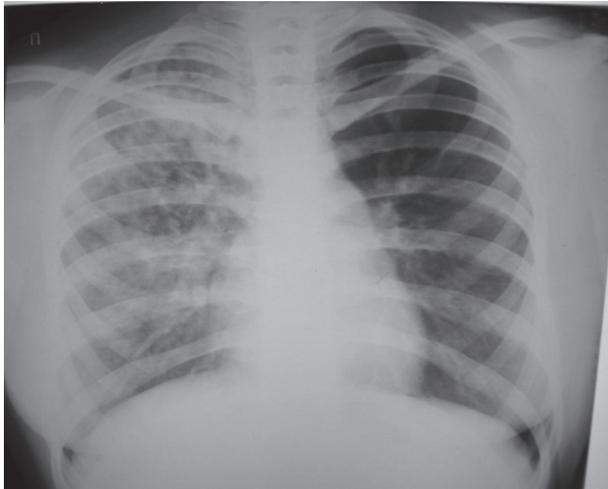


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной Ж. в прямой проекции от 31.08.2009 г. В правом лёгком тотально – негемогенная, малоинтенсивная инфильтрация лёгочной ткани с мелкими полостями распада, в левом лёгком – очаговые тени.

В общем анализе крови: эритроцитов –  $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоцитов –  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – 114 г/л, эозинофилов – 1%, палочкоядерных – 7%, сегментоядерных – 60%, лимфоцитов – 4%, моноцитов – 5%, СОЭ 47 мм/ч.

В мокроте люминесцентной микроскопией дважды были найдены микобактерии туберкулёза (МБТ). Проведенное обследование позволило выставить диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения МБТ(+) 1А. Было начато лечение по 1 режиму противотуберкулёзной химиотерапии: стрептомицин – 1,0 внутримышечно, изониазид 10% – 5 мл внутримышечно, рифампицин – 0,45 и пиразинамид – 1,5 перорально.

После некоторого улучшения состояния и кратковременного снижения температуры тела, со 2 недели от начала лечения пациентка снова стала предъявлять жалобы на уси-

ливающуюся головную боль и повышение температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ . Менингеальные симптомы не определялись, при осмотре окулиста патологии со стороны глазного дна не выявлено. 19.09.2009 г. появилось двоение в глазах, слабость в правых конечностях, возник общесудорожный приступ. Произведена спинномозговая пункция: в ликворе белок – 0,16 г/л, цитоз – 2 клетки в 1 мкл, нейтрофилы – 70%, лимфоциты – 30%, сахар – 2,3 ммоль/л, хлориды – 129 мкмоль/л, МБТ не обнаружены. При исследовании спинномозговой жидкости на комплекс нейрорециркуций получен отрицательный результат, профилактика этих заболеваний не проводилась.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга – в левой теменно-затылочной области определялся участок гиперинтенсивного сигнала в T2, изо-, гипоинтенсивного в T1, овоидной формы, с неровными, нечетким контурами, размерами до  $32 \times 21$  мм, с наличием внутренних септ, выраженным перифокальным отёком. При внутривенном усилении выявлен «оболочечный» тип накопления контрастного препарата по периферии описанной зоны. В теменной и затылочной долях справа субконвексально, в гемисферах мозжечка – множественные аналогичные зоны изменения сигнала, размерами до 11 мм, активно фиксирующие контрастный препарат (рис. 2). Заключение: МРТ-картину необходимо дифференцировать между множественными абсцессами головного мозга и метастатическим поражением ЦНС.

Больная осмотрена нейрохирургом, заключение: множественные абсцессы головного мозга, оперативное лечение не показано из-за распространенности процесса.

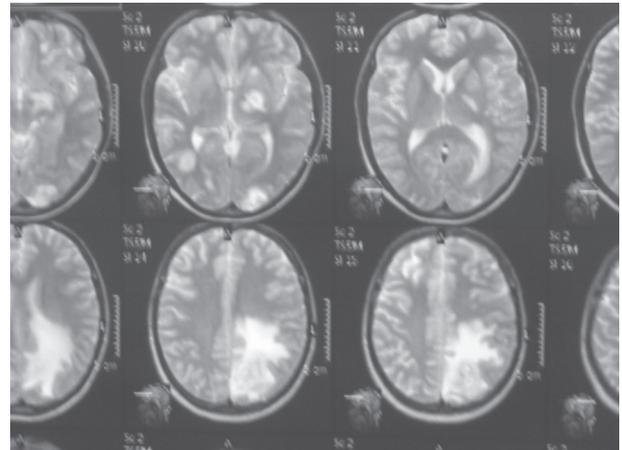


Рис. 2. МРТ головного мозга больной Ж. В левой теменно-затылочной области – гиперинтенсивный сигнал в T2, изо-, гипоинтенсивный в T1, овоидной формы, с неровными, нечеткими контурами, размерами до  $32 \times 21$  мм, с наличием внутренних септ, выраженным перифокальным отёком. В теменной, затылочной долях справа субконвексально, в гемисферах мозжечка – множественные аналогичные зоны изменения сигнала, размерами до 11 мм, активно фиксирующие контрастный препарат.

На фоне продолжающегося специфического лечения состояние больной прогрессивно ухудшалось, и 15.10.2009 г. при явлениях отека головного мозга наступила смерть больной.

С учётом анамнестических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных, был выставлен посмертный диагноз: Основной – ВИЧ-инфекция в стадии 4В вторичных заболеваний. Инфильтративный туберкулез правого лёгкого в фазе распада и обсеменения МБТ(+) 1А. Множественные абсцессы головного мозга. Осложнения: отек головного мозга.

На аутопсии у больной выявлены: инфильтративный туберкулез правого лёгкого и бронхопульмональных лимфатических узлов, туберкулёзный менингоэнцефалит, верифицированные гистологическим и микробиологическим методами.

Таким образом, у больной Ж. отмечено неблагоприятное течение туберкулёза ЦНС, развившегося на фоне противотуберкулёзной терапии специфического лёгочного процесса.

Предлагаемый нами алгоритм выявления больных с ТОД, имеющих высокий риск развития туберкулёза ЦНС, представлен в следующих клинических примерах.

Клиническое наблюдение 2. Больная З., 35 лет, посту-

пила в стационар Иркутского областного противотуберкулезного диспансера с жалобами на слабость, снижение аппетита и массы тела, умеренный кашель со скудной слизистой мокротой, повышение температуры тела по вечерам до 37,5–38,0С. Туберкулез выявлен при обращении с жалобами, которые появились около 1 месяца назад и постепенно нарастали. Из анамнеза известно, что в течение 5-ти последних лет состоит на учёте по ВИЧ-инфекции, антиретровирусные препараты не назначались.

После проведения опроса, общего осмотра, УЗИ внутренних органов, рентгенологического исследования органов грудной клетки и консультации врача-инфекциониста, был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В вторичных заболеваний. Инфильтративный туберкулез верхней доли левого лёгкого в фазе распада МБТ+ Лекарственная устойчивость к стрептомицину. 1А группа диспансерного учёта.

В общем анализе крови определялось: палочкоядерных нейтрофилов – 4%, сегментоядерных нейтрофилов – 68%, общее количество лейкоцитов –  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилов – 0%, соотношение нейтрофилов/лимфоциты =  $72/27 = 2,7$ .

На основании этих данных нами, при помощи таблицы 1, были рассчитаны стандартизованные градации информационных параметров, которые составили:  $K_1 = +4$  (поскольку распространённый инфильтративный туберкулез лёгких был единственной локализацией специфического процесса),  $K_2 = +2$  (поскольку число палочкоядерных нейтрофилов = 4%, то есть находилось в диапазоне 3–13%),  $K_3 = -2$  (так как число сегментоядерных нейтрофилов = 68% и находится в диапазоне 65–81%),  $K_4 = -1$  (поскольку общее количество лейкоцитов –  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ , то есть соответствует диапазону  $2,1-4,2 \times 10^9/\text{л}$ ),  $K_5 = -1$  (так как число эозинофилов = 0%, что меньше 2%),  $K_6 = +3$  (поскольку соотношение 2,7 меньше чем 3,3).

В соответствии с полученными данными, были рассчитаны линейные классификационные функции:

$$F_1 = -1,94895 + 0,24091 \times 4 + 0,33081 \times 2 + 0,29973 \times (-2) + 0,55078 \times (-1) - 0,43639 \times (-1) - 0,17210 \times 3 = -1,94895 + 0,96364 + 0,66162 - 0,59946 - 0,55078 - 0,43639 = -1,91032$$

$$F_2 = -2,26724 - 0,19850 \times 4 - 0,07071 \times 2 - 0,08826 \times (-2) + 0,07053 \times (-1) - 0,03951 \times (-1) + 0,11417 \times 3 = -2,26724 - 0,794 - 0,14142 + 0,17652 - 0,07053 + 0,03951 + 0,34251 = -2,71465$$

При сравнении полученных значений функций было установлено, что  $-1,91032 > -2,71465$ , то есть  $F_1 > F_2$ , из чего следует, что больная З. не имела оснований для прогнозирования развития туберкулеза ЦНС.

Дальнейшее наблюдение показало, что на фоне комплексной противотуберкулезной терапии по I режиму химиотерапии с учётом чувствительности МБТ, у больной наступило излечение заболевания в виде закрытия полостей распада, прекращения бактериовыделения. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, раннее прогнозирование отсутствия риска развития туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированной больной с туберкулезом органов дыхания явилось основанием для продолжения терапии по I режиму, что привело к благоприятному исходу заболевания с минимальными материальными затратами.

