

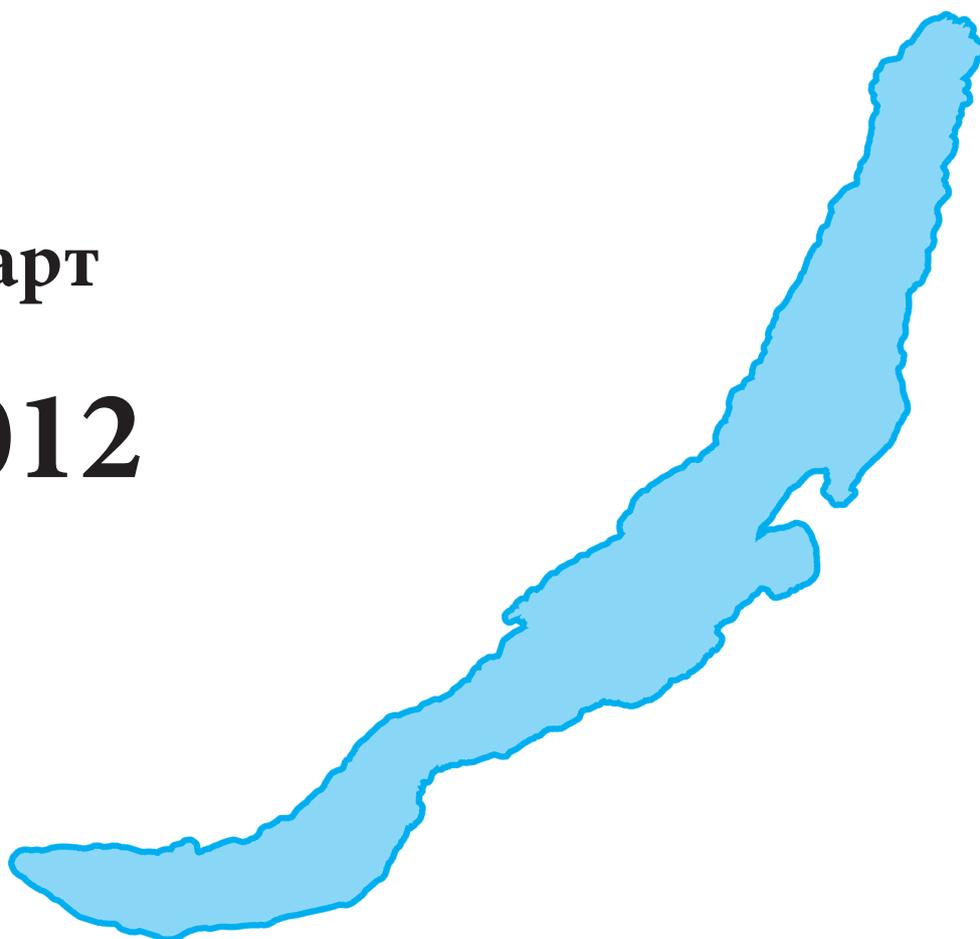
**СИБИРСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

---

**2**

**март**

**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 «полutorный»). 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 25.02.2012  
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

---

**№ 2**

**март**

**2012**

**ТОМ 109**

**Редакционная коллегия:**

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

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

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

- Моргун А.В. Основные функции гематоэнцефалического барьера ..... 5  
 Онучина Е.В. Проблемы медикаментозного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ..... 8

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Исакова Н.Б., Астахов В.В., Ларионов П.М., Качесов И.В. Паховые и брыжеечные лимфатические узлы в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки ..... 12  
 Лебедева Е.А. Антиоксидантные эффекты эритропоэтина при лечении сочетанной черепно-мозговой травмы. 17  
 Клоков В.А. Значение «безнатяжной» пластики грыжевого дефекта в профилактике тромбоемболических осложнений у больных послеоперационными вентральными грыжами ..... 20  
 Бальхаев И.М., Николаев С.М. Влияние апилака на устойчивость при иммобилизационном стрессе ..... 23  
 Муравьева Н.Г., Савченко А.А., Манчук В.Т. Особенности состояния иммунного статуса у детей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и при их ассоциации с лямблиозом ..... 24  
 Бунова С.С., Михайлова Л.В., Билевич О.А., Исупова О.Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе ..... 27  
 Мальков О.А., Куракин В.И., Гириш А.О., Панфилов С.В. Оценка эффективности различных вариантов нутритивной поддержки у больных с колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде ..... 30  
 Есипович Т.В., Баринов С.В., Долгих В.Т., Басин Б.Л. Прогнозирование риска развития тяжелой преэклампсии на основании изучения панкреатической дисфункции ..... 33  
 Березников А.В., Конев В.П., Ахмедов В.А., Письменный И.В. Судебно-медицинская экспертиза случаев оказания терапевтической помощи больным с бронхиальной астмой ..... 36  
 Кушнарченко Н.Н., Говорин А.В., Кушнарченко К.Е. Состояние функции эндотелия у больных первичной подагрой. 39  
 Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Влияние полиоксидония на механизмы регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления ..... 42  
 Макарова М.В., Потупчик Т.В., Прахин Е.И., Эверт Л.С., Бакшеева С.С. Прогнозирование типа адаптации детей в условиях интенсификации учебного процесса ..... 46  
 Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Чистякова М.В., Чередник А.В. Нарушения кардиогемодинамики и суточного профиля артериального давления у больных хроническим простатитом ..... 48  
 Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балыкина А.В., Малгатаева Е.Р., Попова А.Д., Янкилевич С.А. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости ..... 51  
 Трифонова Э.В. Сократительная функция желчного пузыря в зависимости от тиреоидного баланса у здоровых лиц и больных желчнокаменной болезнью ..... 54  
 Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Потапова М.В. Особенности иммунологического состояния и уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у серонегативных и серопозитивных больных ревматоидным артритом ..... 57  
 Дьякович О.А., Черняк Ю.И. Оценка состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков у крыс в условиях ингаляционного воздействия винилхлорида ..... 61  
 Радаева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами ..... 63  
 Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Дистрофия вульвы или хронический вульвит? Микробиологическое и морфологическое обоснование ..... 66

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Гайдаров Г.Г., Бардымова Е.В. О выявлении сахарного диабета в ходе проведения дополнительной диспансеризации работающих граждан Иркутской области в 2006-2010 гг. .... 69  
 Лопухова В.А. Бронхиальная астма: региональная структура потребления лекарственных средств в лечебных учреждениях ..... 71  
 Тарасенко И.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности больных и врачей к фармакотерапии хронической обструктивной болезни лёгких ..... 73  
 Карева Н.Н., Баатар Б. К вопросу регулирования развития аптечной службы (на примере Санкт-Петербурга и Улан-Батора) ..... 75

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Черкасов С.В., Семенов А.В. Микробная регуляция антагонистической активности лактобактерий ..... 78  
 Горина А.С., Колесниченко Л.С., Бормотова Н.Н. Содержание аминокислот и нейромедиаторов в сыворотке крови детей с синдромом дефицита внимания / гиперактивности ..... 82  
 Мецакова Н.М., Шахметов С.Ф., Кожевников В.В. Гигиеническая оценка шумового фактора в современных крупнотоннажных производствах винилхлорида и поливинилхлорида ..... 84  
 Карабинская О.А., Иштулин В.Г., Макаров О.А., Колесникова О.В., Атаманюк А.Б., Губин Д.Г. Распространенность табакокурения в студенческой среде (информация к размышлению) ..... 86  
 Демидова С.В., Орлова Г.П., Лим Т.Е., Шкляревич Н.А. Аэрополлютанты и заболеваемость населения Санкт-Петербурга болезнями органов дыхания в различных возрастных группах ..... 90  
 Казакова Т.В., Фефелова В.В., Ермошкина А.Ю., Колоскова Т.П., Фефелова Ю.А., Моисеенко С.А. Изменение распределения конституциональных типов и соматотипов у женщин за последние десятилетия ..... 92  
 Тулякова О.В., Четверикова Е.В. Изучение нервно-психического здоровья детей с рождения до 7 лет с учетом пола и наличия аэротехногенного загрязнения в месте проживания ..... 96  
 Ткачук Е.А., Филиппов Е.С., Ямицкова О.А. Оценка информационно-психологической безопасности школьных

учебников с помощью показателя Флеша и индекса Фога .....98

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Зыкова И.Д., Ефремов А.А. К вопросу перспективности эфирного масла *Filipendula Ulmaria* (L) Maxim как источника метилсалицилата .....101  
Кисиева М.Т., Зяблинцева Н.С., Компанцев В.А., Белоусова А.Л., Васина Т.М. Совершенствование способа получения сиропа фруктозосодержащего из клубней топинамбура .....102  
Кривошеев И.М., Минович В.М. Изучение химического состава надземных органов спиреи иволистной (*Spiraea salicifolia* L.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии .....104

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Коньшико Н.А. Клинические последствия длительного применения строгой диеты у женщины репродуктивного возраста .....105  
Кошель А.П., Дибина Т.В., Клоков С.С., Артеменко М.В., Панкратов И.В. Возможности трехмерной ультразвуковой визуализации в диагностике патологии грудного отдела пищевода .....108  
Урсуленко Е.В., Мартынович Н.Н., Толмачева О.П., Ованесян С.В. Случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель, осложнившейся развитием острого нарушения мозгового кровообращения и гемотораксом ..... 114  
Свиштунов В.В. Характеристика случаев летальных исходов от острых пневмоний в соматических стационарах г. Иркутске в период эпидемии гриппа в 2009 г. .... 118  
Максикова Т.М., Губин Г.И., Калягин А.Н., Губин Д.Г. Возможности использования функционального продукта питания (вафли «Стеша») ..... 120  
Фирсова Л.В., Стальмахович В.Н. Диагностика тромбофилических нарушений у детей с хирургической патологией и гематомезенхимальной дисплазией ..... 123  
Мунхзул Сухэбатор, Жав Балдан, Чимэдсүрэн Очир. Факторы риска рождения мертвого плода ..... 125  
Щаднева С.И., Белозерцева Л.В., Пархоменко Ю.В., Устинова Е.Е., Митин Н.А. Случай диагностики и эффективного лечения пациентки с синдромом Чарга-Стросса .....128

### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зобнин Ю.В., Майборода А.А., Калягин А.Н. Профессор Н.П. Бушмакин ..... 131  
Майорников Ю.Д., Усов Л.А. Вероника Ивановна Высоцкая (к истории медицины Иркутска) ..... 136  
Быков Ю.Н., Окладников В.И. История кафедры нервных болезней ИГМУ за 90 лет ее существования (1922-2012) .....138

### ЮБИЛЕИ

Брегель Александр Иванович (к 60-летию со дня рождения) .....144

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МОРГУН А.В. – 2012  
УДК 612.824

## ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

*Андрей Васильевич Моргун*

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра педиатрии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Т.Е. Таранушенко, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель НИИ – д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

**Резюме.** В статье рассмотрена структура и функции гематоэнцефалического барьера и нейроваскулярной единицы. Основными клетками, входящими в их состав являются эндотелиоциты, перициты, астроциты и нейроны. Основные функции гематоэнцефалического барьера: локальное управление кровотоком головного мозга, в соответствии с потребностями тех или иных анатомических областей; метаболическое обеспечение нейронов и метаболизма синапсов; защитная функция от нейротоксических веществ.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер, межклеточные взаимодействия, плотные контакты, проницаемость, Р-гликопротеин.

## THE PRINCIPAL FUNCTIONS OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER

*A. V. Morgun*

(Krasnoyarsk State Medical University)

**Summary.** The paper describes the structure and function of blood-brain barrier and neurovascular unit. The principal cells, entering it are endothelial cells, pericytes, astrocytes and neurons. The main functions of the blood-brain barrier are: local control of cerebral blood flow; metabolic support of neurons and synapses and the protective function against neurotoxic substances.

**Key words:** blood-brain barrier, cell interactions, tight junctions, permeability, P-glycoprotein

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является функциональной структурой головного мозга, регулирующей проникновение в ЦНС различных чужеродных, ядовитых веществ и соединений, проникающих в кровь или образовавшихся в самом организме, в том числе и лекарств, способных повредить нервные клетки головного и спинного мозга [19]. Такой барьер не является непреодолимой преградой, отделяющей центральную нервную систему от общей внутренней среды. Непроницаемость его относительна и зависит от количества и концентрации находящихся в крови веществ, состояния организма, длительности пребывания вещества в организме, от внешних воздействий и ряда других причин. В целом, функции нейроваскулярной единицы, можно разделить следующим образом: 1. Локальное управление кровотоком в головном мозге, в соответствии с потребностями тех или иных анатомических областей; 2. Метаболическое обеспечение нейронов и метаболизма синапсов; 3. Защитная функция от нейротоксических веществ.

Анатомические элементы, из которых складывается структура барьера, не только защищают мозг, но и регулируют его жизнедеятельность, питание, выведение продуктов обмена веществ. Этими элементами являются функционально и анатомически связанные между собой эндотелиоциты капилляров головного мозга, астроциты, нейроны и перициты.

Рассматривая систему защиты ЦНС от проникновения потенциально токсичных и опасных веществ из крови можно выделить три линии обороны:

1). Клеточный барьер, образованный самими клетками ГЭБ и межклеточными плотными контактами, ограничивающий свободное передвижение водорастворимых веществ, эндоцитоз и трансцитоз.

2). Ферментативный барьер – обеспечивается комплексом ферментных систем, таких как ацетилхолинэстераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, моноаминоксидаза и другими ферментами, участвующими в метаболизме лекарственных препаратов и способных разрушать различные химические вещества.

3). Система эффлюксных АВС-белков-переносчиков (АТФ-binding cassette transporters), представленных белками АВСВ1 (Р-гликопротеин), АВСС1, АВСС4 и АВСС2 (ВСР-протеин).

*Эндотелиоциты.*

Эндотелиоциты капилляров головного мозга принципиально отличаются от эндотелиоцитов других органов и тканей организма. Именно им отводится одна из основных ролей в непосредственной регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера. Так для эндотелиоцитов, входящих в состав нейроваскулярной единицы, характерно: повышенное содержание митохондрий [34], отсутствие фенестраций капилляров [16], высокая трансэндотелиальная электрическая устойчивость, минимальная пиноцитозная активность [37], наличие «плотных контактов» (tight junctions), что значительно ограничивает парацеллюлярную проницаемость [7,26]. Ко всему вышеперечисленному важную протективную роль эндотелиоцитов в составе нейроваскулярной единицы, объясняет уникальный набор рецепторного аппарата, транспортных белков, неселективных, эффлюксных помп [5].

*Перициты.*

В последних работах, посвященных исследованиям особенностей проницаемости ГЭБ, уделяется внимание перицитам как одному из элементов НВЕ. Перициты или клетки Руже представляют собой удлинённые многоотростчатые клетки, расположенные вдоль длинной оси капилляра. Для цитоплазмы перицитов характерно наличие фибриллярных элементов и микропиноцитозных пузырьков, на мембранах которых выявляется АТФ-азная активность. Многочисленные отростки, охватывают капилляры и посткапиллярные вены, контактируют с эндотелиальными клетками и аксонами симпатических нейронов. Они передают нервное возбуждение от нейрона эндотелиоцитам, что приводит к накоплению или потере клеткой жидкости. Это, в свою очередь, приводит к расширению или сужению просвета сосудов [35]. В настоящее время перициты считаются малодифференцированными клеточными элементами, участвующими в ангиогенезе, эндотелиальной проли-

ферации и воспалительных реакциях [14]. Они оказывают стабилизирующий эффект на новые сформировавшиеся сосуды и приостанавливают их рост. Важную роль в этом процессе играет TGF-beta1 (трансформирующий ростовой фактор). Исследования *in vitro* показали, что при взаимодействии эндотелиальных клеток и предшественников перицитов происходит активация TGF-beta1. Это в свою очередь приводит к уменьшению пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, стимулирует дифференцировку предшественников перицитов в зрелые перициты. Образование перицитов и накопление внеклеточных матричных белков способствует окончательному развитию сосудов и переходу их в стабильное состояние. В случае отсутствия перицитов отмечается эндотелиальная гиперплазия, патологическая васкуляризация головного мозга и повышенная проницаемость ГЭБ [3].

#### Астроциты.

В целом же работа всех транспортных систем нейроваскулярной единицы и гематоэнцефалического барьера контролируется астроцитами [2]. Астроциты окутывают своими окончаниями сосуды и контактируют непосредственно с эндотелиоцитами [13].