**Клиническое наблюдение 3.** Больной Д., 30 лет, поступил в стационар Иркутского областного противотуберкулезного диспансера с жалобами на слабость, выраженный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38–39С, жидкий стул до 5 раз в сутки, тошноту. Туберкулез выявлен при обращении с жалобами, которые появились около 4-х месяцев назад и постепенно усиливались. Из анамнеза известно, что является потребителем инъекционных наркотических веществ, в течение 4-х лет состоит на учёте по ВИЧ-инфекции, антиретровирусные препараты не получал.

После проведения опроса, общего осмотра, УЗИ внутренних органов, рентгенологического исследования органов грудной клетки и консультации врача-инфекциониста, был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В вторичных заболеваний. Диссеминированный туберкулез лёгких в фазе инфильтрации МБТ+. Туберкулез кишечника МБТ+. 1А группа диспансерного учёта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Деконенко Е.П. Туберкулез нервной системы // Неврологический журнал. – 2002. – №5. – С.4–10.
2. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Кая О.В., Гавриленко

В общем анализе крови определялось: палочкоядерных нейтрофилов – 3%, сегментоядерных нейтрофилов – 58%, общее количество лейкоцитов –  $7,4 \times 10^9/\text{л}$ , эозинофилов – 0%, соотношение нейтрофилов/лимфоциты =  $58/35 = 1,7$ .

На основании этих данных нами, при помощи таблицы 1, были определены стандартизованные градации информационных параметров, которые составили:  $K_1 = -10$  (поскольку у больного туберкулез лёгких сочетался с поражением кишечника),  $K_2 = +2$  (поскольку число палочкоядерных нейтрофилов = 3%, что относится к диапазону 3 – 13 %),  $K_3 = +4$  (так как число сегментоядерных нейтрофилов = 58%, что соответствует диапазону 39–65%),  $K_4 = +1$  (поскольку общее количество лейкоцитов –  $7,4 \times 10^9/\text{л}$ , что больше  $4,2 \times 10^9/\text{л}$ ),  $K_5 = -1$  (так как число эозинофилов = 0, что меньше 2%),  $K_6 = +3$  (поскольку соотношение 1,7 меньше чем 3,3).

В соответствии с полученными результатами, были рассчитаны линейные классификационные функции:

$$F_1 = -1,94895 + 0,24091 \times (-10) + 0,33081 \times 2 + 0,29973 \times 4 + 0,55078 \times 1 - 0,43639 \times (-1) - 0,17210 \times 3 = -1,94895 - 2,4091 + 0,66162 + 0,55078 + 0,43639 - 0,5163 = -3,22556$$

$$F_2 = -2,26724 - 0,19850 \times (-10) - 0,07071 \times 2 - 0,08826 \times 4 + 0,07053 \times 1 - 0,03951 \times (-1) + 0,11417 \times 3 = -2,26724 + 1,9850 - 0,14142 - 0,35304 + 0,07053 + 0,03951 + 0,34251 = -0,32415$$

При сравнении полученных значений функций было установлено, что  $-0,32415 > -3,22556$ , то есть  $F_2 > F_1$ , из чего следует, что больной Д. изначально имел высокий риск развития туберкулеза центральной нервной системы на фоне диссеминированного туберкулеза лёгких, сочетанного со специфическим поражением кишечника. Полученная информация послужила основанием для изменения химиотерапии с I-го режима на 2Б режим, сочетающий препараты I и 2 ряда.

Дальнейшее наблюдение показало, что через 2 недели после поступления в стационар на фоне комплексной противотуберкулезной терапии у больного Д. развился туберкулезный менингит, подтверждённый данными неврологического осмотра, анализа спинномозговой функции и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга. Однако произведённая ранее коррекция режима химиотерапии способствовала излечению специфического процесса не только в лёгких и кишечнике, но и в ЦНС. В предсмотренные для данной патологии сроки, больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с отсутствием жалоб, полной санацией ликвора, нормализацией общего анализа крови, прекращением бактериовыделения.

Следовательно, раннее прогнозирование высокого риска развития туберкулеза ЦНС у ВИЧ-инфицированного больного Д. с туберкулезом органов дыхания в сочетании с туберкулезом кишечника и соответствующая своевременная коррекция РХТ явились основой для благоприятного исхода заболевания у пациента Д.

Предлагаемый нами алгоритм выявления ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом органов дыхания (изолированным или сочетанным), имеющих высокий риск присоединения специфической патологии ЦНС, использован в 347 случаях. Точность алгоритма составляет 92%, что подтверждено комплексом клинических обследований неврологического статуса больных, данными МСКТ головного мозга, анализом состава спинномозговой жидкости в процессе лечения больных, а в случае смертельных исходов – данными патоморфологического исследования головного мозга.

Таким образом, предлагаемая нами методика выявления высокого риска развития туберкулеза ЦНС у больных с туберкулезом органов дыхания включает сравнение линейных классификационных функций  $F_1$  и  $F_2$ , которые определяются при помощи индивидуально вычисляемых стандартизованных градаций информационных параметров в соответствии с диагнозом и показателями общего анализа крови.

Использование предложенного алгоритма даёт возможность проведения своевременной коррекции противотуберкулезной терапии, что способствует снижению летальности больных изучаемой группы.

В.В. Особенности клинико-патоморфологических проявлений туберкулеза центральной нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – №5. – С.77.

3. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Быков Ю.Н., Загорская И.В. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №2. – С.209-211.

4. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелёгочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. – 2007. – №7. – С.16-19.

5. Перегудова А.Б., Шахгильдян В.И., Цветкова О.О. и др. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения ин-

фекционной больницы // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. №11. – С.9-22.

6. Рассохин В.В., Фомина М.Ю., Шербук Ю.А. Неврологические нарушения при ВИЧ-инфекции. Микобактериальные инфекции: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб., 2010. – С.183-204.

7. Филиппова Т.П., Кочкин А.В., Новицкая О.Н., Каня О.В. Особенности течения туберкулеза центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных больных // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №6. – С.91-93.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра фтизиопульмонологии, e-mail: filipova\_03@bk.ru, Кочкин Александр Викторович – доцент кафедры, к.м.н.; Новицкая Ольга Николаевна – заведующая отделением, к.м.н.; Филиппова Татьяна Павловна – заведующая кафедрой, д.м.н.; Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Чипизубов Василий Александрович – врач-нейрохирург; Сальникова Наталья Алексеевна – врач-фтизиатр; Загорская Ирина Владимировна – врач-невролог.

© НЕГРЕЙ В.Ф., КУКЛИН А.Г., АНДРЮЩЕНКО И.В. – 2012

УДК: 616.14-007.64-089.168:617.582

### ДИНАМИКА ПОВЕДЕНИЯ ФЛОТИРУЮЩЕЙ ЧАСТИ ТРОМБА НА ПРОТЯЖЕНИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ФЛЕБОТРОМБОЗА ПО ДАННЫМ ЦВЕТОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ

Владимир Фёдорович Негрей<sup>1</sup>, Андрей Германович Куклин<sup>1</sup>, Игорь Владимирович Андрющенко<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии, зав. – д.м.н. проф. Ю.В. Желтовский; <sup>2</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В статье обсуждается опыт ультразвукового цветового дуплексного сканирования (ЦДС) венозной системы бассейна нижней полой вены (НПВ) у 298 больных с острым флеботромбозом глубоких вен нижних конечностей, поступивших в отделение сосудистой хирургии Клинической больницы №1 г. Иркутска с 2006 по 2011 г. Всем больным при поступлении и в динамике на 2-й, 5-6-й и 11-12 дни проводилось ЦДС венозной системы бассейна НПВ. В 250 (83,9%) случаев выявлен пристеночный или окклюзионный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Анализируется группа из 48 (16,1%) больных с флотирующей частью верхушки тромба. Эта группа подверглась более тщательному наблюдению и дальнейшему анализу в связи с наибольшей эмбологической опасностью. ЦДС венозной системы НПВ проводилась через день для оценки динамики флотирующей части тромба в просвете сосуда. Локализация флотирующего сегмента была следующей: в 6 случаях он располагался в дистальном отделе нижней полой вены, в 4 – в наружной подвздошной вене, в 22 – в общей бедренной вене, в 6 – в бедренной вене, и в 10 – в подколенной. Всем больным в остром периоде на протяжении 11-12 суток проводилась стандартная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в лечебных дозах. Адекватная антикоагулянтная терапия с динамическим ультразвуковым контролем позволяют трансформировать флотирующий тромбоз в фиксированный или окклюзивный.

**Ключевые слова:** флеботромбоз, диагностика флеботромбоза, острый тромбоз глубоких вен, дуплексное ультразвуковое сканирование.

### THE DYNAMICS OF BEHAVIOUR OF FLOTTING PART OF BLOOD CLOT DURING THE ACUTE PERIOD OF PHLEBOTROMBOSIS ON THE DATA OF COLOR DUPLEX SCANNING

V.F. Negrey<sup>1</sup>, A.G. Kuklin<sup>1</sup>, I.V. Andryushchenko<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1)

**Summary.** In the paper the experience of colour duplex ultrasonic scanning (DUS) of vena cava inferior venous system is discussed. The scanning was carried out in 298 patients with acute deep vein thrombosis, who entered the Department of vessel surgery of the Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1 during 2006-2011. DUS of vena cava inferior venous system was carried out to all the patients in entering and in dynamics on the 2, 5, 6, 11 and 12 days. In 250 (83%) of cases a side or occlusive thrombosis of deep veins of low extremities was revealed. The group of 48 (16.1%) patients with floating part of apex of the blood clot was the most interesting for us. The greatest danger of embolism became a reason for careful observation and further analysis of this group. DUS of vena cava inferior venous system was carried out every other day to evaluate the dynamics of floating part of the blood clot in the lumen of vessel. In 6 cases the floating apex of the blood clot was situated in distal part of vena cava inferior, in 4 cases – in external iliac vein, in 22 cases – in general femoral vein, in 6 cases – in femoral vein, in 10 cases – in popliteal vein. Standard anticoagulant therapy by low-molecular heparin in medical doses was carried out during 11-12 days of acute period in all patients. Adequate anticoagulant therapy and ultrasonic control in dynamics permit to transform floating thrombosis into a fixed side thrombosis or into occlusive one.