Впервые предположение о регулирующей роли на активность эндотелиоцитов в гематоэнцефалическом барьере предположили Davson и Oldendorf в 1967 году [12]. Позднее, опытным путем было подтверждена роль астроцитов в регуляции проницаемости ГЭБ. Было установлено, что астроциты специфически влияют на развивающуюся сосудистую ткань и определяют свойства эндотелиоцитов ГЭБ [39]. При этом эндотелиоциты приобретают способность к повышенной экстррузии ксенобиотиков из ткани мозга [25].

Подобные результаты получены и в опытах *in vitro*, где добавление астроцитов в со-культуру значительно снижало проницаемость ГЭБ для ксенобиотиков [21,41]. При этом было обнаружено снижение функциональной активности эндотелиоцитов при временной локальной деструкции астроцитов, с последующим восстановлением активности ГЭБ [44].

Наряду с этим есть работы, показывающие, что функции ГЭБ остаются длительное время неизменными даже в тех областях мозга, где произошли значительные разрушения астроцитов [27]. Предполагается, что астроциты являются посредниками и осуществляют лишь передачу регулирующих сигналов от нейронов к эндотелиоцитам [4], в частности, через кальций-опосредованные взаимодействия между астроцитами и эндотелиоцитами, а также через пуриnergические взаимодействия. Они способны вырабатывать различные нейроактивные вещества, включая нейропептиды, факторы роста, эйкозаноиды и стероиды [31]. Также установлено, что в формировании ГЭБ участвуют трансформирующий ростовой фактор альфа (TGF- $\alpha$ ) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Именно этим двум факторам отводится роль в развитии и поддержании плотных контактов между эндотелиоцитами [1]. Астроциты регулируют проницаемость воды через ГЭБ с помощью белка аквапорина (AQP4). Максимальная экспрессия указанного белка обнаружена в окончаниях астроцитов, в местах контакта с эпителиоцитами [36]. Также огромное количество астроцитов вокруг сосудов, можно объяснить повышенной потребностью нейронов в глюкозе и особенностями нейрон-астроцитарных взаимодействий. Астроциты экспрессируют большое количество транспортеров глюкозы, конвертируют глюкозу в лактат и только после этого доставляют лактат к нейронам [40].

#### Нейроны.

Капилляры головного мозга иннервируются норадренергическими, серотонинергическими, холинергическими и ГАМК-ергическими нейронами [22]. При этом нейроны входят в состав нейроваскулярной единицы и оказывают существенное влияние на функции ГЭБ. Они индуцируют экспрессию ГЭБ-связанных бел-

ков в эндотелиоцитах головного мозга [42].

#### Межклеточные соединения.

С точки зрения ограничения проницаемости ГЭБ существенное значение имеют особенности межклеточных контактов, включающие плотные соединения (tight junctions) и контакты сцепления (adherens junctions).

#### Плотные контакты.

Между контактирующими эндотелиоцитами образуется непрерывная линия плотных контактов, что является одним из важнейших фенотипических особенностей ГЭБ. Плотные контакты между эндотелиоцитами представляют собою физический барьер, ограничивающий транспорт через межклеточное пространство для большинства молекул и соединений, приводящий, таким образом, к транспорту веществ через цитоплазму клетки. Молекулярные составляющие плотных контактов можно разделить на трансмембранные и цитоплазматические белки. К трансмембранным белкам относятся окклюдин [17], соединительные молекулы адгезии (junctional adhesion molecules) [28] и белки семейства клаудинов [18]. Эндотелиальные клетки головного мозга экспрессируют клаудин-5 [30] и в меньшей степени клаудины -3, -10, -12, и, возможно, некоторые другие [33].

Внутриклеточные белки, участвующие в образовании плотных контактов, соединяются с белками цитоскелета (актин) и связывают их с трансмембранными белками. К внутриклеточным белкам относятся PDZ-белки, такие как zonula occludens (ZO) -1 [38], ZO-2 [20] и, так называемые не PDZ-белки, такие как цингулин (cingulin) [9,10] и парацингулин (paracingulin) [32].

Контакты сцепления (adherens junctions) обеспечивают адгезию эндотелиоцитов между собой, контактное торможение во время роста сосудов и при ревазуляризации, поддержание заряда клеток, а также участвуют в регуляции межклеточной проницаемости.

Трансмембранными белками, которые формируют контакты сцепления, являются кадгерины (cadherins), которые соединяются с белками цитоскелета посредством катенинов (catenins) (катенин-альфа, катенин-бета и катенин-гамма) [6]. Установлено, что контакты сцепления и плотные контакты могут быть структурно взаимосвязаны. Например, было показано, что ZO-1 и ZO-2 могут взаимодействовать с альфа-катенинами [23,24].

#### Система эффлюксных ABC-белков-переносчиков.

Проницаемость через гематоэнцефалический барьер для многих гидрофобных веществ ограничивается функцией эффлюксных транспортеров суперсемейства ABC. Все представители суперсемейства ABC-транспортеров отвечают за феномен мультилекарственной резистентности. Среди семи идентифицированных подсемейств, обнаруженных у человека, насчитывающих более сорока представителей, три из которых экспрессируются и действуют в гематоэнцефалическом барьере. Это ABCB1 (P-гликопротеин), ABCC1, ABCC4 и ABCG2 (BCR-протеин). Сокультивирование эндотелия сосудов головного мозга с глиальными клетками показало более высокую экспрессию и активность транспортных белков суперсемейства ABC, а также сниженную проницаемость по сравнению с монослоем эндотелиоцитов [43]. Таким образом, экспрессия и активность указанных белков зависит и от межклеточных взаимодействий в гематоэнцефалическом барьере.

Типичными представителями АТФ-зависимых транспортеров ABC-суперсемейства является P-гликопротеин (белок мультилекарственной устойчивости-mrp) и белок BCRP (breast cancer-resistant protein). P-гликопротеин впервые был обнаружен в опухолевых клетках, при изучении феномена лекарственной устойчивости. P-гликопротеин располагается в люминальной мембране эндотелиоцитов и, таким образом, представляет первую ферментативную линию защиты от проникновения в мозг различных веществ [5].

BCRP (ABCG2) – второй член семейства G АТФ-

зависимых транспортеров. С помощью иммуноблоттинга экспрессия BCRP была обнаружена в головном мозге. Дальнейшие исследования при помощи конфокального микроскопирования продемонстрировали его наличие на люминальной поверхности эндотелиальных клеток [11]. Doyle и Ross проанализировали уровень мРНК BCRP и обнаружили нуклеиновую кислоту в черной субстанции, гипофизе, таламусе [15]. Несмотря на то, что BCRP считается ответственным за лекарственную устойчивость, механизмы проявления этой функции остаются еще слабо изученными.

Еще одной группой переносчиков, локализирующихся в ЦНС, является суперсемейство энергетически независимых SLC-транспортеров, включающее в себя более 300 представителей, сгруппированных в 48 семейств. Основная функция указанных переносчиков – транспорт веществ с высокой степенью гидрофильности или ионизации, которые не могут проникнуть через ГЭБ другим путем. К семейству SLC-транспортеров относятся переносчики глюкозы (SLC2), анионов и катионов (SLC22), аминокислот (SLC7), олигопептидов (SLC15) [8]. Также SLC-транспортеры участвуют в абсорбции

лекарственных препаратов, что определяет их распределение и фармакокинетические особенности в ЦНС [29]. Но окончательная роль SLC-транспортеров в изменении проницаемости ГЭБ при патологических состояниях еще не полностью ясна.

Таким образом, гематоэнцефалический барьер активный барьер, осуществляющий взаимодействие между кровью и центральной нервной системой. Барьерная функция заключается в ограничении транспорта из крови в мозг потенциально токсичных и опасных веществ. При этом обеспечивает транспорт питательных веществ и удаление метаболитов. ГЭБ играет важную роль в клинической практике. С одной стороны, есть большое количество различной патологии, включая ишемию, травму, опухоли головного мозга и нейродегенеративные заболевания, при которых проницаемость ГЭБ увеличивается. С другой стороны из-за относительной плотности барьера многие лекарственные вещества не могут проникнуть в центральную нервную систему в терапевтических концентрациях. Таким образом, гематоэнцефалический барьер становится одним из основных препятствий в терапии заболеваний ЦНС.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Abbott N.J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability // *J. Anat.* – 2002. – Vol. 200. №6. – P.629-638.
- Abbott N.J., Römbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – № 7. – P.41-53.
- Armulik A., Genové G., Mäe M., et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier // *Nature.* – 2010. – № 468. – P.557-561.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – №16. – P.1-13.
- Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – №10. – P.1295-1312.
- Breier G., Breviario F., Caveda L., et al. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial-cadherin in early stage development of cardiovascular system // *Blood.* – 1996. – №87. – P.630-641.
- Brightman M.W., Reese T.S. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain // *J. Cell Biol.* – 1969. – №40. – P.648-677.
- Carl S.M., Lindley D.J., Couraud P.O., et al. ABC and SLC transporter expression and substrate characterization across the human CMEC/D3 blood-brain barrier cell line // *Mol. Pharm.* – 2010. – №7. – P.1057-1068.
- Citi S., Sabanay H., Jakes R., et al. Cingulin, a new peripheral component of tight junctions // *Nature.* – 1988. – №333. – P.272-276.
- Citi S., Sabanay H., Kendrick-Jones J., Geiger B. Cingulin: characterization and localization // *J. Cell Sci.* – 1989. – №93. – P.107-122.
- Cooray H.C., Blackmore C.G., Maskell L., Barrand M.A. Localisation of breast cancer resistance protein in microvessel endothelium of human brain // *Neuroreport.* – 2002. – №13. – P.2059-2063.
- Davson H., Oldendorf W.H. Symposium on membrane transport. Transport in the central nervous system // *Proc. R. Soc. Med.* – 1967. – №60. – P.326-329.
- Del Zoppo G.J., Hallenbeck J.M. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke // *Thromb. Res.* – 2000. – №98. – P.73-81.
- Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – №14. – P.1581-1593.
- Doyle L.A., Ross D.D. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) // *Oncogene.* – 2003. – № 22. – P.7340-7358.
- Fenstermacher J., Gross P., Sposito N., et al. Structural and functional variations in capillary systems within the brain // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1988. – №529. – P.21-30.
- Furuse M., Hirase T., Itoh M., et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions // *J. Cell Biol.* – 1993. – № 123. – P.1777-1788.
- Furuse M., Fujita K., Hiiragi T., et al. Claudin-1 and -2 novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin // *J. Cell Biol.* – 1998. – №141. – P.1539-1550.

- Goldstein G.W., Betz A.L., Bowman P.D., Dorovini-Zis K. In vitro studies of the blood-brain barrier using isolated brain capillaries and cultured endothelial cells // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1986. – Vol. 481. – P.202-213.
- Gumbiner B., Lowenkopf T., Apatira D. Identification of a 160-kDa polypeptide that binds to the tight junction protein ZO-1 // *PNAS.* – 1991. – №88. – P.3460-3464.
- Wolburg H., Neuhaus J., Kniessel U., et al. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells. Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes // *J. Cell Sci.* – 1994. – №107. – P.1347-1357.
- Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – №57. – P.173-185.
- Itoh M., Nagafuchi A., Moroi S., Tsukita S. Involvement of ZO-1 in cadherin-based cell adhesion through its direct binding to alpha catenin and actin filaments // *J. Cell. Biol.* – 1997. – №138. – P.181-192.
- Itoh M., Morita K., Tsukita S. Characterization of ZO-2 as a MAGUK family member associated with tight as well as adherens junctions // *J. Biol. Chem.* – 1999. – №274. – P.5981-5986.
- Janzer R.C., Raff M.C. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells // *Nature.* – 1987. – №325. – P.253-257.
- Kniessel U., Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 20. №1. – P.57-76.
- Krum J.M., Kenyon K.L., Rosenstein J.M. Expression of blood-brain barrier characteristics following neuronal loss and astroglial damage after administration of anti-Thy-1 immunotoxin // *Exp. Neurol.* – 1997. – №146. – P.33-45.
- Martin-Padura I., Lostaglio S., Schneemann M., et al. Functional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin super-family that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration // *J. Cell Biol.* – 1998. – №142. – P.117-127.
- Meier Y., Eloranta J.J., Darimont J., et al. Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract // *Drug Metab. Dispos.* – 2007. – №35. – P.590-594.
- Morita K., Sasaki H., Furuse M., Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells // *J. Cell Biol.* – 1999. – №147. – P.185-194.
- Nedergaard M., Ransom B., Goldman S.A. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain // *Trends Neurosci.* – 2003. – №26. – P.523-530.
- Ohnishi H., Nakahara T., Furuse K., et al. JACOP, a novel plaque protein localizing at the apical functional complex with sequence similarity to cingulin // *J. Biol. Chem.* – 2004. – №279. – P.46014-46022.
- Ohtsuki S., Yamaguchi H., Katsukura Y., et al. mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting // *J. Neurochem.* – 2008. – №104. – P.147-154.
- Oldendorf W.H., Cornford M.E., Brown W.J. The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and

- other tissues of the rat // *Ann. Neurol.* – 1977. – №1. – P.409-417.
35. Peppiatt C.M., Howarth C., Mobbs P., Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes // *Nature.* – 2006. – № 443. – P.700-704.
36. Rubino E., Rainero I., Vaula G., et al. Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine // *J. Headache Pain.* – 2009. – Vol. 10. № 2. – P.111-114.
37. Sedlakova R., Shivers R.R., Del Maestro R.F. Ultrastructure of the blood-brain barrier in the rabbit // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* – 1999. – №31. – P.149-161.
38. Stevenson B.R., Siliciano J.D., Mooseker M.S., Goodenough D.A. Identification of ZO-1: a high molecular weight polypeptide associated with the tight junction (zonula occludens) in a variety of epithelia // *J. Cell Biol.* – 1986. – №103. – P.755-766.
39. Stewart P.A., Wiley M.J. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: A study using quail-chick transplantation chimeras // *Develop. Biol.* – 1981. – №84. – P.183-192.
40. Takano T., Tian G.F., Peng W., et al. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow // *Nat. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9. №2. – P.260-267.
41. Tao-Cheng J.H., Nagy Z., Brightman M.W. Tight junctions of brain endothelium in vitro are enhanced by astroglia // *J. Neurosci.* – 1987. – №7. – P.3293-3299.
42. Tontsch U., Bauer H.C. Glial cells and neurons induce blood-brain barrier related enzymes in cultured cerebral endothelial cells // *Brain Res.* – 1991. – №539. – P.247-253.
43. Weksler B.B., Subileau E.A., Perrière N., et al. Blood-brain barrier-specific properties of a human adult brain endothelial cell line // *FASEB J.* – 2005. – №19. – P.1872-1874.
44. Willis C.L., Leach L., Clarke G.J., et al. Reversible disruption of tight junction complexes in the rat blood-brain barrier, following transitory focal astrocyte loss // *Glia.* – 2004. – №48. – P.1-13.

**Информация об авторах:** Моргун Андрей Васильевич – ассистент, к.м.н., e-mail: 441682@mail.ru

© ОНУЧИНА Е.В. – 2012  
УДК 616.3/615.03

## ПРОБЛЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Елена Владимировна Онучина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

**Резюме.** В статье представлены современные данные по проблемам медикаментозного лечения различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рассмотрены возможности выбора конкретного ингибитора протонной помпы для проведения курсового и поддерживающего этапов лечения. Показаны точки приложения других групп препаратов: прокинетики, антацидов, альгинатов, нестероидных противовоспалительных препаратов и препаратов урсодохсиколовой кислоты.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная и эрозивная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, медикаментозное лечение.

## PROBLEMS IN DRUG TREATMENT OF GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

E. V. Onuchina

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The paper presents the current data on various forms of drug therapy of gastroesophageal reflux disease. The possibilities of selecting specific proton pump inhibitor for the course and maintenance phases of treatment are considered. The application of the other groups of drugs: prokinetics, antacids, alginates, nonsteroid anti-inflammatory drugs and preparations of ursodeoxycholic acid has been shown.

**Key words:** gastro-oesophageal reflux disease, nonerosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, drug therapy.

Согласно положениям Генвальской согласительной конференции выделяют три формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) и пищевод Барретта (ПБ). Задачами терапии первых двух являются достижение и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии с конечной целью повышения качества жизни и профилактики осложнений. Их реализация осуществляется путем подавления кислотной продукции, предотвращения гастро-эзофагеального рефлюкса (ГЭР) и связывания агрессивных компонентов рефлюксата в два этапа: инициальной – курсовой и поддерживающей терапии. В рамках инициального этапа особое значение придается срокам наступления клинического и эндоскопического эффекта. В соответствии с определением, сформулированным на Монреальском консенсусе, ГЭРБ – это состояние, характеризующееся, мучительностью симптомов и/или осложнений [62]. Их быстрое регрессия возвращает больному «благополучие». Основной причиной появления изжоги, регургитации, ретростернальной боли и одиофагии считается кислый ГЭР. Закисление пищевода является ключевым фактором, определяющим тяжесть эзофагита и его заживление [8,57]. С со-

временных позиций доказательной медицины группой препаратов, способной осуществлять адекватный контроль кислотной продукции в желудке, определены ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1,2,35,38]. Многочисленными исследованиями последних лет доказана их эффективность и безопасность в сравнении с другими лекарственными средствами. Однако остается вопрос выбора ИПП, его дозы и продолжительности приема. В настоящее время в клинической практике применяются 5 поколений ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол). Некоторые исследователи сообщают об отсутствии различий в их кислотосупрессивном эффекте. Так, в ряде двойных плацебоконтролируемых исследованиях для лечения ЭРБ на 4 и 8 неделях эффективность приема 20 мг эзомепразола была сопоставима с 20 мг омепразола [43]; 40 мг эзомепразола с 30 мг лансопразола [33] и 40 мг пантопразола [29]. В купировании изжоги и регургитации при НЭРБ не обнаружено значимых различий на 4 неделе исследования при приеме 20 мг эзомепразола и 10 мг рабепразола [23]; 20 мг эзомепразола и 20 мг пантопразола [47]. Между тем, в серии других многоцентровых двойных плацебоконтролируемых исследований показано, что эзомепразол в дозах 20 и 40 мг независи-

мо от формы ГЭРБ превосходил омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол в сроках и полноте купирования изжоги и заживлении эзофагита [6,14,42,48]. В недавнем Европейском исследовании ЕХРО ведущим фактором исчезновения изжоги у больных ЭРБ на 4 неделе явилась терапия эзомепразолом (ОШ 1,31; ДИ: 1,12-1,54) [40]. По данным систематического обзора S.J. Edwards и соавт. (2009) эффективность стандартной и двойной доз эзомепразола в заживлении тяжелых эзофагитов была выше в сравнении с приемом 30 мг лансопразола, 20 мг омепразола, 40 мг пантопразола, 20 мг рабепразола на 4 (ОШ 1,84; ДИ: 1,50-2,22) и 8 недель лечения (ОШ 1,91; ДИ: 1,13-2,88). Заслуживают внимания результаты, полученные в исследовании T.R. Jones и соавт. (2008). Эзомепразол в дозе 40 мг/сутки у больных с симптомами, неконтролируемыми на фоне приема 30 мг лансопразола (26,6%), 40 мг омепразола (71,3%) и 20 мг рабепразола (2,1%), оказался способным уменьшить в конце 8-недельного периода лечения среднюю частоту изжоги с 4,4 дней до 1 раза в неделю в 78% случаев ( $p < 0,0001$ ). В другом многоцентровом исследовании 4929 больных ГЭРБ, не удовлетворенных последствиями терапии омепразолом, пантопразолом, рабепразолом и лансопразолом, были переведены на прием эзомепразола. Через 28 дней только 26,9% по-прежнему испытывали симптомы заболевания [32]. Представленные данные с одной стороны демонстрируют преимущества эзомепразола, с другой свидетельствуют о резистентности к терапии ИПП около трети случаев ГЭРБ. Аналогичные выводы сделали M. Vajbouj и соавт. (2009). При приеме 40 мг эзомепразола в сутки у 32,6% больных по результатам импеданс- и рН-метрии сохранялся патологический ГЭР. Эскалация лечения путем увеличения дозы и кратности приема эзомепразола до 40 мг 2 раза в сутки привела к его нормализации из них еще у 71,1% больных, но отсутствию заметного влияния на сокращение рефлюксных событий, в том числе, при дополнительном назначении баклофена – у 29,9%.

Проблема рефрактерности к лечению ИПП особенно актуальна для неэрозивной формы заболевания. В систематическом обзоре на основании 7 включенных исследований В.В. Dean и соавт. (2004) резюмировали, что после 4 недель терапии ИПП клинический ответ был получен в среднем у 55,5% больных ЭРБ и только 36,7% – НЭРБ. Похожие результаты были воспроизведены и в более поздних исследованиях [46,50]. Одной из причин этого явления считают более высокую частоту при НЭРБ слабых и неадекватных рефлюксов [34,57].

Особые трудности представляет наличие у больного рефлюкса дуоденального содержимого (ДГР) в пищевод. ИПП способны преимущественно за счет кислотной составляющей контролировать лишь 35-50% ДГР [39,56]. Более того, прием ИПП может интенсифицировать последние [24,26]. В свою очередь, ДГР могут приводить к частичному высвобождению кислотостойких ИПП в желудке со снижением их биодоступности и продолжительности основного фармакодинамического эффекта [4]. В такой клинической ситуации монотерапия ИПП считается недопустимой. Связыванию агрессивных компонентов дуоденального рефлюксата и препятствию его контакту со слизистой пищевода могут способствовать антациды, альгинаты и препараты УДХК. Однако из-за краткости воздействия и наличия побочных эффектов антациды не могут быть назначены для регулярного длительного использования. В связи с чем, временные рамки их приема должны быть ограничены этапом курсовой терапии. Назначение альгинатов и препаратов УДХК возможно в период как курсового, так и поддерживающего лечения. Альгинаты, не всасываясь в системный кровоток, создают механическое препятствие для рефлюкса желудочного и дуоденального содержимого в пищевод, но продолжительность их действия не превышает 3-4 часов. Тогда как комбинация ИПП с однократным приемом в сутки УДХК путем модификации структуры пула и нейтрализации эффектов

вторичных желчных кислот способствует эффективному купированию симптомов заболевания и заживлению эрозивного эзофагита, сопровождаясь высоким уровнем безопасности и compliance больных [3,5].

Разные группы антисекреторных препаратов, изменяя химический состав и объем рефлюксата, не устраняют саму вероятность рефлюкса [10]. Их контроль, снижая частоту кратковременных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, могут осуществлять агонисты ГАВА (В)-рецепторов. В то же время, результаты клинических испытаний с участием препарата этой фармакологической группы – баклофена неоднозначны [7,28]. Определенная часть нарушений патофизиологических механизмов при ГЭРБ может быть ликвидирована применением прокинетиков, последние поколения которых способствуют усилению сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера, нормализации пропульсивной функции пищевода и желудка, ликвидации дискоординации пилородуоденальной зоны, но полностью не устраненные побочные эффекты, и в этой группе медикаментов обуславливают нежелательность их длительного назначения [25,37].

ГЭРБ является хроническим заболеванием с склонностью к рецидивирующему течению, что детерминирует важную роль поддерживающей терапии [61]. Помимо сохранения ремиссии для повышения качества жизни больного, ее значение предопределяется установленной связью длительности и частоты персистенции ряда клинических проявлений с развитием неопластических осложнений ГЭРБ. Так, изжога чаще 3 раз в неделю и длительностью более 10-20 лет увеличивает риск аденокарциномы пищевода (АКП) до 16 и 20 раз, соответственно [62]. В недавнем Кохрейновском обзоре для долгосрочного предотвращения клинических и эндоскопических рецидивов ГЭРБ использование ИПП признано более эффективными, чем все другие виды лечения. При этом отмечено, что существуют ограниченные данные по НЭРБ [17]. Выбор ИПП, режима и дозы его применения для поддерживающей терапии подобно таковому на инициальном этапе не отличается однозначностью. Есть данные об эффективности и безопасности длительной многолетней поддерживающей терапии рабепразолом. 497 больных ГЭРБ были рандомизированы на получение 10 или 20 мг рабепразола или плацебо. После 5 лет частота рецидивов в обеих группах рабепразола были значительно ниже по сравнению с плацебо (11%, 23% и 63% соответственно). Обе дозы рабепразола значительно превосходили плацебо в предотвращении рецидивов изжоги и частоты улучшения качества жизни больных [13]. Однако данную точку зрения не разделяют J. Labenz и соавт. (2009). Сохранение клинической ремиссии в «maintenance phase» вышеупомянутого исследования ЕХРО было связано с терапией эзомепразолом (ОШ 2,08;  $p < 0,0001$ ). Субъективное мнение больных по выбору ИПП для поддерживающей терапии оценили H.H. Tsai и соавт. (2004). После 6 месяцев лечения значительно большее число больных были готовы продолжать принимать эзомепразол в дозе 20 мг по требованию, чем 15 мг лансопразола в режиме непрерывной терапии (93% против 88%;  $p < 0,02$ ). В тоже время, следует подчеркнуть, что режим ежедневного приема 20 мг эзомепразола независимо от градации ЭРБ обеспечивает большую частоту сохранения ремиссии (81%) по сравнению с режимом «по требованию» (58%,  $p < 0,0001$ ) [58]. Тогда как, у больных НЭРБ приемлемым и более экономически выгодным является последний вариант. F. Rase и соавт. (2007) в систематическом обзоре на основе анализа 17 исследований заключили, что в режиме «по требованию» прием ИПП является эффективным в долгосрочном ведении больных с НЭРБ и мягкой ЭРБ, но не у больных с тяжелыми эрозивным эзофагитом.

Медикаментозное лечение ПБ – сложная и неоднозначная проблема. К её основным задачам относят: редукцию ГЭР и снижение агрессивных свойств рефлюксата; регрессию метапластических изменений и предот-

вращение дальнейшей неопластической эволюции метаплазии. Основу терапии ПБ в их решении составляет использование ИПП. Протяженность кишечной метаплазии (КМ) при ПБ, предопределяющая его злокачественный потенциал, прямо пропорциональна времени в пищеводе с рН менее 4 [44]. Предшествующее применение ИПП или ИПП плюс  $H_2$ -гистаминоблокаторов по данным Н.В. El-Serag и соавт. (2004) явилось независимым предиктором более короткой длины ПБ. В свою очередь, у больных с уже имеющимся ПБ те же авторы регистрировали падение интенсивности пролиферативных процессов и индукцию дифференцировки после 6 месяцев поддержания ИПП рН в пищеводе более 4 в течение 24 часов в сутки [21]. В другом исследовании F.T. Peters и соавт. (1999) на фоне приема ИПП обнаружили снижение маркеров пролиферации и, в ряде случаев, частичную регрессию ограниченного участка кишечной метаплазии (КМ). По данным В.Т. Соорег и соавт., (2006) терапия ИПП от 1 до 13 лет не укорачивала сегмент ПБ, но приводила к появлению очагов сквамозного эпителия у многих больных. Сокращение поверхности или полная регрессия КМ ведет к снижению или устранению риска злокачественности. Имеет значение даже частичная регрессия, поскольку уменьшается число клеток, предрасположенных к молекулярным и генетическим изменениям, приводящим к дисплазии и АКП. В недавнем исследовании L.C. Hillman и соавт. (2008) выявили, что вероятность появления последних была в 3,4; ДИ:1,98-5,85 раза выше у тех больных ПБ, которые не получали ИПП.

Идет активный поиск других путей канцеропревенции. Пищеводный канцерогенез все больше ассоциируют с повышенной экспрессией фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [22,54]. В экспериментальной модели ПБ показано, что ингибирование ЦОГ-2 нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) уменьшает риск развития метаплазии, дисплазии и аденокарциномы путем нормализации апоптоза [52]. Опубликованы первые немногочисленные, но противоречивые клинические материалы. В когорте из 11823 больных ПБ использование ИПП и НПВП/аспирина снижало риск развития АКП (ОШ 0,64; ДИ: 0,42-0,97) [49]. Между тем, P.A. Gatenby и соавт. (2009) по итогам мультицентрового когортного исследования пришли к выводу, что аспирин не является средством хемопротекции ПБ. Нуждаются в дополнительном изучении и механизмы действия НПВП. Так, в четырехвариантном, рандомизированном, перекрестном исследовании комбинированная терапия эзомепразолом по 40 мг дважды в день и аспирином по 325 мг значительно уменьшала содержание простагландина  $E_2$  в слизистой оболочке

пищевода; комбинации эзомепразола с аспирином или рофекоксибом и прием только эзомепразола статистически значимо снижали экспрессию ядерных антигенов пролиферирующими клетками у больных с ПБ, что, действительно, может быть эффективной основой протективной стратегии и подтверждает возможности ИПП, но в то же время все варианты терапии (в том числе использование двух НПВП) статистически значимо не влияли на экспрессию ЦОГ-2 [59].

Учитывая, значение желчных кислот в патогенезе ПБ [9,18], в качестве нового терапевтического агента, способного оказывать противовоспалительное и антиканцерогенное действие в пищеводе, с недавних пор рассматривают урсодохсолевую кислоту (УДХК). В последние годы появились первые экспериментальные исследования по ее применению при ПБ. УДХК в отличие от деоксихолевой кислоты не увеличивала экспрессию CDX-2- транскрипционного фактора и сосудистого фактора роста *in vitro* в клетках слизистой Барретта [12]. 10-минутная экспозиция УДХК на клетки ПБ без дисплазии в кислой среде снижала DNA повреждение, цитотоксичность и продукцию АФК, оказывая цитопротективный и антиоксидантный эффект [30]. Однако, клинические материалы дискутабельны. Так, назначение препарата УДХК на фоне высокодозовой терапии ИПП 9 больным ПБ со средней длиной КМ 7 см, в том числе трем с дисплазией легкой степени, через 6 месяцев не привело к значительным изменениям в показателях пролиферации, дифференцировки и воспаления [11]. Между тем, пятилетний прием комбинации ИПП с препаратом УДХК в условиях отсутствия диспластических изменений и наличия короткого сегмента КМ в пищеводе способствовал сохранению клинической и эндоскопической ремиссии у пожилых больных ПБ. Более того, были зарегистрированы случаи регрессии метапластических изменений. Прогрессирования метаплазии в группе комбинированного лечения в отличие от группы монотерапии ИПП авторы не наблюдали [3]. Наряду с ИПП, НПВП и УДХК предпринимаются попытки по использованию для хемопротекции ПБ статинов и полиненасыщенных жирных кислот [45,51].

В медикаментозном лечении ГЭРБ в целом существуют и другие нерешенные проблемы, например гиперчувствительность рецепторного аппарата и возможность увеличения резистентности слизистой пищевода. Много вопросов в терапии внепищеводных синдромов. «Врачи и пациенты с нетерпением ждут внедрения в клиническую практику новых классов и поколений лекарств ... включая: GABA(B) receptor agonists (lesogaberan and arbaclofen placarbil), mGluR5 receptor antagonists, P-CABs, cholecystokinin(2) antagonists, mosapride and rikkunshito» [35].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №6. – С.18-26.
2. Маев И.В., Балашева Н.И. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С.5-10.
3. Онучина Е.В., Пуканов В.В., Осипенко М.Ф. Применение препарата УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных ПБ. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №12. – С.96-101.
4. Сереброва С.Ю. Сравнительная клиническая фармакология современных ингибиторов протонной помпы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 49 с.
5. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 5. №7. – P.383-392.
6. Armstrong D., Talley N.J., Lauritsen K., et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20. – P.413-421.
7. Bajbouj M., Becker V., Phillip V., et al. High-Dose

Esomeprazole for Treatment of Symptomatic Refractory Gastroesophageal Reflux Disease - A Prospective pH-Metry/Impedance-Controlled Study // Digestion. – 2009. – Vol. 80. – P.112-118.

8. Bell N.J., Hunt R.H. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Gut. – 1992. – Vol. 33. – P.118-124.

9. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P.3329-3340.

10. Blonski W., Vela M.F., Castell D.O. Comparison of reflux frequency during prolonged multichannel intraluminal impedance and pH monitoring on and off acid suppression therapy // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43. – P.816-820.

11. Bozikas A., Marsman W.A., Rosmolen W.D., et al. The effect of oral administration of ursodeoxycholic acid and high-dose proton pump inhibitors on the histology of Barrett's esophagus // Dis. Esophagus. – 2008. – Vol. 21. – P.346-354.