**Key words:** duplex ultrasonic scanning, deep vein thrombosis.

Острый венозный тромбоз занимает особое место в патологии сосудов. Флеботромбозы имеют большой удельный вес в структуре заболеваемости. Ежегодно регистрируется в общей популяции 160 случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 100000 населения. Развитие ТГВ представляет реальную угрозу возникновения фатальной ТЭЛА, которая составляет 6% от всех причин смерти в РФ, или ТЭЛА с последую-

щим развитием хронической легочной гипертензии [2,5-7]. Острые тромбозы глубоких вен системы нижней полой вены нередко приводят к развитию посттромботической болезни (ПТБ) и возникновению хронической венозной недостаточности (ХВН) 3 ст., что приводит к стойкой инвалидизации [4]. Развитие ПТБ и его последствий создает значительные социальные и экономические проблемы. Особенностью

данного заболевания является ретромбоз, частота которого составляет более 20%. По литературным данным рассматривается два варианта ведения больных. Одни авторы рассматривают активную хирургическую тактику, в т.ч. установку кава-фильтра, при флотирующем ТГВ [4]. Другие – привержены консервативной тактике лечения [1].

Цель исследования: изучение динамики флотирующей части тромба в венозном русле в остром периоде флеботромбоза с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС), выработка дифференцированной тактики ведения пациентов с флотирующим ТГВ.

### Материалы и методы

В период с 2006 по 2011 гг. в отделении сосудистой хирургии Клинической больницы №1 г. Иркутска обследовано 298 больных в возрасте от 15 до 84 лет с острым ТГВ в системе нижней полой вены (НПВ). Все больные подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В 250 (83,9%) случаях выявлен пристеночный или окклюзионный ТГВ и 48 (16,1%) больных с флотирующей частью верхушки тромба. Эта группа и анализируется в данном исследовании. ЦДС венозной системы НПВ проводилось 1 раз в 2 дня для оценки поведения флотирующей части тромба в просвете сосуда. Всем больным выполнялось ЦДС венозной системы на УЗ-сканере АЛОКА-5500 и использованием конвексного датчика с частотой 2-3 МГц для нижней полой вены и подвздошных сегментов и линейного датчика с изменяемой частотой 5-12 МГц для исследования бедренно-подколенно-берцового сегментов. Исследование НПВ и подвздошных сегментов осуществляли в горизонтальном положении. Исследование вен ниже паупартовой связки проводили в вертикальном положении в покое с использованием дыхательных и компрессионных проб в «В», «ЦДС» и энергетическом режимах. При этом оценивался доплеровский спектр потока и направление кровотока. Исследование начинали с поперечного сканирования сосудистого пучка с переходом на продольное. Оценивали состояние и толщину стенки вены и функцию клапанных структур, наличие или отсутствие кровотока в вене и связь его с дыханием, наличие в её просвете гиперэхогенного образования, фиксированного или подвижного. Отмечали характер кровотока в просвете вены и в области тромба – пристеночный или перифокальный. Флотирующая часть тромба при этом имела только одну зону фиксации в проксимальном отделе последнего. Поток крови свободно омывал «верхушку» тромба со всех сторон, кроме проксимального отдела. Если же тромб омывался потоком крови с трёх и менее сторон, его считали пристеночным.

Для оценки легочного кровотока и кровотока в бассейне НПВ и подвздошных сегментов использовали мульти-спиральный компьютерный томограф: Siemens «Somatom Emotion 16».

Данные представлялись в абсолютных и относительных величинах.

### Результаты и обсуждение

Локализация флотирующей части тромба была следующей: в 6 (12,5%) случаях верхушка располагалась в дистальном отделе НПВ, в 3 (6,2%) – в подвздошный сегмент, в 4 (8,4%) – в наружной подвздошной вене, в 22 (45,8%) – в общей бедренной вене, в 6 (12,5%) – в бедренной вене и 10 (20,8%) – в подколенной.

Судьба флотирующей верхушки тромба в течение 3-5

дней развивалась в трёх направлениях: лизис, прогрессирование в проксимальном направлении с формированием обтурирующего флеботромбоза и фиксация к стенке вены с формированием пристеночного тромбоза.

Так в НПВ все флотирующие тромбы в остром периоде стали пристеночными. У двоих больных рецидивирующей характер ТГВ НПВ и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) через 1 и 2 года явились показанием к установке кава-фильтра. В отдалённом периоде наступил тромбоз зоны кава-фильтра в обоих случаях, что привело к синдрому нижней полой вены и тяжёлой венозной недостаточности обеих нижних конечностей.

В подвздошном сегменте в трех случаях флотирующий тромбоз трансформировался в обтурирующий и в одном случае выполнено оперативное лечение – перевязка наружной подвздошной вены выше флотирующей верхушки.

Течение флотирующего тромба в общей бедренной вене (ОБВ) было следующим: в 1 (2%) случае процесс прогрессировал в проксимальном направлении на наружный подвздошный сегмент с формированием обтурирующего тромба, в 11 (22,9%) случаях при флотирующей верхушке менее 5 см отмечалась фиксация её к стенке с сохранением оттока по глубокой вене бедра и притокам большой подкожной вены. В 1 (2%) случае отмечен лизис флотирующего участка.

Хирургическое вмешательство выполнено в 10 случаях. Показанием к операции явились два признака [3]:

- 1) отсутствие фиксации в течение 2-3 суток.
- 2) длина флотирующего участка 5 см и более.

В 9 случаях выполнена открытая тромбэктомия из общей бедренной вены с перевязкой бедренной вены ниже устья глубокой бедренной вены (ГБВ). В 1 случае пересечена поверхностная бедренная вена в области соустья с ОБВ. В раннем послеоперационном периоде зафиксировано 1 осложнение в виде ретромбоза ОБВ при сроке заболевания на момент вмешательства более 14 суток. В послеоперационном периоде ТЭЛА не зафиксирована.

При флотирующем характере ТГВ в подколенно-бедренном сегменте из 10 (20%) случаев, в одном случае у больного зафиксирован полный лизис тромботических масс в процессе лечения в стационаре. Дальнейшее наблюдение в течение 3 лет показало отсутствие клапанной недостаточности глубоких вен и клинических проявлений ПТВ. У 3 больных процесс прогрессировал в проксимальном направлении и был пристеночным. В одном случае тромботический процесс распространился с бедренной вены на наружную подвздошную вену. В 5 случаях наступил окклюзионный тромбоз бедренной вены до устья ГБВ.

Во всей этой группе больных с флотирующей верхушкой в острый период тромбоэмболических осложнений не зафиксировано. Двое с подколенно-бедренной локализацией уже поступили с ТЭЛА мелких ветвей и двое с ТГВ НПВ имели в течение 1 и 2 лет рецидив тромбоза и ТЭЛА, что явилось показанием к постановке кава-фильтра.

В основной группе из 250 больных с пристеночным или окклюзионным ТГВ в остром периоде во время лечения в отделении эпизод ТЭЛА зафиксирован в 7 (2,9%) случаях. Из них у 5 больных – ТЭЛА мелких ветвей, а у 2 – массивная ТЭЛА с летальным исходом. Один умерший являлся наркоманом, вторая больная поступила в отделение с 4 ст. онкологического заболевания.

Таким образом, частота флотирующего тромбоза в остром периоде ТГВ составила 16,1%. Системный подход к лечению и стандартная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами в острый период с динамическим ультразвуковым контролем позволяет добиться фиксации флотирующей части тромба, избежать ТЭЛА в 85,6% случаев.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 148 с.
2. Красник А.Ф. Тромбофлебит подкожных вен и флеботромбоз как острая проблема в сосудистой хирургии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – №3. – С.33-34.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – №1. – С.2-37.

4. Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Егоров А.А. и др. Реальная эмбологичность тромбозов вен нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10. №2. – С.81-83.
5. Comerota A.J., Paolini D. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal // Eur J VASC Endovasc Surg. – 2007. – Vol. 33. №3. – P.351-360.
6. Gathof B.S., Picker S.M., Rojo J. Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis // Eur J Med Res. – 2004. – Vol. 30. №9(3). – P.95-103.

**Информация об авторах:** Негрей Владимир Федорович – доцент, к.м.н.; Куклин Андрей Германович – ассистент, к.м.н.; Андрищенко Игорь Владимирович – врач сердечно-сосудистый хирург, 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 224746, e-mail: surgiva@mail.ru

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., КОЖЕВНИКОВ А.Б., ШИШКИН К.Г., БОРИСЕНКО Е.Г., ЗАРУБИН С.С., ЧЕТИН А.Ю. – 2012  
УДК: 616.713-006.3.04-089.844

### ПЛАСТИКА ДЕФЕКТОВ ГРУДНОЙ СТЕНКИ В ОСТЕОНКОЛОГИИ

Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2,3</sup>, Алексей Борисович Кожевников<sup>3</sup>,  
Константин Георгиевич Шишкин<sup>3</sup>, Елена Геннадьевна Борисенко<sup>3</sup>,  
Сергей Сергеевич Зарубин<sup>3</sup>, Алексей Юрьевич Четин<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>3</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, онкологическое отделение №10, зав. – А.Б. Кожевников)

**Резюме.** В статье обсуждается проблема выбора оперативного вмешательства при опухолевом поражении грудины, что в настоящее время представляет большую сложность в работе онколога-ортопеда; нет четко сформулированных показаний для того или иного вида хирургического вмешательства, в зависимости от нозологической формы, распространенности процесса и возможностей реабилитации. В данном материале представлены органосохраняющие операции, выполняемые в Иркутском областном онкологическом диспансере в настоящее время.