12. Burnat G., Rau T., Elshimi E., et al. Bile acids induce overexpression of homeobox gene CDX-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human Barrett's esophageal mucosa and adenocarcinoma cell line // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P.1460-1465.

13. Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P.193-202.
14. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E., et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P.575-583.
15. Cooper B.T., Chapman W., Neumann C.S., Gearty J.C. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P.727-733.
16. Dean B.B., Gano A.D. Jr., Knight K., et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P.656-664.
17. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – CD003245.
18. Dvorak K., Watts G.S., Ramsey L., et al. Expression of bile acid transporting proteins in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P.302-309.
19. Edwards S.J., Lind T., Lundell L., Das R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis - a mixed treatment comparison of randomized controlled trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P.547-556.
20. El-Serag H.B., Aquirre T., Kuebler M., et al. The length of newly diagnosed Barrett's esophagus and prior of acid suppressive therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P.1255-1260.
21. El-Serag H.B., Aquirre T.V., Davis S., et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P.1877-1883.
22. Ferguson H.R., Wild C.P., Anderson L.A., et al. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P.727-31.
23. Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L., et al. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P.3091-3098.
24. Frazzoni M., Savarino E., Manno M., et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P.508-515.
25. Futagami S., Iwakiri K., Shindo T., et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P.413-421.
26. Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T., Wendel C. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P.2005-2013.
27. Gatenby P.A., Ramus J.R., Caygill C.P. Aspirin is not chemoprotective for Barrett's adenocarcinoma of the oesophagus in multicentre cohort // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P.381-384.
28. Gerson L.B., Huff F.J., Hila A., et al. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. №6. – P.1266-1275.
29. Gillissen A., Beil W., Modlin I.M., et al. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P.332-340.
30. Goldman A., Condon A., Adler E., et al. Protective effects of glycoconjugate deoxycholic acid in Barrett's esophagus cells // *Dis. Esophagus.* – 2010. – Vol. 23. – P.83-93.
31. Hillman L.C., Chiragakis L., Shadbolt B., et al. Effect of proton pump inhibitors on markers of risk for high-grade dysplasia and oesophageal cancer in Barrett's oesophagus // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27. – P.321-326.
32. Hoogendoorn R.J., Groeneveld L., Kwee J.A. Patient satisfaction with switching to esomeprazole from existing proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease: an observational, multicentre study // *Clin. Drug. Investig.* – 2009. – Vol. 29. – P.803-810.
33. Howden C.W., Ballard E.D., Robison W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30 mg and esomeprazole 40 mg in the treatment of erosive oesophagitis // *Clin. Drug. Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P.99-109.
34. Iwakiri K., Kawami N., Sano H., et al. Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P.708-712.
35. Johnson D.A., Levy B.H. Evolving drugs in gastroesophageal reflux disease: pharmacologic treatment beyond proton pump inhibitors // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11. – P.1541-1548.
36. Jones R., Patrikios T. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 62. – P.1844-1850.
37. Kamiya T., Adachi H., Hirako M., et al. Impaired gastric motility and its relationship to reflux symptoms in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P.183-189.
38. Katz P.O., Zavala S. Proton pump inhibitors in the management of GERD // *J. Gastrointest. Surg.* 2010. – Vol. 14. Suppl. 1. – S62-S66.
39. Kunsch S., Nesse A., Linhart T., et al. Impact of pantoprazole on duodeno-gastro-oesophageal reflux (DGER) // *Z. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 47. – P.277-282.
40. Labenz J., Armstrong D., Zetterstrand S., et al. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis-results from the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P.959-966.
41. Labenz J., Armstrong D., Zetterstrand S., et al. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis-results from the maintenance phase of the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P.1165-1171.
42. Labenz J., Armstrong D., Lauritsen K., et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P.739-746.
43. Lightdale C.J., Schmitt C., Hwang C., Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P.852-857.
44. Lundell L. Treatment of gastroesophageal reflux: algorithm // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 6. – P.141-143.
45. Mehta S.P., Boddy A.P., Cook J., et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Barrett's epithelium in the human lower esophagus // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. №4. – P.949-956.
46. Miwa H., Sasaki M., Furuta T., et al. Efficacy of rabeprazole on heartburn symptom resolution in patients with non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease: a multicenter study from Japan // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P.69-77.
47. Mönnikes H., Pfaffenberger B., Gatz G., et al. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopic-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole // *Digestion.* – 2005. – Vol. 71. – P.152-158.
48. Morgan D., Pandolfino J., Katz P.O., et al. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastroesophageal reflux disease - comparator study of esomeprazole, lansoprazole, and pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P.200-208.
49. Nguyen D.M., Richardson P., El-Serag H.B. Medications (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Statins, Proton Pump Inhibitors) and the Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Patients With Barrett's Esophagus // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P.2260-2266.
50. Orlando R.C., Monyak J.T., Silberg D.G. Predictors of heartburn resolution and erosive esophagitis in patients with GERD // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25. – P.2091-2102.
51. Ogunwobi O.O., Beales I.L. Statins inhibit proliferation and

- induce apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. №4. – P.825-837.
52. Oyama K., Fujimura T., Ninomiya I., et al. A COX-2 inhibitor prevents the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence in rats // *Carcinogenesis.* – 2005. – Vol. 26. – P.565-570.
53. Pace F., Tonini M., Pallotta S., et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand' // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P.195-204.
54. Peters J.H., Avisar N. The molecular pathogenesis of Barrett's esophagus: common signaling pathways in embryogenesis metaplasia and neoplasia // *J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – Vol. 14. Suppl. 1. – S.81-87.
55. Peters F.T., Ganesh S., Kuipers E.J., et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment: a randomized double blind study // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P.489-494.
56. Sarella A.I., Hick D.G., Verbeke C.S., et al. Persistent acid and bile reflux in asymptomatic patients with Barrett esophagus receiving proton pump inhibitor therapy // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139. №5. – P.547-551.
57. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P., et al. Characteristics of Reflux Episodes and Symptom Association in Patients With Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease: Study Using Combined Impedance-pH Off Therapy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P.1053-1061.
58. Sjöstedt S., Befrits R., Sylvan A., et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 22. – P.183-191.
59. Triadafilopoulos G., Kaur B., Sood S., et al. The effects of esomeprazole combined with aspirin or rofecoxib on prostoglandin E 2 in patients with Barrett's esophagus // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P.997-1005.
60. Tsai H.H., Chapman R., Shepherd A., et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P.657-665.
61. Tytgat G.N., McColl K., Tack J. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27. – P.249-256.
62. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P., et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101. – P.1900-1920.

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИСАКОВА Н.Б., АСТАШОВ В.В., ЛАРИОНОВ П.М., КАЧЕСОВ И.В. – 2012  
УДК: 612.428:616-006

### ПАХОВЫЕ И БРЫЖЕЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ В УСЛОВИЯХ РОСТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ

Надежда Борисовна Исакова<sup>1,2</sup>, Вадим Васильевич Асташов<sup>1</sup>,  
Петр Михайлович Ларионов<sup>1</sup>, Игорь Викторович Качесов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, директор – д.м.н., проф., академик РАМН В.И. Коненков, отдел профилактической и экологической лимфологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Асташов; <sup>2</sup>Новосибирский областной онкологический диспансер, руководитель – д.м.н., проф. Ю.Э. Наров, патологоанатомическое отделение, зав. – И.В. Качесов)

**Резюме.** С помощью гистологических методов проведено исследование структурной организации тазовых и подвздошных лимфатических узлов в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки. Спустя 11 месяцев после инстилляций канцерогена мы получили более чем у 90% животных диморфный рак. В исследуемых лимфатических узлах не выявлено изменений размеров зоны, ответственной за гуморальное звено иммунитета, но преобразования цитологического состава указывают на наличие активных гиперпластических процессов. Отмечается увеличение относительной площади зоны, ответственной за клеточное звено иммунитета. Паракортикальная гиперплазия сопровождалась увеличением относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, ретикулярных клеток и макрофагов.

**Ключевые слова:** лимфатические узлы, опухоль прямой кишки.

### INGUINAL AND MESENTERIC LYMPH NODES IN CONDITIONS OF GROWTH OF EXPERIMENTAL MALIGNANT TUMOR IN THE RECTUM

N.B. Isakova<sup>1,2</sup>, V.V. Astashov<sup>1</sup>, P.M. Larionov<sup>1</sup>, I.V. Kachesov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Novosibirsk Research Institute of Clinical and Experimental Limfology of RAMS;  
<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Oncological Center)

**Summary.** There has been conducted the research of inguinal and mesenteric lymph nodes in the conditions of growth of experimental malignant tumor of rectum, carried out by means of histological methods. After 11 months of instillation of carcinogene we have obtained a dimorphous cancer in more than 90% of animals. In general, in studied lymph nodes the size of the area, responsible for humoral chain of immunity in conditions of growth of malignant tumors was not changed, but changes in the cytological composition indicate the presence of active hyperplastic processes in the area. In conditions of growth of malignant tumors of the rectum in the inguinal and mesenteric lymph nodes, the increase in the relative area of zone responsible for cellular immunity is increased. Paracortical hyperplasia was accompanied by increase in the relative number of poorly differentiated forms of lymphoid cells, reticular cells and macrophages.

**Key words:** lymph nodes, tumor of the rectum.

Колоректальный рак – распространенное заболевание, удельный вес его среди всех злокачественных опухолей составляет 4-6% [7]. В общей структуре онкологической заболеваемости в России рак ободочной кишки находится на 4-м месте, рак прямой кишки занимает 5-е место [3]. Ежегодно в нашей стране выявляется до 60 тысяч новых случаев колоректального рака, при этом отмечается тенденция к росту заболеваемости [3].

В Новосибирской области в 2008-2009 годах в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак прямой кишки занимал 7-е место и составлял 4,3-5%. В структуре смертности от онкологических заболеваний по Новосибирской области рак прямой кишки находится на 5-ом месте.

Прогноз для больных раком прямой кишки зависит от многих морфологических факторов: гистологической формы и степени дифференцировки опухоли, уровня вовлеченности в опухолевый процесс подлежащих тканей, наличия инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, наличия и объема метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а так же характера реактивных изменений в лимфоидной ткани, не пораженных опухолью [2,4,6,7,8,10,12]. На ход развития заболевания влияют и особенности ультраструктурных преобразований отдаленных от первичной опухоли прямой кишки лимфатических узлов [8,9,10]. Изучение состояния последних играет важную роль в комплексной оценке общей реактивности организма в ответ на развитие злокачественной опухоли и его способности противостоять развитию эндотоксикоза и генерализации процесса.

Цель работы: выявление характерных особенностей структурной организации паховых и брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки.

### Материалы и методы

В работе использовали половозрелых крыс-самцов линии Вистар в количестве 40 особей (НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск). Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР №577 от 12.08.1977 г. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

У крыс-самцов индуцировали экспериментальную опухоль толстой кишки путем интравентральных инстилляций химического канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины. Вводили по 4мг МНМ в 0,5мл изотонического раствора натрия хлорида один раз в неделю в течение 4 недель (всего 4 инстилляций) [11].

Экспериментальные группы: 1. интактные животные; 2. животные с индуцированной опухолью прямой кишки.

Выведение животных из эксперимента осуществлялась путем декапитации под эфирным наркозом на 11 месяц после инстилляций канцерогена. Для гистологического исследования забирали ткань опухоли, тазовые (каудальные) лимфатические узлы, правые и левые подвздошные лимфатические узлы, являющиеся по своему анатомо-топографическому расположению регионарными лимфатическими узлами I и II порядка для органов малого таза. По стандартной гистологической методике выполняли проводку материала, заливали объекты исследования в парафиновые блоки, с которых делали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и азур II-эозином. Гистологические препараты изучали на световых микроскопах NIKON Eclipse 50i (Япония), МБС-10 при увеличении 32, 400 и 1000 раз, с помощью окулярной тестовой системы производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в опухоли и отдельных

структурно-функциональных зонах лимфатических узлов. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и определяли значимость различий ( $p$  – стандартная ошибка среднего). Критический уровень значимости в данном исследовании принимался  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Спустя 11 месяцев после инстилляций канцерогена мы получили диморфный рак: сочетание умеренно дифференцированной аденокарциномы и плоскоклеточного ороговевающего рака. Опухоль была представлена в виде экзотического бугристого образования на широком основании, в некоторых случаях – это была опухоль язвенно-инфильтративного характера, с распространением на кожу вокруг ануса. Микроскопически опухоль построена из укрупненных округлых клеток типа эпителиальных с эксцентрично расположенными гиперхромными ядрами, вакуолизацией цитоплазмы. Клетки строятся в железистоподобные структуры, а местами лежат солидными пластами. Железистые структуры разнокалиберные, неправильной формы, иногда – кистозно расширены. Имеются участки опухоли с плоскоклеточной дифференцировкой, представленными солидными пластами и лентовидными структурами, встречаются «луковицы» орогования и роговые кисты. Отмечается инфильтрирующий рост за пределы слизистой в подслизистый и мышечный слои, а иногда – в окружающую жировую клетчатку.

В условиях развития индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки в паховых лимфатических узлах экспериментальных животных выявлены следующие структурные преобразования. Относительные размеры герминативных центров вторичных лимфоидных фолликулов в правом и левом паховых лимфатических узлах выше показателей группы интактных животных: на 49,85% и на 61,87% соответственно. Доля мантийной зоны вторичных лимфоидных фолликулов так же увеличилась: на 57,17% в правом паховом лимфатическом узле и на 48,54% – в левом. В результате вышеописанных изменений удельные размеры вторичных лимфоидных узелков возросли относительно соответствующих показателей группы интактных животных: в правом органе – на 53,55%, в левом – на 55,67% (табл. 1).

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки у экспериментальных животных привело к изменениям в клеточном составе герминативных центров. Относительное количество низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, а именно лимфобластов и средних лимфоцитов, в правом и левом паховых лимфатических узлах увеличилось: на 47,74% и на 39,22% – количество лимфобластов; на 38,61% и на 24,96% – количество средних лимфоцитов. Удельное число малых лимфоцитов статистически значимо сократилось на 20,42% в правом органе и на 14,31% – в левом (табл. 2).

В герминативных центрах правых паховых лимфатических узлов отмечается увеличение доли клеток, находящихся на стадии митотического деления, на 49,14%. В левом органе имеется тенденция к увеличению количества митозов.

Морфометрические показатели первичных лимфоидных фолликулов паховых лимфатических узлов изучаемой экспериментальной группы животных ниже контрольных значений: в правом лимфатическом узле на 62,89%, в левом – на 54,06%.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки доля паракортикальной зоны в левом паховом лимфатическом узле статистически значимо увеличилась на 25,98%, а в правом органе отмечается тенденция к увеличению. Изучение клеточного состава паракортикальной зоны выявило увеличение относительного количества лимфобластов: на 53,92% в правом органе и на 57,62% – в левом. Параллельно возросло и удельное содержание средних лимфоцитов: на 60,23% в лимфати-

Таблица 1  $p < 0,01$  – левой стороны (табл. 2).

Относительные площади структурно-функциональных зон паховых и брыжеечных лимфатических узлов самцов крыс линии Вистар в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки ( $M \pm m$ )%

Структурно-функциональные зоны	Группа 1, правый и левый паховые л/у	Группа 2, правый и левый паховые л/у	Группа 1, первый и второй брыжеечные л/у	Группа 2, первый и второй брыжеечные л/у
Герминативный центр	3,25±0,15 2,49±0,19	6,48±0,61* 6,53±0,48*	2,07±0,16 1,5±0,17	4,75±0,46* 3,92±0,22*
Мантийная зона	2,84±0,11 2,99±0,11	6,63±0,46* 5,81±0,38*	1,99±0,14 2,14±0,11	5,58±0,62* 5,49±0,58*
Вторичные лимфоидные узелки	6,09±0,11 5,47±0,14	13,11±0,47* 12,34±0,36*	4,05±0,16 3,64±0,16	10,33±0,7* 9,42±0,9*
Первичные лимфоидные узелки	9,54±0,25 10,85±0,41	3,54±0,27* 3,9±0,25*	7,87±0,29 8,23±0,32	4,81±1,21* 2,72±0,26*
Корковое плато	3,25±0,15 3,38±0,13	7,46±0,17* 7,64±0,23*	2,78±0,08 2,69±0,15	6,23±0,71* 5,36±0,53*
Паракортикальная зона	21,12±0,78 18,21±0,43	24,19±1,33 24,6±1,38*	25,99±1,15 22,55±0,99	37,48±2,86* 26,42±2,54
Мозговые тяжи	22,34±0,76 24,78±0,89	17,79±1,04* 18,07±1,03*	22,81±0,71 24,21±1,59	16,05±1,56* 25,21±4,33
Мозговые синусы	27,72±1,04 26,77±1,08	21,7±1,08* 22,53±0,95*	29,41±2,18 29,8 3±1,37	16,05±1,62* 23,49±3,17
Краевой синус	4,06±0,17 4,38±0,19	5,65±0,19* 5,41±0,18*	2,62±0,13 3,64±0,21	3,72±0,1* 3,05±0,42
Корковый промежуточный синус	1,52±0,1 1,79±0,15	2,04±0,25 1,51±0,23	1,03±0,14 1,5±0,09	1,93±0,23* 1,71±0,2
Капсула и трабекулы	4,37±0,18 4,38±0,17	4,52±0,19 3,98±0,18	3,41±0,17 3,72±0,12	3,4±0,15 2,62±0,25*
Корковое вещество	40,0±1,1 37,91±0,98	48,31±1,35* 48,49±1,29*	40,69±1,86 37,1±1,62	58,86±3,6* 43,92±3,1
Мозговое вещество	50,05±0,84 51,54±0,83	39,49±0,98* 40,61±0,89*	52,23±1,78 54,04±1,62	32,1±2,02* 48,71±7,42
В-зависимая зона	41,22±1,36 44,48±1,41	41,89±1,42 41,96±1,36	37,52±2,09 38,77±2,09	37,42±3,5 42,71±5,7
Т-зависимая зона	24,29±0,89 21,44±0,39	31,65±1,46* 32,25±1,43*	28,72±1,17 25,24±0,94	44,07±3,7* 31,8±3,03*
Корк./мозг. индекс	0,79±0,02 0,73±0,08	1,22±0,01 1,19±0,11	0,78±0,02 0,69±0,1	1,83±0,32 0,9±0,07

Примечание: \* - отличия статистически значимы в сравнении с интактными животными при  $p < 0,05$ .

чексом узле правой стороны и на 57,31% в лимфатическом узле левой стороны. Доля малых лимфоцитов сократилась: на 11,74% в правом органе и на 13,02% – в левом (табл. 1, 2).

Макрофагальная активность в паракортикальной зоне выше соответствующих контрольных значений: на 51,67% в правом органе и на 55,68% – в левом. Доля ретикулярных клеток в паховых лимфатических узлах обеих сторон статистически значимо возросла: на 52,2% и на 55,52% соответственно.

Мозговые тяжи в исследуемых лимфатических узлах занимают меньшую площадь по сравнению с контрольными значениями: в правом органе на 20,37%, в левом органе на 27,08%. Доля средних лимфоцитов в общей клеточной популяции мозговых тяжей паховых лимфатических узлов возросла: на 31,57% в правом органе и на 43,08% – в левом. Относительное количество зрелых лимфоцитов, наоборот, сократилось: на 25,53% и на 31,51% соответственно.

Процентное содержание плазмобластов и незрелых плазмочитов в мозговых тяжах правых паховых лимфатических узлов статистически значимо выше соответствующих контрольных значений: на 27,76% и на 21,35%. Доля плазмобластов и незрелых плазмочитов в общей клеточной массе мозговых тяжей паховых лимфатических узлов левой стороны так же увеличена по сравнению с показателями группы интактных животных: на 31,11% и на 12,31% соответственно. Удельная численность зрелых форм клеток плазматического ряда в правом органе сократилась на 8,16%, а в левом – значимо не изменилась (табл. 2).

Количество фигур митозов в мозговых тяжах правого и левого паховых лимфатических узлов выше контрольных значений: на 31,12% и на 50,19% соответственно. Макрофагальная активность выше контрольных показателей: на 43,92% (или в 1,78 раза,  $p < 0,001$ ) в органе правой стороны и на 33,71% (или в 1,51 раза,

размеры мозговых синусов в паховых лимфатических узлах обеих сторон сократились: на 21,72% с левой стороны и на 15,84% – с правой. Доля средних лимфоцитов в общей клеточной популяции мозговых синусов правого пахового лимфатического узла статистически значимо увеличилась на 20,45%, а в органе левой стороны имеется тенденция к увеличению. Процентное содержание малых лимфоцитов сократилось: на 18,02% в органе правой стороны и на 19,3% – левой стороны (табл. 1, 2).

Относительное количество незрелых плазмочитов в общей массе клеток мозговых синусов выше соответствующих контрольных значений: в лимфатическом узле правой стороны на 35,24%, и на 36,18% в лимфатическом узле

левой стороны. Доля зрелых плазмочитов в правом и левом паховых лимфатических узлах возросло: на 8,34% и на 13,06% соответственно (табл. 2).

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в мозговых синусах паховых лимфатических узлов отмечается увеличение макрофагальной активности: на 48,58% в правом органе и на 34,19% – в левом.

Вышеописанные структурные преобразования паховых лимфатических узлов животных с экспериментальной злокачественной опухолью прямой кишки привели к статистически значимому увеличению относительной площади коркового вещества по сравнению с показателями группы интактных животных: на 17,2% в правом органе и на 21,82% – в левом. Морфометрические показатели мозгового вещества в паховых лимфатических узлах изучаемой экспериментальной группы животных сократились: на 21,09% в правом лимфатическом узле и на 21,21% раза – в левом (табл. 1).

Относительные размеры зоны, ответственной за рост и дифференцировку В-лимфоцитов в исследуемых лимфатических узлах не претерпели статистически значимых изменений. Доля Т-зависимой зоны увеличилась: в правом органе на 23,25%, в левом органе – на 33,52% (табл. 1).

Морфометрические характеристики брыжеечных лимфатических узлов в условиях роста индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки следующие. Относительные размеры герминативных центров вторичных лимфоидных фолликулов статистически значимо возросли: в первом брыжеечном лимфатическом узле на 56,42%, во втором – на 61,74%. Удельная площадь мантийной зоны вторичных лимфоидных узелков выше соответствующих контрольных значений: в первом органе на 64,34%, во втором органе на 61,02%. В итоге, доля вторичных лимфоидных фолликулов в первом брыжеечном лимфатическом узле увеличилась

Цитоархитектоника отдельных структурно-функциональных зон паховых и брыжеечных лимфатических узлов самцов крыс линии Вистар в условиях роста экспериментальной злокачественной опухоли прямой кишки (M±m)%

Клеточные элементы	Группа 1, правый и левый паховые л/у	Группа 2, правый и левый паховые л/у	Группа 1, первый и второй брыжеечные л/у	Группа 2, первый и второй брыжеечные л/у
Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов				
Лимфобласты	5,98±0,29 6,43±0,21	11,69±0,33* 10,58±0,37*	6,36±0,29 7,46±0,41	11,24±0,29* 9,86±0,27*
Средние лимфоциты	11,78±0,51 13,65±0,39	19,19±0,71* 18,19±0,48*	15,79±0,52 13,65±0,55	21,43±0,68* 18,98±0,63*
Малые лимфоциты	70,65±1,48 69,42±1,59	56,22±1,78* 58,63±1,01*	67,25±1,48 69,72±1,22	56,09±1,18* 61,55±1,79*
Макрофаги	5,79±0,23 4,68±0,45	4,79±0,18* 4,51±0,19	4,43±0,31 4,05±0,26	3,84±0,21 3,12±0,15*
Ретикулярные клетки	3,74±0,29 3,12±0,31	4,05±0,27 3,89±0,29	3,08±0,3 2,77±0,34	3,31±0,25 2,87±0,15
Митозы	2,06±0,36 3,7±0,31	4,05±0,16* 4,19±0,28	3,08±0,3 2,35±0,34	4,1±0,16* 3,62±0,15*
Паракортикальная зона				
Лимфобласты	1,41±0,13 1,53±0,12	3,06±0,13* 3,61±0,14*	1,86±0,11 1,19±0,15	2,86±0,12* 3,48±0,15*
Средние лимфоциты	3,52±0,14 3,97±0,14	8,85±0,26* 9,3±0,25*	5,01±0,26 4,49±0,18	9,57±0,37* 11,06±0,47*
Малые лимфоциты	91,09±0,84 90,77±0,52	80,4±0,82* 78,95±1,01*	87,85±1,29 89,27±1,1	82,09±0,93* 80,17±1,2*
Макрофаги	1,88±0,11 1,6±0,11	3,89±0,2* 3,61±0,19	1,76±0,2 2,02±0,16	2,55±0,14* 2,13±0,12
Ретикулярные клетки	1,41±0,09 1,45±0,09	2,95±0,13* 3,26±0,18*	2,51±0,22 2,48±0,21	2,47±0,09 2,53±0,09
Тучные клетки	0,7±0,12 0,69±0,14	0,84±0,13 1,28±0,19*	1,02±0,18 0,55±0,12	0,46±0,09* 2,63±0,09
Мозговые тяжи				
Средние лимфоциты	3,1±0,17 2,88±0,19	4,53±0,15* 5,06±0,15*	2,53±0,19 2,69±0,15	3,84±0,25* 3,64±0,19*
Малые лимфоциты	22,48±0,37 24,69±0,38	16,78±0,38* 16,91±0,36*	23,79±0,65 25,53±0,71	22,09±0,91 21,51±0,78*
Плазмобласты	3,54±0,17 3,1±0,17	4,9±0,24* 4,5±0,18*	3,05±0,13 3,63±0,22	3,67±0,17* 3,73±0,17
Незрелые плазмциты	17,61±0,32 18,38±0,32	22,39±0,48* 20,96±0,42*	15,37±0,54 13,93±0,49	16,59±0,55 19,78±0,46*
Зрелые плазмциты	46,84±0,53 45,18±0,51	43,02±0,49* 44,58±0,49	49,68±0,82 48,36±0,94	45,42±0,94* 43,45±0,71*
Макрофаги	1,66±0,26 1,77±0,17	2,96±0,15* 2,67±0,18*	1,16±0,17 1,52±0,22	2,71±0,11* 2,6±0,11
Ретикулярные клетки	3,1±0,21 2,66±0,16	3,05±0,17 2,67±0,18	2,84±0,19 2,93±0,22	2,88±0,09 2,78±0,14
Митозы	1,66±0,17 1,33±0,19	2,41±0,13* 2,67±0,19*	1,58±0,16 1,41±0,21	2,79±0,1* 2,52±0,11*
Мозговые синусы				
Средние лимфоциты	3,89±0,24 4,35±0,22	4,89±0,19* 4,87±0,24	3,76±0,33 4,51±0,22	4,82±0,14* 5,19±0,21*
Малые лимфоциты	50,38±0,49 48,85±1,13	41,3±0,33* 39,42±0,55*	54,01±0,74 52,94±1,16	46,19±0,96* 41,91±1,75*
Плазмобласты	2,01±0,19 2,43±0,21	1,99±0,09 2,62±0,18	1,38±0,2 1,38±0,16	2,45±0,1* 2,52±0,16*
Незрелые плазмциты	4,52±0,26 4,48±0,21	6,98±0,17* 7,02±0,24*	2,76±0,22 3,0±0,26	6,57±0,22* 6,2±0,24*
Зрелые плазмциты	33,54±0,58 34,27±0,49	36,59±1,04* 39,42±1,04*	31,7±0,85 32,67±0,69	34,01±0,85 38,56±1,05*
Макрофаги	1,63±0,27 1,79±0,26	3,17±0,15* 2,72±0,18*	1,38±0,16 1,75±0,22	2,28±0,12* 2,09±0,16
Ретикулярные клетки	2,76±0,25 2,69±0,14	3,53±0,14* 2,81±0,12	3,76±0,24 3,0±0,22	2,89±0,13* 2,77±0,17
Тучные клетки	1,26±0,17 1,15±0,19	1,54±0,15 1,12±0,17	1,25±0,12 0,75±0,16	0,79±0,13* 0,75±0,13

Примечание: \* - отличия статистически значимы в сравнении с интактными животными при  $p < 0,05$ .

на 60,79%, а во втором – на 61,36% (табл. 1).

Увеличение относительных размеров герминативных центров сопровождалось изменениями в их клеточном составе. В светлых центрах первого и второго органа возросла удельная численность низкодифференцированных форм лимфоцитопоеза: лимфобластов – на 43,42% и на 24,34%; средних лимфоцитов – на 26,32% и на 28,08%. Доля зрелых лимфоцитов статистически достоверно сократилась: на 16,59% в первом лимфатическом узле и на 11,72% – во втором. Относительное количество макрофагов ниже соответствующих показателей

группы интактных животных на 22,96%. В первом органе изучаемые параметры так же сократились (табл. 2).

Удельное число клеток, находящихся на стадии митотического деления, в герминативных центрах первого и второго брыжеечных лимфатических узлов увеличилось: на 24,88% и на 35,08% соответственно.

Относительная площадь первичных лимфоидных фолликулов изучаемых лимфатических узлов меньше соответствующих показателей группы интактных животных: на 38,89% в первом органе и на 66,95% – во втором.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки морфометрические показатели паракортикальной зоны первого органа статистически значимо увеличены по сравнению с контрольными значениями на 30,66%, а во втором органе наблюдается тенденция к увеличению. В паракортикальной зоне возросло относительное количество лимфобластов: на 34,97% в первом органе и на 65,8% – во втором. Доля средних лимфоцитов так же увеличилась: на 47,65% и на 59,4% соответственно. Рост относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток сопровождался сокращением доли зрелых лимфоцитов: на 6,56% в первом брыжеечном лимфатическом узле и на 10,19% – во втором (табл. 1, 2).

В первом брыжеечном лимфатическом узле относительная площадь мозговых тяжей меньше, чем в контрольной группе на 29,64%. Во втором органе изучаемые показатели не изменились. В первом и втором лимфатических узлах в общей массе клеток, населяющих мозговые тяжи, возросла доля средних лимфоцитов: на 34,12% и на 26,09% соответственно. Удельное число плазмобластов в первом брыжеечном лимфатическом узле выше контрольных значений на 16,89%. Во втором органе изучаемый показатель не изменился. Относительное число незрелых плазмцитов во втором брыжеечном лимфатическом узле увеличилось на

29,58%, а в первом – отмечается тенденция к увеличению. Относительное число зрелых плазматических клеток в обоих лимфатических узлах статистически значимо сократилось: на 8,58% и на 10,15% соответственно (табл. 1, 2).

Митотическая активность клеток мозговых тяжей увеличилась: на 43,37% в первом лимфатическом узле и на 44,08% – во втором.

Доля мозговых синусов первого брыжеечного лимфатического узла сократилась на 45,43%. Во втором

лимфатическом узле имеется тенденция к уменьшению доли изучаемой структурной единицы. Изучение клеточного состава мозговых синусов выявило увеличение доли средних лимфоцитов: на 21,99% в первом брыжеечном лимфатическом узле и на 13,1% – во втором. Удельная численность малых лимфоцитов в обоих органах статистически значимо сократилась: на 14,48% и на 20,84% соответственно (табл. 1, 2).

Доля плазмобластов и незрелых плазмочитов в массе клеток, населяющих мозговые синусы, статистически значимо увеличилась: в первом органе – на 43,67% и на 57,99%; во втором органе – на 45,24% и на 51,61% соответственно. Относительное количество зрелых плазмочитов возросло: на 6,79% в первом лимфатическом узле и на 15,28% – во втором (табл. 2).

Удельное число макрофагов в мозговых синусах первого брыжеечного лимфатического узла статистически значимо увеличилась на 39,47%. Во втором органе отмечается тенденция к увеличению изучаемого параметра.

В условиях роста индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки относительные размеры коркового вещества в брыжеечных лимфатических узлах возросли: на 30,87% в первом органе и на 15,53% во втором органе. Доля мозгового вещества, наоборот, сократилась: на 38,56% и на 9,86% соответственно. Стоит отметить, что во втором случае изменения не являются статистически значимыми (табл. 1).

В ходе морфометрического исследования было обнаружено, что относительные размеры зоны, населенной преимущественно В-лимфоцитами в брыжеечных лимфатических узлах, не претерпели значимых изменений. Суммарные размеры зоны, ответственной за рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, выше таковых в группе животных без лечения: на 34,83% в первом органе, и на 20,58% – во втором (табл. 1).