**Ключевые слова:** саркомы, органосохраняющие операции, грудина.

### THE RECONSTRUCTIVE SURGERY OF STERNAL DEFECTS IN ONCOLOGY

V.V. Dvornichenko<sup>1,2,3</sup>, A.B. Kozhevnikov<sup>3</sup>, K.G. Shishkin<sup>3</sup>, E.G. Borisenko<sup>3</sup>, S.S. Zarubin<sup>3</sup>, A.Y. Chetin<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Oncological Clinic)

**Summary.** In this paper the problem of a choice of operative intervention in surgical treatment of sternal tumors is discussed. This problem is a great complexity for oncologists-orthopedists. There are no accurately defined indications for each type of surgical intervention, depending on nosological form, prevalence of process and rehabilitation possibilities. This paper describes the methods of reconstructive surgery of sternum defects, which are performed in Irkutsk Regional Oncological Center.

**Key words:** sarcoma, chest, reconstructive, breastbone, sternum.

Злокачественные опухоли грудной стенки встречаются относительно редко. Поражение грудины составляет около 3,1% от общего числа больших опухолей костей локализаций. Наиболее часто опухоли костей передней грудной стенки представлены: хондросаркомы – 27%, остеосаркомой – 22%, фибросаркомой – 22% и др. До 30% опухолей грудины являются метастазами рака из разных органов [1,5].

Стандартом лечения первичных и вторичных злокачественных опухолей грудной стенки является комплексная терапия (расширенные хирургические вмешательства, химиотерапия, лучевая терапия).

Радикальное хирургическое вмешательство со строгим соблюдением требований онкохирургии продолжает

оставаться наиболее значимым вариантом лечения при большинстве сарком грудной клетки. Опухоли, локализующиеся в костях передней грудной стенки (грудина, ключица, ребра), могут вовлекать в процесс органы средостения, паренхиму легких, магистральные сосуды и нервные сплетения. Поэтому проведение радикального удаления опухоли должно проводить в учреждениях, где имеется возможность взаимодействия торакальных, сосудистых, пластических хирургов и остеонкологов [3,4,6].

Радикальное удаление местно-распространенных опухолей приводит к возникновению дефекта в плевральную полость или средостение. Это требует надежного устранения дефекта, включая герметизацию плевральной полости, восстановление прочности каркаса грудной клетки.

Расширенные хирургические вмешательства, современные возможности реконструктивной и пластической хирургии, систематизация различных методов восстановления целостности грудной стенки с использованием собственных тканей и синтетических материалов позволяют значительно расширить границы резектабельности у онкологических больных с распространенными формами злокачественных новообразований грудной стенки. Реконструктивно-пластический этап с восстановлением каркасной функции обеспечивает достаточную стабилизацию грудной стенки, предотвращая развитие парадоксального дыхания и дыхательной недостаточности.

В качестве примера приведем следующие наблюдения.

**Наблюдение 1.** Больная Д., 40 лет, диагноз: Хондрома грудины 1б клиническая группа.



Рис. 1. Хондросаркома грудины.

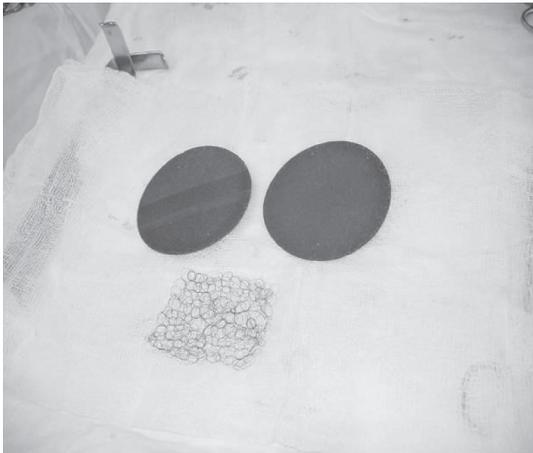


Рис. 2. Комплектующие протеза из никелид-титана.

Операция: резекция тела грудины. Дефект грудины замещен сеткой и пластинами из никелид-титана в виде «сэндвич». Послеоперационный период протекал без особенностей.

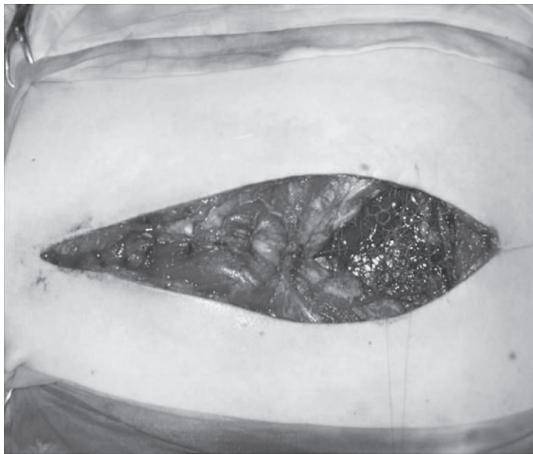


Рис. 3. Фиксация никелид-титановой сеткой.

Преимущества использования никелид-титана с сетчатым трансплантатом при эндопротезировании:



Рис. 4. Закрытие дефекта грудины пластиной из пористого никелид-титана в виде «сэндвич».

- биохимическая совместимость никелид-титана – отсутствие иммунных реакций, воспалительных процессов.
- реакция костной ткани на имплантацию пористого

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Мусаев Э.Р. Хондросаркома кости. – М.: Инфра-М, 2006. – С.102-104.
2. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф. Никелид

титанида титана заключается в том, что между костью и имплантантом формируется непосредственная связь с образованием зрелых костных структур как на границе кости – имплантат, так и в порах имплантата (к 3-му месяцу поры на 80% заполнены костной тканью).

- противомикробное действие имплантата насыщенного растворами антибиотиков (постепенное высвобождение из пор от 5 до 14 суток).

- коррозионная стойкость.

- легкость обработки материала [2].

Наблюдение 2. Больная Н., 45 лет, диагноз: Хондрома грудины 16 клинической группы. Операция: резекция тела грудины. Дефект грудины замещен синтетической сеткой и пластиной из протакрила в виде «сэндвич». Послеоперационный период протекал без особенностей.



Рис. 5. Дефект грудины с мобилизованным большим салынком.

Преимущества использования протакрила с сетчатым трансплантатом при эндопротезировании:

- возможность индивидуального протезирования при опухолях сложных локализаций (кости черепа, таза, грудины) без использования 3D- компьютерного моделирования.

- изготовление эндопротезов на операционном столе с учетом объема резекции.

- простая фиксация к окружающим тканям.

- минимальная стоимость эндопротеза.



Рис. 6. Пластика дефекта синтетической сеткой пластиной из протакрила в виде «сэндвич».

Таким образом, на сегодняшний день не существует четко сформулированных показаний для использования того или иного метода реконструкции при замещении дефекта грудной стенки в зависимости от его размеров и характера. Предложенные методики операций позволяют значительно сократить сроки лечения и реабилитации больных.

титана: Медицинский материал нового поколения. – Томск: МИЦ, 2006. – С.12-24.

3. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Адекватная хирургия опухолей конечностей: Монография. – М., 2001. – С.130-145.

4. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Адекватная хирургия при опухолях плечевого и тазового пояса: Монография. – М., 1998. – С.36-42.  
5. Malawer M., Sugarbaker P.H. Musculoskeletal Cancer

Surgery. – Dordrecht-Boston-London, 2001. – P.383-405.

6. Unni K.K., Inwards C.Y., Bridge J.A., et al. Tumors of the Bones and Joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4, 2005. – P.87-94.

**Информация об авторах:** Дворниченко Виктория Владимировна – главный врач, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, ИООД, e-mail: kozevn-40@yandex.ru; Кожевников Алексей Борисович – заведующий отделением; Шишкин Константин Георгиевич – врач-онколог; Борисенко Елена Геннадьевна – врач-онколог; Зарубин Сергей Сергеевич – врач-онколог; Четин Алексей Юрьевич – врач-онколог.

© ДОНИРОВ Б.А., ДОНИРОВА О.С., ЛИПАТНИКОВА Л.Г., ДУГАРЖАПОВ Б.О. – 2012  
УДК: 616.127 – 005.8: 611.018.74

## ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА СТАТИНОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Батор Ауржанаевич Дониров<sup>1</sup>, Оюна Сергеевна Донирова<sup>2</sup>,  
Людмила Геннадьевна Липатникова<sup>3</sup>, Бадма Очирович Дугаржапов<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, ректор – д.п.н., проф., член-корр. РАО С.В. Калмыков, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Плеханов; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров; <sup>3</sup>Республиканская клиническая больница, Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

**Резюме.** Целью исследования являлась оценка кардиопротективного эффекта статинов в раннем послеоперационном периоде у 163 больных, перенесших операцию коронарного шунтирования. Показано, что применение статинов в предоперационном периоде коронарного шунтирования уменьшало количество тромбоцитов, а также снижало частоту нарушений ритма, проводимости и изменений сегмента ST в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, статины, кардиопротективный эффект.

## THE STUDY OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF STATINS IN CORONARY ARTERY BYPASS OPERATIONS

B.A. Donirov<sup>1</sup>, D.C. Donirova<sup>2</sup>, L.G. Lipatnikova<sup>3</sup>, B.O. Dugarzhapov<sup>4</sup>  
(<sup>1</sup>Buryat State University, Ulan-Ude, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education;  
<sup>3</sup>Republican Hospital, Ulan-Ude)

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the cardioprotective effect of statins in the early postoperative period in 163 patients subjected to coronary bypass surgery. It has been shown that the use of statins in the preoperative period of coronary bypass surgery reduced platelet counts, and reduced the incidence of arrhythmias, conductivity and changes in ST-segment in the early postoperative period.

**Key words:** coronary heart disease, coronary artery bypass surgery, statins cardioprotective effect.

В настоящее время хирургические методы реваскуляризации миокарда заняли прочное место в лечении ИБС. Коронарное шунтирование (КШ) значительно улучшает качество жизни, а для определенной категории больных – и прогноз заболевания [1]. Однако во всем мире продолжает оставаться актуальной проблема госпитальных осложнений и смертности при операциях на сердце. Одним из современных подходов, способных оптимизировать периоперационный период больных с КШ, может быть подавление системной воспалительной реакции, причины которой связаны с хирургической травмой и использованием искусственного кровообращения [4,5]. Известные плейотропные эффекты статинов, проявляющиеся в снижении активности субклинического воспаления, стабилизации «ранимой» атеросклеротической бляшки, улучшении реологических свойств крови и особенно – положительном влиянии на эндотелий сосудов [2,3], позволяют предполагать их применение у пациентов, которым планируется КШ. Однако до сих пор нет единого мнения по вопросам необходимости предоперационной терапии статинами, нет рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по оценке клинической эффективности предоперационной терапии статинами у больных, подвергающихся открытой хирургической реваскуляризации миокарда [5,6].

Все вышеизложенное определило цель данной работы – изучить кардиопротективный эффект статинов в раннем послеоперационном периоде при операциях коронарного шунтирования.

### Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 163 больных с

ИБС, прооперированных в отделении сердечно-сосудистой хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко в период с 2010 по 2011 год. Всем больным была выполнена прямая реваскуляризация миокарда методом аорто- или маммарокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. Все больные получали терапию бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и нитратами. Антиагреганты были отменены за семь дней до операции. Из 163 больных 83 в течение 2 недель перед операцией получали статины, назначенные на амбулаторном этапе. Это были симвастатин в дозе 20 мг/сут или аторвастатин в дозе 10 мг/сут.

Перед госпитализацией все больные подписывали добровольное информированное согласие на вмешательство и на обработку их данных для научного исследования.

У больных до операции определялся общий холестерин (ХС), за критерий гиперхолестеринемии принимали значение ХС > 4,5 ммоль/л. Всем больным перед операцией проводилась эхокардиография (ЭхоКГ). За критерий гипертрофии ЛЖ (левого желудочка) принимали значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 125 г/м<sup>2</sup> – для мужчин и ≥ 110 г/м<sup>2</sup> – для женщин. Критериями систолической дисфункции левого желудочка считали конечно-диастолический размер (КДР) > 5,5 см и/или ФВ < 50%. У всех больных оценивались клинические особенности течения раннего послеоперационного периода – непосредственно после операции, на первые сутки, на вторые сутки и на третьи сутки после операции. Анализовали появление экстрасистолии, фибрилляции предсердий и желудочков, атрио-вентрикулярной блокады, тахикардии более 100 ударов в минуту, изменений сегмента ST.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Средние значения отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в независимых выборках определяли по Манну-Уитни. Составляли двумерные таблицы сопряженности. Мету сопряженности признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  по Пирсону.

### Результаты и обсуждение

Исходная клиническая характеристика больных в зависимости от приема статинов в предоперационном периоде представлена в таблице 1.

Клиническая характеристика больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, n=163

Показатель	Принимавшие статины, n=83		Не принимавшие статины, n=80		p
	n	%	n	%	
Избыточная масса тела и ожирение	60	72,2	65	81,2	0,17
Гиперхолестеринемия	40	48,1	46	57,5	0,23
Артериальная гипертензия	68	81,9	68	85	0,59
Сахарный диабет	9	10,8	20	25	0,01
Мозговой инсульт	-	-	1	1,25	0,23
Нарушения ритма и проводимости	8	9,6	14	17,5	0,14
Перенесенный инфаркт миокарда	66	79,5	61	76,2	0,61

Из таблицы видно, что среди больных, получавших статины, статистически значимо реже встречался сахарный диабет, в то время как в отношении других факторов риска и форм ИБС статистически значимых различий получено не было.

Характеристика эхокардиографических показателей прооперированных пациентов представлена в таблице 2.

Показатели эхокардиографии у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, n=163

Показатель	Принимавшие статины, n=83		Непринимавшие статины, n=80		p
	n	%	n	%	
КДР > 5,5 см	29	34,9	26	32,5	0,74
Гипертрофия ЛЖ	63	75,9	57	71,2	0,50
ФВ < 50%	14	16,8	21	26,2	0,14
Гипо-акинез	38	45,7	34	42,5	0,67
Аневризма ЛЖ	4	4,8	2	2,5	0,43

Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса.

Как видно из табличных данных, по показателям сократительной способности и степени ремоделирования миокарда статистически значимых различий среди больных, получавших и не получавших статины, также получено не было.

Распределение больных в зависимости от количества пораженных коронарных артерий представлено на рисунке 1.

Из рисунка видно, что у больных, получавших статины, чаще регистрировалось двухсосудистое поражение коронарных артерий ( $p=0,05$ ) в то время как одно- и трехсосудистое поражение среди больных обеих групп встречались одинаково часто.

Одним из важных моментов реализации кардиопротективного эффекта статинов является их способность уменьшать риск послеоперационного тромбоцитоза и тромбоцитарных осложнений [8]. Оценка количества тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде показала достоверную разницу в их количестве у больных, получавших и не получавших статины. Так, количество больных со снижением числа тромбоцитов ниже нормы в первые сутки составило 46 (55,4%) в группе, получавших статины, и 24 (30%) в группе, не получавших статины ( $p=0,001$ ). На вторые сутки количество составило 28 (33,7%) и 15 (18,7%) больных соответственно ( $p=0,02$ ).

Известно, что статины обладают защитным эффектом и в отношении развития послеоперационных нарушений ритма, прежде всего фибрилляции предсердий [4]. Показано, что статины предупреждают развитие фибрилляции предсердий как при использовании искусственного кровообращения, так и при выполнении операций «на работающем сердце» [9] за счет снижения воспаления, оценочного динамикой С-реактивного белка. В нашем исследовании анализ течения раннего послеоперационного периода у больных сравниваемых групп показал, что у больных, получавших статины, имела место тенденция к снижению частоты синусовой тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости и изменений сегмента ST, однако эти различия недостоверны (табл. 3). Возможно, полученные

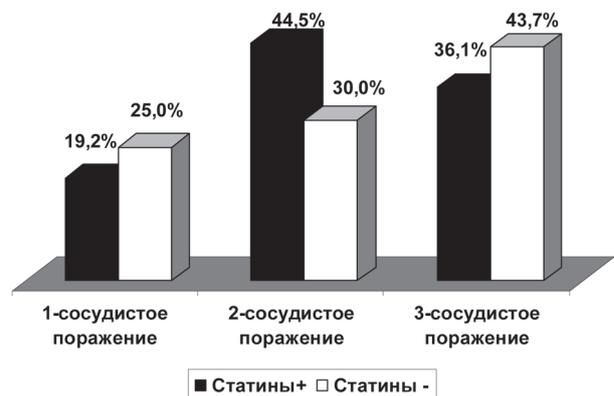


Рис. 1. Характеристика больных в зависимости от количества пораженных коронарных артерий ( $p=0,05$ ).

результаты объясняются коротким периодом наблюдения.

Количество неблагоприятных исходов за три дня в сравниваемых группах существенно не различалось. Так, часто-

Таблица 3

Динамика ближайшего послеоперационного периода

Показатель	Сразу после операции, %	Первые сутки после операции, %	Вторые сутки после операции, %	Третьи сутки после операции, %
Экстрасистолия				
Принимавшие статины	57,8	4,8	3,6	-
Не принимавшие статины	51,2	3,7	1,25	-
Фибрилляция предсердий				
Принимавшие статины	9,6	-	-	4,8
Не принимавшие статины	8,7	-	-	6,2
Синусовая тахикардия более 100 в минуту				
Принимавшие статины	15,6	15,6*	24,1	4,8
Не принимавшие статины	25	36,2	13,7	5,0
Фибрилляция желудочков				
Принимавшие статины	10,8	-	-	-
Не принимавшие статины	10,0	-	-	-
АВ-блокады				
Принимавшие статины	9,6	-	-	-
Не принимавшие статины	15	1,25	-	-
Изменения сегмента ST				
Принимавшие статины	36,1	14,4	9,6	2,4
Не принимавшие статины	43,7	17,5	15	6,2

Примечание: \* $p<0,05$  по сравнению с исходными значениями.

та интраоперационного инфаркта миокарда составила 14 (16,8%) в группе больных, получавших статины, и 9 (11,2%) в группе, не получавших статины ( $p=0,30$ ). Летальность составила 2 (2,4%) и 2 (2,5%) случаев соответственно ( $p=0,97$ ). Отсутствие значимых различий в частоте периоперационного инфаркта миокарда и летальных исходов также может быть объяснено коротким периодом наблюдения за больными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – №2. – С.21-29.
2. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Применение статинов (сообщение 14) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 77. №2. – С.101-106.
3. Протасов К.В. Атерогенная дислипидемия при сахарном диабете. Сообщение 1: патогенез, клиническая и прогностическая значимость, показатели контроля липидного обмена // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 112. №5. – С.5-9.
5. Taggart D.P., Browne S.M., Halligan P.W., Wade D.T. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118. – P.414-421.
5. Abreu J.E., Reilly J., Salzano R.P., et al. Comparison of

Таким образом, применение статинов в предоперационном периоде коронарного шунтирования уменьшает риск послеоперационного тромбоцитоза в раннем послеоперационном периоде. Назначение статинов до операции коронарного шунтирования позволяет снизить частоту синусовой тахикардии, фибрилляции предсердий, нарушений проводимости и изменений сегмента ST в раннем послеоперационном периоде.

frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. №5. – P.775-776.