Таким образом, проведенные нами исследования обнаружили, что в условиях развития индуцированной злокачественной опухоли прямой кишки спустя 11 месяцев после инстиляции канцерогена в изучаемых лимфатических узлах отмечаются признаки фолликулярной гиперплазии: увеличение относительной площади вторичных лимфоидных узелков и расширением центров размножения. Доля герминативных центров и мантийной зоны в паховых лимфатических узлах больше, чем в брыжеечных лимфатических узлах, соответственно, относительные размеры вторичных лимфоидных фолликулов в паховых лимфатических узлах выше, чем в брыжеечных. Если оценивать степень прироста доли герминативных центров и мантийной зоны и, в целом, доли вторичных лимфоидных узелков, то можно отметить, что в паховых и брыжеечных лимфатических узлах она примерно одинаковая. Рост удельных размеров герминативных центров в изучаемых лимфатических узлах сопровождался увеличением относительного числа низкодифференцированных форм лимфоидных клеток, а именно лимфобластов и средних лимфоцитов, и сокращением доли зрелых клеток лимфоидного ряда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бородай Н.В.* Морфофункциональные изменения в лимфоидных органах в динамике опухолевого роста: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Киев, 1980. – 27 с.
2. *Ганцев Ш.Х.* Рак ободочной и прямой кишки. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 112 с.
3. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. – 2006. – Т. 17. №3: – прил.
4. *Тимофеев Ю.М.* Колоректальный рак: современные аспекты диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. №11. – С.653-656.
5. *Ульянова Т.Н.* Морфологические изменения лимфатических узлов при развитии опухолевого процесса в эксперименте: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Киев, 1981. – 19 с.
6. *Цыпलाков Д.Э.* Функциональная морфология регионарных лимфатических узлов при раках основных локализаций:

Доля клеток, находящихся на стадии митотического деления, в герминативных центрах лимфатических узлов обеих групп значительно возросла. В светлых центрах брыжеечных лимфатических узлов сократилось содержание макрофагов.

Доля мозговых тяжей в паховых и брыжеечных лимфатических узлах равномерно сократилась. Сокращение относительной площади мозговых тяжей, однако, сопровождалось усилением активности пролиферативных процессов, увеличением доли средних лимфоцитов, ростом процентного содержания низкодифференцированных форм клеток плазматического ряда, а именно плазмобластов и незрелых плазмочитов. В паховых лимфатических узлах возросла макрофагальная активность.

В целом, относительная площадь зоны ответственной за рост и дифференцировку В-лимфоцитов в условиях развития злокачественной опухоли прямой кишки в паховых и брыжеечных лимфатических узлах не изменилась, но изменения цитологического состава указывают на наличие активных гиперпластических процессов в этом регионе. Гиперпластическая фолликулярная реакция и усиленная плазматизация мозговых тяжей свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета и характеризуют процессы иммуногенеза при антигенной стимуляции [1,5,6,8].

Доля паракортикальной зоны в паховых и брыжеечных лимфатических узлах увеличилась, либо имеет тенденцию к увеличению. Изучение клеточного состава паракортикальной зоны выявило увеличение относительного количества лимфобластов, средних лимфоцитов. Рост относительного количества низкодифференцированных форм лимфоидных клеток сопровождался сокращением числа зрелых форм. Доля ретикулярных клеток и макрофагов в паракортикальной зоне паховых лимфатических узлов возросла.

В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в паховых (соматические) и брыжеечных (висцеральные) лимфатических узлах отмечается увеличение относительной площади зоны, ответственной за клеточное звено иммунитета, в которой, как известно, происходит дифференцировка клеток с противоопухолевой активностью. Можно предположить, что в отдаленных от первичной опухоли лимфатических узлах при опухоли прямой кишки сохраняется барьерно-детоксикационная функция, обеспечивающая их противоопухолевую резистентность, предотвращая генерализацию эндотоксикоза.

Развитие злокачественной опухоли прямой кишки привело к сокращению относительных размеров мозговых синусов всех исследуемых лимфатических узлов. Доля клеток лимфоидного ряда на разных стадиях дифференцировки, а так же незрелых и зрелых плазмочитов в мозговых тяжях увеличилась. В условиях роста злокачественной опухоли прямой кишки в мозговых синусах паховых лимфатических узлов отмечается увеличение макрофагальной активности.

Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Ленинград, 1988. – 22 с.

7. *Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В.* Опухоли толстой кишки. – М.: Медгиз, 2004. – 376 с.
8. *Dworak O.* Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma // Pathol. Res. Pract. – 1991. – Vol. 187. №8. – P.1020-1025.
9. *Hayat M.A.* Methods of cancer diagnosis, therapy and prognosis: colorectal cancer // Springer. – 2009. – 506 p.
10. *Hermanek P, Giedl J, Dworak O.* Two programs for examination of regional lymph nodes in colorectal carcinoma with regard to the new pN classification // Pathol Res Pract. – 1989. – Vol. 185. – P.867-873.
11. *Narisawa T, Sato M, Tani M, et al.* Inhibition of development of methylnitrosourea-induced rat colon tumors by indomethacin treatment // Cancer Res. – 1981. – Vol. 41. – P.1954-1957.
12. *Skarin A.T, Meyerhardt J, Saunders M.P.* Colorectal cancer // Dana-Farber Cancer Institute Handbook. – 2007. – 160 p.

**Информация об авторах:** 630108, г. Новосибирск, Плахотного ул., 2, тел. (383) 343-32-80, e-mail: nadin-isakova@mail.ru, Исакова Надежда Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник; Асташов Вадим Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом, профессор кафедры, e-mail: vastashov3@gmail.ru; Ларионов Петр Михайлович – д.м.н., профессор кафедры; Качесов Игорь Викторович – врач-патологоанатом, заведующий отделением

© ЛЕБЕДЕВА Е.А. – 2012  
УДК: 617-51:615.272.014.425

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Елена Александровна Лебедева*

(Ростовский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н. И.В. Дударев, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Беляевский)

**Резюме.** С целью изучения антиоксидантных эффектов эритропоэтина при лечении тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы проведено контролируемое исследование систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 77 пациентов. Критерии включения – уровень сознания по шкале ком Глазго не менее 12 и тяжесть повреждения по шкале PTS не менее 10 баллов. Пострадавшие разделены на две группы. I группа (45 чел.) – проводилась стандартная интенсивная терапия. II группа (38 чел.) – дополнительное включение рекомбинантного эритропоэтина в курсовой дозе не менее 50000 МЕ. В группе с эритропоэтином выявлено увеличение активности супероксиддисмутазы и церулоплазмينا уже на 3 сутки посттравматического периода. Рост данных показателей сопровождался снижением скорости образования продуктов перекисного окисления липидов первоначально в плазме, а в последующем и в эритроцитах.

**Ключевые слова:** сочетанная черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, эритропоэтин.

## ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF COMBINED BRAIN INJURY

*E.A. Lebedeva*

(Rostov State Medical University)

**Summary.** The purpose was to study antioxidant effects of erythropoietin in treatment of the serious combined brain injury. Monitored research has been conducted in 77 patients. The systems of lipid peroxidation and antioxidant protection have been studied. The criteria of inclusion were consciousness on the scale of Glasgow of 12 points and less. Severity of damage was defined on the scale of PTS no less than 10 points. The victims were divided into two groups. I group (45 patients) received standard intensive therapy. II group (38 patients) received recombinant erythropoietin in addition. The course dose of erythropoietin was not less than 50000 ME. In group with erythropoietin it has been revealed: 1) Activity of superoxydismutase and ceruloplasmin has been increased by 3 days of the posttraumatic period; 2) The increase of the present indices was accompanied by decrease of speed of formation of lipid peroxidation products initially in plasma, and later in erythrocytes.

**Key words:** the combined brain injury, lipid peroxidation, antioxidant protection, erythropoietin.

При тяжелой сочетанной черепно-мозговой травме (ЧМТ) расстройство функционирования организма зависит не только от непосредственного повреждения пострадавших органов, а также от присутствия так называемого «взаимного отягощения», предопределяющего формирование дополнительных порочных кругов [3]. Повреждение центральной нервной системы влечет за собой нарушение регуляции и координации многих процессов, при этом «формируются реальные условия для дополнительного повреждения головного мозга за счет активизации вторичных, по отношению к травме мозга, внечерепных факторов поражения» [8]. В расширении зоны первичного повреждения значимое место отводится оксидативному стрессу, который развивается вследствие избыточного образования продуктов свободнорадикального окисления и недостаточности функционирования антиоксидантной системы [1]. Беря во внимание тот факт, что организм является саморегулирующейся системой, представляется оправданным использование в интенсивной терапии веществ, в норме продуцирующихся самим организмом. К таким веществам относятся эритропоэтин и его синтетические аналоги. На сегодня исследования антиоксидантных свойств эритропоэтина представляют собой лишь экспериментальные модели [13,14]. Несколько клинических исследований, посвященных применению эритропоэтина у травматологических пациентов, находятся в стадии разработки и характеризуются незавершенностью [12,15].

Цель работы: изучение антиоксидантных эффектов

эритропоэтина при лечении тяжелой сочетанной ЧМТ.

### Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое исследование состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у 77 пациентов с сочетанной ЧМТ в возрасте от 18 до 70 лет. Критерием включения в исследование было наличие тяжелого повреждения головного мозга с количеством баллов по шкале ком Глазго (ШКГ) не менее 12 и тяжестью повреждения по шкале PTS (Polytraumaschlüssel, Ганновер, ФРГ, 1982) не менее 10 баллов.

В зависимости от вида проводимой интенсивной терапии (ИТ) все пострадавшие с помощью рандомизации методом конвертов были разделены на две группы. В I группу (45 человек) вошли пациенты, получавшие стандартную ИТ: поддержание необходимого уровня дыхания и достаточного перфузионного давления, проведение сбалансированного питания и т.д. Во II группе (38 человек) в комплекс ИТ был включен рекомбинантный эритропоэтин. Лечение этим препаратом осуществлялось, начиная с первых суток посттравматического периода, в курсовой дозе не менее 50000 МЕ. Препарат вводился внутривенно струйно.

На проведение исследования получено разрешение этического комитета.

Исследование показателей ПОЛ и состояния АОЗ производилось на 1-е, 3-и и 7-е сутки от момента травмы. Интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови и

в эритроцитах определяли по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [10], а также шиффовых оснований (ШО) [11]. Состояние АОЗ оценивали по активности каталазы (КА) в плазме и эритроцитах [6], активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах и супероксидустраняющей активности (СУА) плазмы [9], а также по уровню церулоплазмينا (ЦП) плазмы [5]. Для оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов проведено определение суммарной пероксидазной активности (СПА) плазмы и уровня внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) [5,7]. В качестве контроля приняты показатели 14 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп.

Статистическая обработка данных проводилась пакетом прикладных программ Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с применением критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции – медианы (Me) и дисперсии – интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля), представленного в тексте как Me(LQ;UQ). Сравнение перемешанных в двух группах производилось непараметрическими методами статистического анализа с применением критерия Вилкоксона для зависимых переменных и критерия Манна-Уитни – для независимых. Выпадающие значения («выбросы») не исключались из анализа. Нулевая гипотеза отклонялась, если уровень статистической значимости (p) был равным 0,05 или менее.

**Результаты и обсуждение**

Анализ данных показал однородность групп исследования по возрасту (p=0,73), тяжести полученной

Таблица 1

Значимость различий между исследуемыми группами при поступлении в стационар по возрасту, уровню сознания (ШКГ) и тяжести повреждения (PTS)

Показатели	I группа (n=41)	II группа (n=36)	p
Возраст (лет)	40(25; 47)	34(23,5; 56)	0,73
ШКГ при поступлении (количество баллов)	8(6; 10)	8,5(6; 10)	0,74
Тяжесть повреждения по шкале PST (количество баллов)	20(17; 28)	25,5(16,5; 31)	0,27

ЧМТ, определяемой по шкале ком Глазго (p=0,74), и по тяжести повреждения (p=0,27) (табл. 1).

С первых суток наблюдения установлено статисти-

чески значимое повышение уровня продуктов ПОЛ по сравнению с показателями здоровых добровольцев у пациентов обеих исследуемых групп как внутри клеток (оценивали по содержанию в эритроцитах), так и в плазме крови (табл. 2).

Так, наибольший рост по сравнению с другими показателями ПОЛ зарегистрирован у ДК в эритроцитах, где превышение нормы составило в I группе 123,6% (p<0,001), во II – 122,8% (p<0,001). Рост концентрации данного продукта в плазме был равен 85,1% в I группе (p<0,001) и 82,8% – во II (p<0,001). Наибольшее его увеличение в первые сутки посттравматического периода, по сравнению с другими показателями ПОЛ, вполне объяснимо при учете первичности его образования в цепной реакции ПОЛ, так как для продукции последующих веществ (МДА и ШО) просто необходимо время.

На фоне повышенного образования продуктов ПОЛ происходило снижение активности АОЗ (табл. 3).

Согласно полученным результатам исследования, в группах наблюдения в первые сутки после травмы происходит резкое снижение активности КА в эритроцитах по сравнению с нормой. В I-й группе данное снижение составляло 35,5% (p<0,001), во II-й – 37,8% (p<0,001).

Однако активность другого внутриклеточного антиоксидантного фермента – СОД статистически значимо не изменялось по сравнению с нормой ни в одной из групп наблюдения. Говоря иными словами, четко проявлялась дискоординация в активности двух синергистов в клетках (СОД и КА), которая, согласно данным О.Ю. Жуковой [4], возможна при избыточном образовании супероксидного радикала, оказывающего ингибирующее действие на КА.

Получается, что снижение активности даже одного антиоксидантного фермента у пациентов с тяжелым сочетанным повреждением оказывается достаточным для быстрого накопления значительного количества высокотоксичных продуктов ПОЛ. Т.о., у пациентов с тяжелой сочетанной ЧМТ уже в первые сутки посттравматического периода наблюдается сдвиг в преобладании прооксидантов над антиоксидантами, что утяжеляет течение травматической болезни.

Разнонаправленность активности ферментной АОЗ в первые сутки после травмы сопровождается двукратным (по сравнению с нормой) ростом неферментного антиоксиданта – ЦП в обеих группах наблюдения (p<0,001).

В плазме изменения показателей ферментов АОЗ в первые сутки после травмы несколько иные, чем в эритроцитах. Так, наблюдается рост активности и КА и СОД (СУА) как в I, так и во II группах (в сравнении со значениями здоровых добровольцев). В I группе уве-

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов в эритроцитах и в плазме крови в группах наблюдения

Показатели	Норма	I группа (контрольная)			II группа (исследуемая)		
		Сутки посттравматического периода					
		1 (n=41)	3 (n=29)	7 (n=24)	1 (n=36)	3 (n=29)	7 (n=19)
ДК эр., нмоль/мг Нb	6,17 (4,95;6,56)	13,80 (12,60;15,00)	16,80 (13,70;21,00)	18,65 (18,10;21,45)	13,75 (12,45;15,20)	16,30 (14,40;18,10)	14,70 (11,20;15,70)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ДК пл., нмоль/мл	12,69 (8,98;15,86)	23,50 (21,60;24,50)	27,80 (25,90;32,10)	33,45 (29,70;34,85)	23,20 (21,65;25,15)	26,00 (24,70;27,50)	24,30 (16,00;26,30)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МДА эр., нмоль/мг Нb	1,00 (0,92;1,12)	1,26 (1,07;1,49)	1,68 (1,59;1,96)	2,04 (1,75;2,45)	1,27 (1,10;1,48)	1,50 (1,32;1,88)	1,42 (1,24;1,61)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
МДА пл., нмоль/мл	21,17 (19,86;21,55)	24,50 (23,40;25,86)	35,74 (32,59;38,56)	35,19 (31,66;41,00)	24,63 (20,53;25,77)	27,00 (24,59;29,50)	24,75 (23,47;27,45)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,006	p<0,001	p<0,001
ШО эр., ед. ф. л. /мг Нb	9,39 (8,76;10,24)	11,85 (11,46;12,75)	13,75 (12,75;14,75)	13,57 (12,35;14,85)	11,94 (11,47;12,71)	12,72 (11,65;13,47)	12,45 (10,75;13,54)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ШО пл., ед.фл./мл	16,65 (16,46;17,18)	18,70 (17,40;21,48)	21,75 (20,58;23,57)	23,40 (21,82;25,42)	19,25 (17,80;21,62)	21,00 (19,86;22,59)	20,48 (18,75;22,49)
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: p – значимость по сравнению с нормой.