6. Patti G., Chello M., Cadura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the Armyda-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P.1455-1461.

7. Powell B.D., Bybee K.A., Valeti U., et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P.785-789.

8. Christenson J.T. Preoperative Lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15. – P.394-399.

9. Ji Q., Mei Y., Wang X., et al. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – P.2244-2249.

**Информация об авторах:** 670045, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Семашко, д.7, Донирова Оюна Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры, тел. (3012) 41-66-70, e-mail: donirova@mail.ru; Дониров Батор Аюржанаевич – к.м.н., доцент, г. Улан-Удэ; Липатникова Людмила Геннадьевна – сердечно-сосудистый хирург; Дугаржапов Бадма Очирович – заведующий отделением.

© ОГЛОБЛИНА М.О., БРЕГЕЛЬ Л.В., КРУПСКАЯ Т.С. – 2012  
УДК: 616.127-036.22-053.2 (571.53)

### ОСОБЕННОСТИ ДИЛАТАЦИОННЫХ КАРДИОМИОПАТИЙ У ДЕТЕЙ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Марина Леонидовна Оглоблина<sup>1</sup>, Людмила Владимировна Брегель<sup>1</sup>, Тамара Семеновна Крупская<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. кафедрой – д.м.н., проф. Л.В. Брегель, <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии №1, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Мартынович)

**Резюме.** Проведен анализ медицинской документации 93 больных Иркутской области возраста 0-17 лет с диагнозом первичная (17 больных) и вторичная (76) дилатационная кардиомиопатия за период 5 лет. Исследована структура и особенности этиологии, дебюта, течения и исхода. Установлено, что вторичные дилатационные кардиомиопатии обычно связаны с перенесенным миокардитом (34%) или болезнью Кавасаки (27%). Среди первичных дилатационных кардиомиопатий у детей чаще встречаются идиопатические формы, реже семейные и ассоциированные со сложными генетическими синдромами (синдром Белса, Маршала). Идиопатические ДКМП в половине случаев дебютируют манифестно на 1 году жизни либо в дошкольно-школьном возрасте внезапной остановкой сердца, либо синкопальными состояниями. У остальной половины данной группы заболевание выявляется случайно. Тяжелая сердечная недостаточность (3-4 ФК) встречается в группе первичных дилатационных кардиомиопатий более чем у половины больных (63%) – значительно чаще, чем в группе вторичных дилатационных кардиомиопатий (7,9%), хотя средние значения показателей фракции изгнания левого желудочка и фракции укорочения волокон миокарда в этих группах не отличаются.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, вторичная кардиомиопатия, дети, хроническая сердечная недостаточность.

### DILATED CARDIOMYOPATHY FEATURES IN CHILDREN OF IRKUTSK REGION

M.L. Ogloblina<sup>1</sup>, L.V. Bregel<sup>1</sup>, T.S. Krupskaya<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** There has been conducted the analysis of medical records of 93 patients from Irkutsk region aged 0-17 years with diagnosis of primary (17 patients) and secondary (76), dilated cardiomyopathies for the period of 5 years. The structure and characteristics of the etiology, onset, course and outcome have been investigated. It has been established that the secondary dilated cardiomyopathy is usually associated with previous myocarditis (34%) or Kawasaki disease (27%). Among the primary dilated cardiomyopathy in children one can reveal more common idiopathic form, rarely-familial and associated with complex genetic syndromes (syndrome of Belsen, Marshall). Idiopathic dilated cardiomyopathies in half of cases are developed with sudden cardiac arrest or syncope at one year of age or preschool-school period. The rest part of this group of patients the diseases is revealed by chance. The severe heart failure (3-4 FK) occurs in the half of patients with primary dilated cardiomyopathies (63%) – more often than in the secondary group of patients with dilated cardiomyopathy

(7,9%), although the average values of left ventricular ejection fraction and shortening fraction of myocardial fibers in these groups are not differ.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, idiopathic cardiomyopathy, secondary cardiomyopathy, children, chronic heart failure.

Кардиомиопатии (КМП) являются одной из актуальных проблем в детской кардиологии. Они имеют разнообразную этиологию, в соответствии с которой подразделяются на первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные). Кардиомиопатии распространены, вероятно, достаточно широко, поскольку первичные КМП наследуются не только по аутосомно-рецессивному, но и по аутосомно-доминантному типу; а к вторичным кардиомиопатиям приводят воспалительные, опухолевые, ишемические, эндокринные и другие заболевания. Значительная часть КМП остается неидентифицированной, хотя прогноз поражений миокарда серьезен, поскольку они приводят к застойной сердечной недостаточности. Истинная распространенность КМП неизвестна, т.к. в течение долгого времени они могут протекать бессимптомно до появления первых признаков дисфункции левого желудочка. Как в мире, так и в России данные о распространенности КМП, представлены мало. Самой частой морфологической разновидностью КМП является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). ДКМП как этиологическая причина хронической сердечной недостаточности (СН), по данным исследования «ЭПОХА-О-ХСН», была выявлена у 3,7% больных России [3], хотя в европейском эпидемиологическом исследовании «Euroheart Survey HF» доля таких больных во взрослой популяции вдвое больше – 6,0% [4]. Среди больных с ДКМП семейные формы заболевания составляют 20-25% [1]. Другие авторы связывают с перенесенным вирусным миокардитом от 50 до 93% случаев ДКМП у детей, на основании данных гистологического исследования миокарда, полученных при эндомикардиальной биопсии [2].

Цель работы: исследование структуры и особенностей дилатационных кардиомиопатий у детей Иркутской области.

### Материалы и методы

Проведено исследование по обращаемости с 01.01.2006 по 31.12.2011 гг. в медицинские организации Иркутской области (областную детскую клиническую больницу, областную клиническую больницу, Ивано-Матренинскую детскую клиническую больницу) с анализом медицинской документации у 93 больных с ДКМП возраста 0-18 лет. Критериями для включения в выборку были данные о дилатации левого желудочка (ЛЖ) и снижении фракции изгнания при эхокардиографии, обнаружение дилатации ЛЖ при других инструментальных исследованиях (ангиографии, МРТ, МСКТ), а также запроотоколированные патологоанатомические заключения о дилатации полостей сердца у больных без пороков сердца.

Участие в исследовании сопровождалось обязательным подписанием протокола добровольного информированного согласия родителями детей и самими детьми в возрасте от 14 лет и старше. Соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

По этиологии больные были разделены на 2 группы: 1

группа – первичные, т.е. наследственные ДКМП были диагностированы у 17 больных; 2 группа – вторичные ДКМП – у 76. В группе первичных ДКМП незначительно преобладали мальчики; однако статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено. Хотя средние значения показателей фракции изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) и фракции укорочения волокон миокарда (ФУ) в обеих группах не отличались, клинические симптомы тяжелой СН (3-4 ФК) в группе 1 встречались значительно чаще, чем в группе 2 (табл. 1).

Данные представлялись в виде среднего (М) и стандартной ошибки среднего (m), а также в виде абсолютных и относительных величин. Статистическая обработка выполнялась с использованием z-критерия, критерия  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди 17 детей с первичными ДКМП у 3 (17,7%) ДКМП была семейной, т.к. у родственников 1-2 линии была зарегистрирована ДКМП и внезапная смерть. Еще у двоих 2 (12%) в 1-ой группе, ДКМП диагностирована на фоне генетических синдромов (синдром Белса и синдром Маршала), а у остальных 12 (71%) диагностирована идиопатическая наследственная ДКМП.

Три ребенка с семейной ДКМП из 1 группы принадлежали к 2 семьям. У всех этих троих больных симптомы заболевания в виде серьезной сердечной недостаточности появились с первого года жизни. Двоим из этих 3 больных (сibs) диагноз был поставлен в возрасте 1 и 3 месяца. Третий больной поступил под наблюдение кардиолога только в 15 лет с признаками декомпенсированной тотальной СН, хотя одышка отмечалась у него с первого года жизни, и его мать умерла в возрасте 34 лет от неустановленной причины, а также умерли две сестры в возрасте 9 и 16 лет от ДКМП.

Среди 12 больных с идиопатической ДКМП в 6 случаях заболевание дебютировало манифестно: 1) внезапной остановкой сердца на фоне общего благополучия (мальчик, 4 года); 2) синкопальным состоянием при физической нагрузке (мальчик, 13 лет); 3) симптомами СН с рождения – одышка при кормлении, плохая прибавка в массе (4 ребенка – 3 мальчика, 1 девочка, в возрасте 4 мес. – 8 лет). Еще у половины (6 из 12) больных идиопатическая ДКМП протекала без явных симптомов СН и была обнаружена: 1) у двоих больных при эхокардиографии во время диспансеризации (мальчик 2 года и девочка 9 лет), 2) еще у троих – при обследовании в связи другими заболеваниями (2 мальчика, 1 девочка, в возрасте 3 мес., 1 г. 8 мес., 15 лет) и 3) еще у одного мальчика в 7 лет при динамическом наблюдении кардиологом с первого года жизни по поводу небольшого межпредсердного дефекта.

С момента установки диагноза больные с наследственными ДКМП и симптомами застойной СН получают лечение диуретиками 16 (94%), ингибиторами АПФ – 15 (88%), дигоксином – 6 (35%). По поводу декомпенсированной СН на старте лечения применялись инфузии допамина, добутамина, нитратов, фуросемида – у 4 (24%). Метаболическую терапию (L-карнитин, коэнзим Q-10) получают двое (11%).

Летальный исход в группе наследственных ДКМП произошел у одной больной (6%) с синдромом Белса (сочетание ДКМП с арахнодактилией, отсутствием голосовых связок и лицевым дизморфизмом). Она погибла от некупируемой острой СН в первые сутки жизни. В настоящее время один больной в возрасте 15 лет с семейной ДКМП находится в листе ожидания на трансплантацию сердца (6% от 17). Остальные 16 (94%) наблюдаются кардиологами и постоянно получают препараты консервативной терапии застойной СН.

Во 2 группе вторичная ДКМП возникла после миокардита у 26 (34%) больных, после острого эпизода болезни Кавасаки – у 21 (27%). Еще у 29 (39%) вторичная ДКМП сформировалась на фоне следующих заболеваний: артерио-

Таблица 1  
Демографические данные и признаки сердечной недостаточности у детей с первичными и вторичными ДКМП

Параметры	Группы больных		p
	1 (n=17)	2 (n=76)	
возраст, г	7,5 ± 1,3	7,1 ± 0,5	>0,05
м	9 (52,9%)	32 (42,1%)	>0,05
д	8 (47,1%)	44 (57,9%)	>0,05
коэффициент М:Д	1,13	0,72	>0,05
дети с СН 1-2 ФК, n (%)	10 (58,8%)	70 (92,1%)*	0,001
дети с СН 3-4 ФК, n (%)	7 (41,2%)	6 (7,9%)*	<0,001
ФИ ЛЖ, %	53,9 ± 3,75	57,7 ± 1,4	>0,05
ФУ, %	28,7 ± 1,77	30,5 ± 1,0	>0,05

Примечание: \*

венозных шунтов (гемангиоматоз кожи плюс множественной гемангиоэндотелиомы с субтотальным поражением печени (3 (3,9%) больных), серьезных аритмий – хроническая предсердная тахикардия, желудочковая тахикардия, полная атриовентрикулярная блокада (10 (13,2%) больных), синдром Джервела-Ланге-Нильсена (1 (1,3%) больной), тяжелой анемии (2 (2,6%) больных), гипотиреоза (2 (2,6%) больных), гипертиреоза (1 (1,3%) больной), отравления парами ртути (1 (1,3%) больной), идиопатической гипертрофической остеоартропатии (пахидермопериостоза) (1 (1,3%) больной). Вторичная ДКМП в отдаленном периоде хирургической коррекции врожденных пороков сердца (дефекты предсердной/желудочковой перегородок, коронаро-пульмональная фистула, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии) наблюдалась у 8 (10,5%) больных.

Среди детей с постмиокардитической вторичной ДКМП, от начала миокардита до постановки диагноза прошел в среднем 1 год, у больных с болезнью Кавасаки – 2 года.

Во 2 группе произошел 1 (1,3%) летальный исход у девочки 4 месяцев жизни с ДКМП на фоне множественной гемангиоэндотелиомы с субтотальным поражением печени, множественными очагами в селезенке и коже. Полное выздо-

вление от вторичной ДКМП документировано у одного ребенка после отравления парами ртути. Остальные получают лечение по поводу основного заболевания и 92% получают лечение по поводу застойной СН диуретиками (92%), ингибиторами АПФ (63,8%), дигоксидом (6,8%).

Таким образом, ДКМП у детей Иркутской области в 76% случаев являются вторичными и обычно связаны с перенесенным миокардитом (34%) либо с перенесенной болезнью Кавасаки (27%). Среди первичных дилатационных кардиомиопатий у детей чаще встречаются идиопатические формы, реже семейные и ассоциированные со сложными генетическими синдромами (синдром Белса, Маршала). Идиопатические ДКМП в половине случаев дебютирует манифестно на 1 году жизни либо в дошкольно-школьном возрасте внезапной остановкой сердца, либо синкопальными состояниями. У остальной половины данной группы заболевание выявляется случайно. Тяжелая сердечная недостаточность (3-4 ФК) встречается в группе первичных ДКМП более чем у половины (63%) больных – значительно чаще, чем в группе вторичных ДКМП (7,9%), хотя средние значения показателей фракции изгнания левого желудочка и фракции укорочения волокон миокарда в этих группах не отличаются.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е.Н. Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – Т. 48. №1. – С.38-43.
2. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 536 с.
3. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н.

Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от вылечены фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7. №4. – С.165.

4. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F, et al. The EuroHeart Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P.442-463.

**Информация об авторах:** Оглоблина Марина Леонидовна – аспирант, e-mail: ogloblyan@rambler.ru;  
Брегель Людмила Владимировна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100,  
тел. 8(3952) 407719; Крупская Тамара Семеновна – проректор, доцент, к.м.н.

## ЮБИЛЕИ

УДК 616 (092)

### МЕНШИКОВА ЛАРИСА ВАСИЛЬЕВНА (К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

### MENSHIKOVA LARISA VASILEVNA (TO THE 55-ANNIVERSARY FROM BIRTHDAY)

В августе празднует свой юбилей доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины и общей врачебной практики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, главный специалист ревматолог, главный специалист по семейной медицине Министерства здравоохранения Иркутской области и главный специалист по семейной медицине г. Иркутска, президент Иркутского отделения и член президиума Ассоциации ревматологов России, Сибири и Российской ассоциации по остеопорозу Лариса Васильевна Меньшикова.

Окончив с отличием в 1980 году Иркутский медицинский институт по специальности «лечебное дело», после прохождения интернатуры на базе ГКБ №1 г. Иркутска, Л.В. Меньшикова работала врачом кардиологического отделения ГКБ №10, затем врачом ревматологического отделения ГКБ №1. Закончив аспирантуру, работала ассистентом на кафедре пропедевтики внутренних болезней ИГМИ. Под руководством профессора Юрия Аркадьевича Горяева успешно защитила в 1988 году в Ярославле кандидатскую диссертацию «Научные основы реабилитации больных ревматизмом на поликлиническом этапе».

С 1991 года совмещала работу на кафедре пропедевтики внутренних болезней с деятельностью на посту заместителя главного врача по терапии в Городской клинической больнице №1, проводя большую лечебную и организационно-методическую работу. В 1993-1994 годах работала главным терапевтом города, затем заместителем заведующего по страховой медицине в отделе здравоохранения администрации г. Иркутска. Ею впервые внедрены в работу городского инфарктного отделения определение миоглобина при инфаркте миокарда, проведение велоэргометрии на поликлиническом этапе, современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов. Однако призвание к педагогической и научной деятельности возвратили Ларису Васильевну снова на кафедру пропедевтики внутренних болезней. С сентября 1996 по 2002 год работала на кафедре терапии и кардиологии ИГИУВа. Будучи заведующей учебной частью, проводила большую работу по организации учебного процесса на кафедре. Организовала Центр профилактики остеопороза, который в 1999 году с открытием Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра был переименован в областной центр профилактики ревматических заболеваний и остеопороза, научным руководителем ко-



того она является. С этого времени она – главный ревматолог Иркутской области. Проводится большая работа по изучению эпидемиологии остеопороза и переломов в Иркутской области, в городах Иркутске, Шелехове, Ангарске, Усть-Илимске. Изучается частота и факторы риска вторичного остеопороза при бронхиальной астме, заболеваниях щитовидной

железы, ревматических заболеваний. Анализируются показатели временной и стойкой нетрудоспособности при ревматических заболеваниях, эффективность проводимой терапии.

В мае 2002 года защитила докторскую диссертацию «Клинико-эпидемиологическая характеристика остеопороза и его осложнений в Восточной Сибири», научными консультантами которой были член-корреспондент РАМН, профессор Александр Александрович Дзизинский и профессор, доктор медицинских наук Лидия Ивановна Беневоленская – президент Российской Ассоциации по остеопорозу. После защиты диссертации организовала и возглавила кафедру семейной медицины. В процесс обучения врачей сотрудниками кафедры широко внедряются инновационные технологии, дистанционное обучение, создаются учебные пособия, методические рекомендации. С 2004 года совместно с Департаментом здравоохранения Иркутской области и Управлением здравоохранения и социальной помощи населению г. Иркутска внедряется система оказания медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача). Проводится обучение врачей по национальному проекту «Здоровье», на циклах профессиональной переподготовки и циклах тематического усовершенствования в Иркутской области, Республике Бурятия, Агинском Бурятском автономном округе, Республике Тува, обучаются врачи в интернатуре

и клинической ординатуре, а также обучается средний медицинский персонал.

Наряду с педагогической и лечебной работой проводится большая научно-исследовательская работа. Лариса Васильевна является автором более 350 научных работ, 38 учебных пособий (10 утвержденных УМО для системы послевузовского профессионального образования), пособий для врачей и методических рекомендаций, 8 патентов. Под ее руководством защищены 10 кандидатских диссертаций (Н.А. Храмова, Е.В. Белых, О.В. Грудина, О.А. Шеголева, Т.Н. Петрачкова, Т.М. Максикова, А.С. Сидорова, Л.С. Дац, Е.Б. Колесникова, Ю.О. Варавко), выполняется 6 кандидатских диссертаций и 1 докторская. Организован областной Центр антицитокриновой терапии для больных ревматическими заболеваниями, создается областная база данных по регистрам больных ревматическими заболеваниями и получающих лечение биологическими агентами. Принимает участие в международных и Российских многоцентровых научных исследованиях по эпидемиологии ревматических заболеваний и остеопороза и их медико-социальной значимости, апробации новых методов лечения, выступает с докладами на республиканских и международных форумах.