личение активности КА составляло 16,7% ( $p=0,02$ ) и СУА – 343,6% ( $p<0,001$ ). Во II группе рост активности КА составил 12,9% ( $p=0,01$ ) и СУА – 370,9% ( $p<0,001$ ).

К 7 суткам наблюдения в группе с применением эритропоэтина регистрировалось значительное снижение как внутриклеточного, так и внеклеточного уровня

Таблица 3

Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и плазме крови, а также показатели структурно-функционального состояния мембран эритроцитов в группах наблюдения

Показатели	Норма	I группа (контрольная)			II группа (исследуемая)		
		Сутки посттравматического периода					
		1 (n=41)	3 (n=29)	7 (n=24)	1 (n=36)	3 (n=29)	7 (n=19)
КА эр., нмоль/мг Hb	38,03 (37,40;38,61)	24,50 (22,47;25,68) $p<0,001$	15,68 (13,65;19,60) $p<0,001$	18,70 (17,40;21,62) $p<0,001$	23,63 (21,91;25,56) $p<0,001$	16,95 (15,74;18,48) $p<0,001$	20,63 (16,85;23,06) $p<0,001$
КА пл., нмоль/мл	14,91 (14,29;16,03)	17,40 (15,64;19,48) $p=0,02$	20,68 (18,57;26,48) $p<0,001$	19,59 (18,66;25,22) $p<0,001$	16,84 (15,71;18,86) $p=0,01$	20,16 (18,60;22,61) $p<0,001$	18,75 (18,65;21,75) $p<0,001$
СОД эр., у.е./мин. мг Hb	3,57 (2,92;3,86)	4,00 (2,48;4,75) $p=0,4$	1,68 (1,56;2,12) $p<0,001$	1,86 (1,70;2,46) $p<0,001$	3,54 (2,07;4,70) $p=0,7$	2,96 (2,04;3,91) $p=0,08$	2,86 (2,17;4,06) $p=0,2$
СУА пл., у.е./мин.мл	0,62 (0,54;0,74)	2,75 (2,15;3,25) $p<0,001$	3,20 (2,70;4,10) $p<0,001$	2,23 (1,95;3,42) $p<0,001$	2,92 (2,64;3,25) $p<0,001$	3,76 (3,38;4,26) $p<0,001$	3,95 (3,67;4,79) $p<0,001$
ВЭГ пл., г/л	14,08 (12,57;16,06)	22,40 (19,80;24,78) $p<0,001$	26,86 (24,89;29,75) $p<0,001$	29,05 (23,76;31,68) $p<0,001$	21,52 (17,63;23,85) $p<0,001$	24,96 (23,09;27,56) $p<0,001$	25,85 (23,75;29,68) $p<0,001$
СПА пл., о.е.п./мл	1,74 (1,63;1,84)	4,80 (3,56;6,50) $p<0,001$	6,56 (4,00;8,51) $p<0,001$	7,40 (3,55;8,64) $p<0,001$	4,91 (3,72;8,06) $p<0,001$	6,16 (4,79;7,89) $p<0,001$	5,74 (4,00;8,51) $p<0,001$
ЦП пл., мкмоль/мл	1,04 (1,03;1,07)	2,16 (1,48;2,59) $p<0,001$	1,75 (1,45;2,84) $p<0,001$	2,46 (1,90;2,65) $p<0,001$	2,17 (1,96;2,75) $p<0,001$	2,78 (2,06;3,06) $p<0,001$	2,76 (1,96;3,24) $p<0,001$

Примечание: p – значимость по сравнению с нормой.

Учитывая, что КА и СОД являются внутриклеточными антиоксидантными ферментами, то содержание их в плазме в норме невелико. Повышенное же их содержание в плазме крови свидетельствует о выходе данных ферментов из клетки вследствие деструкции и нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран.

Прямым доказательством нарушения структурно-функционального состояния мембран, их деструкции и повышенной проницаемости являются полученные данные об увеличении концентрации ВЭГ и СПА в плазме крови у пациентов обеих групп наблюдения. Так, превышение нормы для показателя ВЭГ в I-й группе составило 59,1% ( $p<0,001$ ), во II-й – 52,8% ( $p<0,001$ ). Показатель СПА превышал значение здоровых добровольцев в I-й группе в 2,7 раза ( $p<0,001$ ), во II-й – в 2,8 раза ( $p<0,001$ ).

Включение в комплекс ИТ эритропоэтина привело к следующим изменениям со стороны соотношения ПОЛ/АОЗ.

Уже к третьим суткам с начала введения препарата статистически значимо снизились значения МДА и ШО в эритроцитах в II группе по сравнению с I-ой. Для показателя МДА снижение составило 10,7% ( $p=0,022$ ), для ШО – 7,4% ( $p=0,004$ ). Статистически значимое снижение для показателя ДК в эритроцитах в нашем исследовании было зафиксировано только на 7-е сутки. Можно предположить, что в группе с применением эритропоэтина к 3-м суткам происходило прерывание цепной реакции ПОЛ в клетках организма на уровне образования вторичных и конечных продуктов. Для снижения скорости всего процесса ПОЛ с участием эритропоэтина в клетках организма необходимо время. В I группе наблюдения регистрировался только рост данных показателей как на 3-и, так и на 7-е сутки после травмы.

В плазме крови (в которую непосредственно происходило введение препарата) тормозящее действие препарата на процессы ПОЛ регистрировалось уже на 3-и сутки. Наибольшее снижение отмечалось для МДА плазмы, где разница между I и II группами составляла 24,4% ( $p<0,001$ ). Разница между значениями ДК плазмы в I и II группе составляла 6,4% ( $p=0,003$ ) в сторону снижения.

всех контролируемых продуктов ПОЛ по сравнению с I группой.

При анализе АОЗ по группам сравнения выявлены следующие особенности. Не констатировано статистически значимой разницы в показателях динамики активности КА эритроцитов и плазмы между I и II группами ни к 3-м, ни к 7-м суткам. Напротив, к 3-м суткам в обеих группах имело место снижение активности данного фермента в эритроцитах, с умеренным ростом к 7-м. Значение КА плазмы к 3 суткам увеличивалось (по сравнению с I-ми) как в I, так и во II группах, с последующим незначительным снижением.

Активность СОД в эритроцитах и СУА в плазме, наоборот, имела статистически значимую разницу между группами сравнения. К 3-м суткам разница значений СОД эритроцитов между I и II группами составляла 76,1% ( $p<0,001$ ). Во II-й группе разница с нормой была статистически незначима ( $p=0,08$ ). В то время как в I группе данный показатель снижался на 52,9% ( $p<0,001$ ) по сравнению с нормой. К 7-м суткам активность СОД в эритроцитах во II группе превышала на 53,7% ( $p<0,001$ ) значение данного показателя в I-ой.

Активность СУА как в I-й, так и во II-й группах на 3-и сутки повышалась, однако во II группе указанный рост был более выражен (на 17,5%, при  $p=0,016$ ). К 7-м суткам разница значений данного показателя продолжала увеличиваться и составила 77,1% ( $p=0,002$ ).

Рост значений СУА определялся не только повышенной активностью, вышедшей из клеток СОД, но и возрастающей активностью плазматических факторов АОЗ (ЦП, катехоламинов, альбумина), которые, по данным Н.В. Гуляевой и соавт. [2], вносят существенный вклад в данный показатель. Так, в частности, исследуемый нами ЦП показывал большую активность как на 3-и (на 58,8%; при  $p=0,001$ ), так и на 7-е сутки (на 12,2%;  $p=0,04$ ) во II-й группе по сравнению с I-ой.

Статистически значимой разницы в значениях показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние мембран клеток, между I и II группами нами зафиксировано не было. Однако тенденция в снижении значений ВЭГ и СПА в группе с применением эритропоэтина к 7 суткам наметилась, в то время как в I группе значения данных показателей продолжали расти.

Обобщая полученные данные, можно сделать следующие выводы.

Эритропоэтин обладает антиоксидантными свойствами, которые проявляются в увеличении активности СОД и ЦП уже на 3 сутки посттравматического периода. Рост данных показателей сопровождается снижением

скорости образования продуктов ПОЛ первоначально в плазме, в последующем в клетках.

Влияния эритропоэтина на активность КА и структурно-функциональное состояние мембран клеток в первую неделю после сочетанной ЧМТ нами не обнаружено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В. Особенности функционирования системы антиоксидантной защиты в остром периоде сотрясения головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – №3. – С.55-57.
2. Гуляева Н.В., Левшина И. П., Обидин А.Б. и др. Супероксидустраняющая активность и антиоксидантная система трансферрин-церулоплазмин в сыворотке крови при хроническом эмоционально-болевым стрессе и введении диметилсульфоксида у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1988. – №8. – С.159-160.
3. Дафин Ф. Мурешану. Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме (лекция). // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т. 16. №6. – С.63-66.
4. Жукова О.Ю. Патогенетическая значимость активации свободнорадикальных процессов в печени при алкоголизации на фоне сахарного диабета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2008. – 23 с.
5. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1-2. – 453 с.
6. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С.16-19.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования

в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С.107-108.

8. Полушин Ю.С. Анестезиология и реаниматология: Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 720 с.

9. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. – 1999. – №3. – С.14-15.

10. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.

11. Bidlack W.R., Tappel A.S. Fluorescent, products of phospholipids during lipid peroxidation // Lipids. – 1973. – Vol. 8. – P.203.

12. Corwin H.L., Gettinger A., Fabian T.C., et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients // N Engl J Med. – 2007. – Sep 6; Vol. 357. №10. – P.965-976.

13. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage // Acta Paediatr. – 2002. – Vol. 91(438). Suppl. – P.36-42.

14. Kumral A., Gonenc S., Acikgoz O., et al. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats // Biol Neonate. – 2005. – Vol. 87. №1. – P.15-18.

15. Xenocostas A., Cheung W.K., Farrell F., et al. The pharmacokinetics of erythropoietin in the cerebrospinal fluid after intravenous administration of recombinant human erythropoietin // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 61. – P. 189-195.

**Информация об авторах:** 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35, Медицинское лечебно-профилактическое учреждение «Городская больница скорой медицинской помощи № 2», кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС, тел. (863)2350133, 2334892, e-mail: okulus@yandex.ru, Лебедева Елена Александровна – ассистент, к.м.н.

© КЛОКОВ В.А. – 2012  
УДК: 617.55-007.43-089:616.14-005.6

### ЗНАЧЕНИЕ «БЕЗНАТЯЖНОЙ» ПЛАСТИКИ ГРЫЖЕВОГО ДЕФЕКТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

Вадим Андреевич Клоков

(Ярославская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Павлов, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Хорев)

**Резюме.** Проведено исследование показателей венозной гемодинамики у 60 больных, оперированных по поводу обширных и гигантских вентральных грыж. Выявлена зависимость степени дилатации бедренных вен и скорости кровотока в венах ног от способа пластики грыжевого дефекта. Разработан способ определения индивидуального безопасного уровня внутрибрюшного давления. «Безнатяжная» коррекция грыжевого дефекта с учётом безопасного уровня интраабдоминальной гипертензии сопровождается менее выраженным венозным стазом, что способствует профилактике тромбозноэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** вентральные грыжи, внутрибрюшное давление, венозный тромбоз.

### THE ROLE OF TENSION FREE HERNIA REPAIR IN THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH INCISIONAL VENTRAL HERNIAS

V.A. Klovov

(Yaroslavl State Medical Academy)

**Summary.** A study of venous hemodynamics in 60 patients operated on for large incisional ventral hernias has been conducted. The degree of dilatation of the femoral vein and blood flow velocity in the veins of the legs depends on the method of hernia repair. The method for determine of individual safe levels of abdominal pressure has been developed. Tension free hernia repair taking into account intra-abdominal hypertension safe level is accompanied by less severe venous stasis.

**Key words:** ventral hernias, abdominal pressure, venous thrombosis.

Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) обширных и гигантских разме-

ров относится к числу наиболее сложных проблем современной герниологии. Внедрены в широкую клини-

ческую практику новые методы лечения: аллопластика больших грыжевых дефектов, в том числе методы «без натяжения»; разработан алгоритм подготовки больных к оперативному лечению; проводится профилактика тромбозомболических осложнений современными медикаментозными препаратами. В связи с этим улучшаются результаты лечения. Вместе с тем, остается высоким уровень местных и общих осложнений, а летальность достигает 1,5% при плановых и 15% при экстренных операциях [7]. Наибольшую опасность для жизни больных представляет синдром интраабдоминальной гипертензии и тромбозомболии ветвей легочной артерии [4,8]. Послеоперационные венозные тромботические расстройства возникают у 10-35% этой категории больных, а частота летальной лёгочной эмболии после планового грыжесечения приближается к 2,8-4,5% [1,4,5].

При повышении внутрибрюшного давления (ВБД) возникает компрессия нижней полой вены, что приводит к замедлению скорости кровотока и дилатации вен ног [2,6]. Расширение бедренной вены, превышающее 20% от её исходного объёма, коррелирует с развитием послеоперационных тромбозомболических осложнений [9]. Одновременно с этим, умеренное повышение ВБД не оказывает заметного отрицательного воздействия [3].

Целью работы: явилось оптимизация профилактики тромбозомболических осложнений путём определения безопасного уровня ВБД и выработки показаний к выполнению «натяжных» и «безнатяжных» пластик грыжевого дефекта у больных с обширными и гигантскими ПОВГ.

### Материалы и методы

В клинике факультетской хирургии ЯГМА за период с 2009 по 2011 г. проведено исследование, в которое вошли 60 больных, оперированных по поводу ПОВГ. Средний возраст составил  $58,6 \pm 6,0$  лет. Женщин было 44 (73,3%), мужчин 16 (26,7%). Распределение больных осуществляли по классификациям SWR J.P. Chevrel и A.M. Rath, (2001 г.) и К.Д. Тоскина, В.В. Жебровского (1990 г.). С учётом обеих классификаций в исследование включались больные с обширными и гигантскими грыжами. В ходе предоперационного обследования наиболее часто диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и сахарный диабет. Патология вен ног с явлениями хронической венозной недостаточности была выявлена у 22 (36,7%) больных, чему уделяли особое внимание.

Перед операцией индивидуально для каждого больного определяли безопасный уровень ВБД. Для этой цели применяли эластический бандаж, с помощью которого имитировали интраабдоминальную гипертензию в послеоперационном периоде. Первоначально в положении лёжа у больного измеряли диаметр общих бедренных вен. Следующим этапом накладывали абдоминальный бандаж с таким натяжением, при котором диаметр бедренных вен увеличился более чем на 20%. Уровень ВБД фиксировали. В течение последующих 10 мин под контролем УЗИ наблюдали постепенное восстановление диаметра изучаемых сосудов. Если диаметр общей бедренной вены возвращался к исходному значению, то зафиксированный уровень ВБД считался безопасным. Если дилатация сохранялась, то постепенно снижали ВБД путём расслабления бандажа и вновь измеряли диаметр вен. Таким образом, находили индивидуальный безопасный уровень интраабдоминальной гипертензии, при которой дилатация вен ног полностью компенсировалась.

Все больные, вошедшие в исследование, были случайным образом разделены на две группы. В основной группе пластика брюшной стенки во время операции выполнялась с учётом безопасного уровня ВБД. В том случае, если при сведении краёв апоневроза ВБД не превышало порогового значения, то грыжевой дефект

сшивали «край в край», а полипропиленовый протез устанавливали над линией швов и фиксировали по всей площади (методика onlay). Если устранить грыжевой дефект без превышения безопасного уровня интраабдоминальной гипертензии не представлялось возможным, тогда эксплант фиксировали к апоневрозу без его ушивания с отступом от края дефекта на 3-4 см (методика inlay). Объективный контроль динамики ВБД и строгое соблюдение безопасного уровня гипертензии в основной группе способствовали увеличению доли «безнатяжных» методов пластики грыжевого дефекта. Таким образом, влияние операции на ВБД в основной группе было по возможности минимизировано.