Регулярно организывает и проводит областные, республиканские и с международным участием конференции, семинары.

Лариса Васильевна является президентом Иркутского отделения Ассоциации ревматологов России с 2004 года; президентом Иркутского филиала Российской ассоциации по остеопорозу; руководителем секции врачей общей практики (семейных врачей) Ассоциации терапевтов Иркутской области (АТИО); членом Правления Российской Ассоциации по остеопорозу; членом Правления Ассоциации ревматологов России и Сибири; членом Международной Ассоциации по остеопорозу; Общества специалистов по сердечной недостаточности и менопаузе, членом Российской Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей). Входит в Совет экспертов по ревматологии и остеопорозу, общей врачебной практики МЗ РФ; членом Научного Совета по ревматологии по эпидемиологии ревматических заболеваний и организации ревматологической службы в России. Является членом редколлегий журнала «Остеопороз и остеопатии», «Научно-практическая ревматология», «Общая врачебная практика».

Л.В. Меньшикова отмечена значком «Отличнику здравоохранения», грамотами Губернатора Иркутской области и Мэра г. Иркутска, Главного управления здравоохранения Иркутской области, благодарственными письмами «Клинической больницы №1 г. Иркутска» и международного выставочного комплекса «Сибэкспоцентр», Ассоциации ревматологов России и Российской Ассоциации по остеопорозу.

*В дни юбилея администрация Иркутской медицинской академии последипломного образования, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала» (Иркутск) сердечно поздравляют Ларису Васильевну и желают ей новых достижений в профессиональной сфере и счастья в личной жизни!*

## НЕКРОЛОГ

УДК 616 (092)

### ВЕРНОСТЬ ВРАЧЕБНОМУ ДОЛГУ (ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА В.В. ТРОФИМОВА)

### FAITHFULNESS TO MEDICAL DUTY (IN MEMORY OF PROFESSOR V.V. TROFIMOV)

В июле исполнился год, как нет с нами профессора, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой ортопедической стоматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, генерального директора ОАО «Городская стоматологическая поликлиника»

Ангарска Виктора Венедиктовича Трофимова.

Если вернуться в далекие 60-е, то студент Иркутского государственного медицинского института Виктор Трофимов точно знал, что будет стоматологом, и целенаправленно стремился постичь секреты профессионального мастерства. После



окончания в 1966 году вуза он начал трудовую деятельность с должности рядового врача стоматолога-ортопеда. И вскоре среди коллег и пациентов снискал репутацию ответственного, инициативного и целеустремленного врача-профессионала, который отличался острым восприятием всего нового и прогрессивного. В 1975 году В.В. Трофимова назначили главным врачом стоматологической поликлиники Ангарска. Для него открылась перспектива более широкого применения своих знаний, навыков и опыта.

Молодому руководителю предстояло доказать всем, а главное – себе самому, что он может не только качественно лечить пациентов, но и быть ответственным за судьбу лечебного учреждения и коллектива сотрудников. Уже тогда ярко проявился его талант организатора и мыслящего современными категориями врача-ортопеда, умелого руководителя, деятельность которого отличалась высокой эффективностью.

В те годы прогресс медицинской науки и потребности практического здравоохранения Иркутской области настоятельно требовали широкого внедрения научных разработок в медицинскую практику, а это было тесно связано с проблемой подготовки и переподготовки (повышения квалификации) врачей. Решить эти задачи был призван открывшийся в Иркутске Институт усовершенствования врачей, один из 7 вузов последиplomного медицинского образования в России. К открытию все новых кафедр образовательного учреждения приглашали крупных ученых и педагогов-медиков, опытных врачей-практиков. И когда в 1984 году был организован курс стоматологии, ставший впоследствии кафедрой, сомнений не было в том, что возглавить новое подразделение должен В.В. Трофимов. За годы бесценного руководства кафедрой Виктор Венедиктович успешно сочетал организаторскую, лечебную и научную работу. На кафедре проводятся циклы общего и тематического усовершенствования для врачей-стоматологов, а также профессиональная переподготовка по специальности «Стоматология ортопедическая» и стажировка по металлокерамике и имплантологии в стоматологии. Кафедра проводит также подготовку клинических ординаторов и интернов.

В научном плане сотрудники кафедры интенсивно работают над применением биологически активных веществ при лечении зубов и имплантации. Результаты научно-исследовательской деятельности получили достойное отражение в 3 кандидатских и 2 докторских диссертациях, защищенных преподавателями кафедры. Так, в своей докторской диссертации В.В. Трофимов дал экспериментально-клиническое обоснование применения силатранов в дентальной имплантологии. А его активная изобретательская деятельность подтверждена 14 патентами РФ. Он автор учебника «Стоматология», написал монографии «Инновационные технологии в протетике» и «Комплексное лечение зубов методами эндодонтии и ортопедии». Разработанные и запатентованные им конструкции зубных имплантатов успешно применяются во многих клиниках России. Лечебное учреждение, которое 45 лет возглавлял профессор В.В. Трофимов, стало прекрасной учебно-клинической базой Иркутского ГИУВа (ныне – медицинская академия последиplomного образования).

Стоматологию Ангарска Виктор Трофимов вывел на международный уровень. Это стало возможным после акционирования в 1994 году возглавляемой им поликлиники. На ее базе был создан Межтерриториальный центр стоматологической имплантологии – единственный в Сибири и на Дальнем Востоке. В нем осуществляются все виды лечения больных со сложной патологией челюстно-лицевой системы. Проводятся сложные работы при реставрации зубных рядов. Из рядовой

муниципальной поликлиники, которые есть во всех российских городах, ее генеральный директор создал современную клинику, оснащенную по последнему слову стоматологической техники. Стоматологический центр подобного уровня не имеет аналогов на территории Сибири и Дальнего Востока.

Лечить и протезировать зубы в Центр Трофимова едут пациенты не только из Иркутской области, но и со всего Дальнего Востока и даже бывшие соотечественники из-за границы. В 2009 году ОАО «Городская стоматологическая поликлиника» стало победителем национального конкурса «Лучшая стоматология России». Этого звания сотрудники добились не только за свою компетентность, глубокие знания и умения, но и за ведение социальных программ для школьников, инвалидов, пенсионеров.

В.В. Трофимов всегда большое внимание уделял кадрам и их профессиональной подготовке. Он понимал, что освоение новых технологий невозможно без постоянного обучения. 40 стоматологов и зубных техников, работающих в клинике Трофимова, прошли стажировку в Германии на учебной базе фирмы «Ивоклар-Вивадент» в городе Эльвангене. Стали традиционными ежегодные конференции, семинары и мастер-классы, проводимые на базе стоматологического Центра, в которых участвовали ведущие специалисты Западно-Европейских стоматологических центров.

В последние годы активно налажено сотрудничество Центра с Западно-Европейской академией и университетом г. Мюнстер, Токийским университетом общей медицины и стоматологии, с коллегами из Германии, Индии и Японии, со многими НИИ Сибири и Дальнего Востока.

На протяжении 15 лет Виктор Венедиктович Трофимов являлся главным стоматологом Иркутской области. Он добился того, чтобы в Иркутске, Шелехове, Саянске, Братске и других городах Приангарья внедряли новейшие методы стоматологического лечения больных, значительно улучшили оснащение стоматологических кабинетов современным оборудованием.

За вклад в развитие стоматологической службы В.В. Трофимов награжден орденами Почета, «Звезда Отечества», Золотым орденом «За заслуги перед стоматологией России». Ему присвоены Почетные звания «Заслуженный врач Российской Федерации», «Заслуженный врач Республики Бурятия», «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации», «Маршал в сфере управления», «Почетный гражданин города Ангарска».

С 1998 г. по 2002 г. В.В. Трофимов был Вице-президентом академии «Эстетической и косметической стоматологии». С 2005 г. входил в состав Международного благотворительного фонда «Добрые ангелы мира», в рамках которого работает международная благотворительная программа «От сердца к сердцу». Центральным направлением программы является проект «Вернем детям улыбку!». Он ориентирован на помощь детям с тяжелыми формами челюстно-лицевой патологии, для которых операция – единственный шанс нормально развиваться. Финансирование высокотехнологичных операций осуществляется за счет целевых средств, поступающих в виде благотворительных пожертвований от меценатов.

За благотворительность Виктор Венедиктович удостоен звания Кавалера ордена «Меценаты столетия», награжден орденами «Слава Нации», «За возрождение благотворительности и меценатства», медалью «Почетный меценат и благотворитель», знаком «Международная Академия меценатства». На здании родной ему поликлиники Ангарска установлена памятная табличка, в холле – бюст Трофимова. Его имя высечено на памятной плите в архитектурно-парковом комплексе «Добрый Ангел Мира», который возведен в городе Новозыбков Брянской области, занесено в Золотую книгу нации и Энциклопедию «История России нового времени», золотыми буквами написано на символическом Кольце Вечности, венчающем колоннаду главного архитектурно-паркового комплекса Ангел-Хранитель Добра и Мира в парке 850-летия Москвы.

Высокая квалификация врача, совершенное владение современным арсеналом различных методов диагностики, лечения и протезирования зубов, компетентность, глубокие знания, прекрасные организаторские способности поставили В.В. Трофимова в ряд самых достойных представителей поколения, к которому он принадлежал. «Если ты выбрал дорогу, то необходимо идти по ней, преодолевая все трудности» – таково его жизненное кредо. Этому он учил своих коллег и учеников, которые достойно продолжают его дело.