На начальном этапе исследования операция выполнялась без контроля ВБД – эти больные вошли в контрольную группу. Стремясь к радикальности восстановления передней брюшной стенки, в большинстве случаев применяли «натяжные» методы пластики грыжевого дефекта. Полная мышечная релаксация во время проведения эндотрахеального наркоза, как правило, позволяла сопоставить края апоневроза. При невозможности свести края дефекта выполнялась нерадикальная пластика inlay.

Контроль за уровнем ВБД осуществляли непрямым методом в мочевом пузыре посредством катетера Фоллея. Больные давали отдельное информированное согласие на выполнение этой инвазивной манипуляции. Измерения проводили перед операцией, на 2-е и 7-е сутки после операции.

Влияние способа пластики грыжевого дефекта на изменение регионарной гемодинамики в венах нижних конечностей и нижней полой вене оценивали методом ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате «Acuson Sequoia 512» с использованием датчиков 2-4 МГц, 4-8 МГц и 8-13 МГц. Исследование проводили до операции, на 2-е и 7-е сутки после операции. Измеряли диаметр нижней полой и общих бедренных вен, а также максимальную линейную скорость кровотока в этих сосудах и венах голени. Выявляли ультразвуковые признаки венозного тромбоза. В качестве скрининга процесса тромбообразования дополнительно проводили тест на D-димер.

Всем больным проводилась профилактика тромбозомболических осложнений по общепризнанным схемам, которая в том числе включала назначение нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов.

Ближайшие результаты хирургического лечения ПОВГ оценивали по частоте развития общих и местных осложнений.

Статистический анализ полученных данных проводили в программе STATISTICA 6 (StatSoft Inc.). Проверку нормальности распределения количественных признаков выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка. При сравнении групп по количественному признаку применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок; по качественному – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При определении индивидуального безопасного уровня интраабдоминальной гипертензии дилатация общей бедренной вены на 20% возникала при повышении ВБД до  $18 \pm 3,0$  мм рт.ст. Одновременно регистрировалось замедление скорости тока крови на  $26,3 \pm 13,1\%$ . В течение последующих 10 мин. отмечалось постепенное восстановление исследуемых показателей. Данный факт, предположительно, связан с автономными механизмами регуляции возврата крови к сердцу и свойствами сосудистой стенки. Полное восстановление диаметра общих бедренных вен происходило при снижении ВБД до  $7 \pm 1,0$  мм рт.ст. – искомый ориентировочный безопасный уровень.

При сравнении исходных показателей: ВБД, диаметра нижней полой вены, общих бедренных, вен голени, скорости кровотока в этих сосудах - в обеих группах различий не было выявлено.

Показатели внутрибрюшного давления

ВБД (мм рт.ст.)	Группы больных	
	контрольная (n=30)	основная (n=30)
до операции	3,9±1,7	4,8±2,3
2 сутки	11,0±3,6*	6,5±2,6*
7 сутки	4,2±2,2	5,1±3,2

Примечание: ВБД – внутрибрюшное давление; \* – статистически значимые различия в группах при  $p < 0,05$ .

ли интраабдоминальной гипертензии, чем в основной группе. К 7-м суткам ВБД в обеих группах снижалось до нормальных значений (табл. 1).

Исследование венозной гемодинамики на 2-е сутки показало статистически значимые различия в группах по диаметру бедренной вены, линейной скорости кровотока в бедренной и в задней большеберцовой венах. Более выраженные изменения обнаружены у больных, которым пластика грыжевого дефекта выполнялась без объективного контроля ВБД. Нижняя полая вена при возрастании ВБД в послеоперационном периоде меняет свою геометрическую форму, т.е. из округлой переходит в эллипсовидную; в ней также регистрируется замедление кровотока. Но статистически значимого различия в зависимости от способа пластики не получено. На 7-е сутки после операции показатели региональной венозной гемодинамики приближались к исходным значениям. Это обусловлено восстановлением передней брюшной стенки, нормализацией функции внешнего дыхания, постепенным снижением ВБД, полной активацией больного (табл. 2).

При дуплексном сканировании выявлено 6 (10%) случаев бессимптомных пристеночных тромбозов вен голени: 1 (1,6%) в основной группе и 4 (6,6%) в группе сравнения. Случаев тромбоэмболии лёгочной артерии зафиксировано не было. В 1 (1,6%) наблюдении - послеоперационный период осложнился развитием пневмонии и в 2 (3,3%) наблюдениях стойким парезом кишечника у больных с неконтролируемым уровнем

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. – М.: Триада-Х, 2000. – 132 с.
2. Гельфанд Б.Р. Синдром интраабдоминальной гипертензии: Методические рекомендации. – Новосибирск: Сибирский успех, 2008. – 25 с.
3. Измайлов С.Г. Аппаратная коррекция грыжевого дефекта под контролем внутрибрюшного давления // Хирургия. – 2009. - №5. – С.46-51.
4. Лубянский В.Г. Хирургическое лечение рецидивных послеоперационных вентральных грыж // Хирургия. – 2004. - №11. – С.22-26.
5. Руднева В.Г., Титов М.И., Каптерский Ю.П. Профилактика тромбозов в хирургии осложненных и многократно рецидивных грыж у гериатрических групп больных в

Информация об авторах: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, ЯГМА, кафедра факультетской хирургии, тел. (4852)44-26-64, e-mail: klokov-mail@yandex.ru, Клоков Вадим Андреевич – аспирант

Таблица 2

Показатели региональной гемодинамики

Показатели		Группы больных	
		контрольная (n=30)	основная (n=30)
Диаметр НПВ (см)	до операции	1,4±0,3	1,5±0,3
	2 сутки	1,3±0,3	1,5±0,3
	7 сутки	1,4±0,3	1,5±0,3
ЛСК в НПВ (см/с)	до операции	34,3±8,3	35,4±7,3
	2 сутки	25,1±3,2	29,6±6,6
	7 сутки	34,4±8,2	36,2±8,2
Диаметр ОБВ (см)	до операции	1,1±0,2	1,2±0,3
	2 сутки	1,4±0,2*	1,2±0,2*
	7 сутки	1,1±0,2	1,2±0,3
ЛСК в ОБВ (см/с)	до операции	16,9±4,7	15,5±4,9
	2 сутки	12,7±4,7*	15,1±4,8*
	7 сутки	14,9±4,1	15,5±5,0
ЛСК в ЗБВВ (см/с)	до операции	7,0±1,9	7,8±1,9
	2 сутки	4,4±0,7*	6,8±2,1*
	7 сутки	7,4±0,9	7,6±0,9

Примечание: НПВ – нижняя полая вена; ОБВ – общая бедренная вена; ЗБВВ – задняя большеберцовая вена; ЛСК – линейная скорость кровотока; \* – статистически значимые различия в группах при  $p < 0,05$ .

ВБД. Общих (неспецифических) осложнений в основной группе не выявлялось. Полученные результаты позволяют подтвердить уровень 7 мм рт.ст. как верхнюю границу безопасного повышения ВБД. Местные осложнения воспалительного характера (серома послеоперационного рубца) возникли у 11 (18,3%) больных.

Степень дилатации вен ног увеличивается, а линейная скорость кровотока уменьшается по мере роста ВБД. Интраабдоминальная гипертензия и расстройства региональной гемодинамики сохраняются в течение 7 суток после операции – период наиболее частого развития тромбоэмболических осложнений. В ходе исследования выявлено, что при определённом индивидуальном уровне ВБД дилатации вен ног и замедления венозного оттока не происходит.

Применение «натяжных» методов пластики грыжевых ворот без контроля ВБД у больных ПОВГ больших и гигантских размеров сопровождаются значимыми изменениями гемодинамики в системе нижней полой вены. Восстановление брюшной стенки под контролем ВБД, соблюдение безопасного уровня интраабдоминальной гипертензии позволяет избежать в послеоперационном периоде неблагоприятных последствий венозного стаза.

условиях использования новых полимерных и шовных материалов // Герниология. – 2006. - №1. – С.38-39.

6. Савельев В.С. Флебология. – М.: Медицина, 2001. – 660 с.

7. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. – М.: Триада-Х, 2003. – 114 с.

8. Цверов И.А., Базаев А.В. Коррекция нарушений гемокоагуляции с целью профилактики осложнений при оперативном лечении послеоперационных вентральных грыж // Современные технологии в медицине. – 2011. - №2. С.155-158.

9. Ivanov V.V., Puchkov K.V. The system of the hemostasis at surgical stress: debatable aspects of tromboproducing factors at laparoscopic interventions // Pacific Medical Journal. – 2007. - №1. – P.31-34.

## ВЛИЯНИЕ АПИЛАКА НА УСТОЙЧИВОСТЬ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Илларион Митрофанович Бальхаев<sup>1</sup>, Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, ректор – чл.-корр. РАО, проф. С.В. Калмыков;  
<sup>2</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)**Резюме.** Установлено, что апилак оказывает антистрессорное действие, уменьшает выраженность дегенеративных катаболических изменений в органах белых крыс при иммобилизационном стрессе.**Ключевые слова:** иммобилизационный стресс, апилак, триада Г. Селье.

## THE EFFECTS OF APILAC ON RESISTANCE IN IMMOBILIZATION STRESS

I.M. Balkhayev<sup>1</sup>, S.M. Nikolayev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Buryat State University, Ulan-Ude; <sup>2</sup>Institute of General and Experimental Biology SD RAS, Ulan-Ude)**Summary.** It has been established that apilac has antistress effect, reduces the severity of degenerative catabolic changes in organs of white rats in immobilization stress.**Key words:** immobilization stress, apilac, Selye triad.

В настоящее время в экономически развитых странах отмечается существенный рост патологических состояний, относящихся к категории «болезней цивилизации» (атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, неврозы, иммунодефициты, синдром хронической усталости и т.д.), что обусловлено депрессией адаптационно-компенсаторных механизмов организма человека [6]. Одним из негативных последствий эпохи научно-технической революции, помимо резкого ухудшения экологической обстановки, явилась гиподинамия, связанная с внедрением новой техники и технологий, практически полностью исключающих физические усилия работника при одновременном усилении психоэмоциональной нагрузки [4]. В этих условиях важное значение приобретают профилактические мероприятия, направленные на повышение неспецифической сопротивляемости организма. Одним из методов достижения этого состояния является применение биологически активных добавок, обладающих адаптогенной активностью и повышающих резистентность организма к широкому спектру агрессивных факторов окружающей среды.

В связи с этим актуальной проблемой является поиск новых эффективных природных адаптогенов из экологически чистых, экономически выгодных и широко распространенных видов растительного и животного сырья. В этом плане перспективным направлением представляется изучение продуктов пчеловодства, в том числе маточного молочка пчел, издавна используемого в традиционной медицине в качестве тонизирующего средства в период весенней астенизации организма, реконвалесценции, а также в геронтологии [9]. В клинической практике препарат из маточного молочка пчел «апилак» применяется при гипотрофии и анорексии у детей; гипотонии, невротических расстройствах и нарушении лактации в послеродовом периоде [5]. Имеющиеся в литературе данные о биостимулирующем действии апилака дают основание полагать, что он может оказывать адаптогенное действие, повышая неспецифическую резистентность организма.

Любое достаточно сильное воздействие вызывает развитие неспецифической стрессовой реакции или общей адаптационный синдром, впервые описанный Г. Селье. Этот синдром характеризуется рядом соматических признаков, в первую очередь, наличием классической триады Г. Селье (1960) [8]: гипертрофия надпочечников, инволюция тимуса и кровоизлияний в слизистой желудочно-кишечного тракта.

Цель данной работы состояла в изучении особенностей влияния апилака на развитие характерных признаков стресса: дегенеративных катаболических изменений в органах бе-

лых крыс при иммобилизационном стрессе.

**Материалы и методы**

Опыты проведены на белых беспородных крысах массой 170-190 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей под наблюдением локального этического комитета института.

Модель иммобилизационного стресса воспроизводили общепринятым методом путем фиксации животных в положении лежа на спине в течение 12 ч [2]. Крыс разделили на 4 группы по 10 животных в каждой: 1 – интактные животные, 2 – животные, получавшие апилак, 3 – контрольные животные, которых подвергли 18-часовому стрессу, 4 – животные, подвергавшиеся введению апилака и стрессу. Животным опытной группы внутривенно вводили водный раствор лиофилизированного апилака в дозе 400 мг/кг в объеме 1мл / 100 г массы однократно за 1 ч до иммобилизации животных. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения использовали деалкоголизированный раствор элеутерококка в объеме 5 мл/кг. Устойчивость к стрессу оценивали по изменению массы (в относительных единицах) надпочечников, тимуса и количеству кровоизлияний в слизистой оболочке желудка.

Полученные данные статистически обработаны общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины и средней арифметической ошибки. Статистическую значимость результатов оценивали с применением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Группы животных	Антистрессорная активность апилака при иммобилизационном стрессе		Количество кровоизлияний в желудке
	Надпочечников	Тимуса	
Интактная	17,3±0,8	152,7±12,0	0
Апилак – 400 мг/кг	17,4±0,3	147,7±12,0	0
Контрольная (стресс)	27,1±1,4*	96,4±8,5*	6,1±0,5
Апилак (400мг/кг+стресс)	23,3±1,1	134,±10,1*	1,3±0,7*

Примечание: \* - статистически значимые отличия.

Как видно из таблицы 1, однократное введение апилака здоровым животным не оказывает влияния на массу надпочечников, тимуса и слизистую желудка. В результате 12-часовой иммобилизации у животных развивается характерная картина стрессорной реакции, так называемая «триада Селье», которая выражается в катабolicеских изменениях со стороны внутренних органов: значительной гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса и появлении кровоизлияний в слизистую оболочку желудка. На фоне профилактического введения апилака отмечалось выраженное антистрессорное действие: уменьшение степени гипертрофии надпочеч-

ников на 22% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы, незначительная инволюция тимуса на 25% меньше по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы, в слизистой желудка крыс опытной группы имелись лишь единичные точечные кровоизлияния, тогда как у животных контрольной группы кровоизлияний было почти в 5 раз больше.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что апилак в дозе 400 мг/кг обладает выраженной антистрессорной активностью, предупреждая развитие дистрофических изменений во внутренних органах животных при иммобилизационном стрессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Функциональные резервы организма и теория адаптации // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – Т. 9. №3. – С.4-10.
2. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. Поиск новых противоязвенных средств из растений Сибири и Дальнего Востока // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61. – С.31-35.
3. Барабой В.А. Биологическое действие растительных полифенольных соединений. – Киев, 1997. – 59 с.
4. Васильев В.Н. Здоровье и стресс. – М., 1991. – 159 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2002. – 1152 с.
6. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – М., 1993. – 345 с.
7. Отчет о состоянии здравоохранения. ВОЗ // Экология и жизнь. – Женева, 2000. – №3. – С.70-72.
8. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медицина, 1960. – 154 с.
9. Симакова В.М., Исаева И.В., Елькина Г.И. Исследование минерального состава апилака лиофилизированного // Фармация. – 1991. – №6. – С.35-38.

**Информация об авторах:** 670002, Россия, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а, тел. (3012) 44-82-55, e-mail: ill.balkhaev@mail.ru, Бальхаев Илларион Митрофанович – к.м.н., доцент; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом

© МУРАВЬЕВА Н.Г., САВЧЕНКО А.А., МАНЧУК В.Т. - 2012  
УДК 612.017.1:616.998.161.22 – 053.2

### ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА И ПРИ ИХ АССОЦИИИ С ЛЯМБЛИОЗОМ

*Наталья Георгиевна Муравьева, Андрей Анатольевич Савченко, Валерий Тимофеевич Манчук*  
(НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член.-корр. РАМН, проф. В.Т. Манчук, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, руководитель – д.м.н., проф. А.А. Савченко)

**Резюме.** Для детей 7-15 лет с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта (ДРБТ) и при их ассоциации с лямблиозом характерно развитие дисбаланса иммунной системы, которое выражается разнонаправленным изменением величин показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Характер и степень изменений зависит от наличия или отсутствия ассоциации основного заболевания с лямблиозом и возраста больных детей. Наиболее характерными иммунными проявлениями ДРБТ являются увеличение количества В-лимфоцитов в крови и снижение концентрации Ig M и Ig G. У детей при ассоциации ДРБТ с лямблиозом состояние иммунного статуса характеризуется менее выраженными изменениями, чем у больных только с ДРБТ.

**Ключевые слова:** дисфункциональные расстройства билиарного тракта, лямблиоз, иммунный статус, лимфоциты, иммуноглобулины

### FEATURES OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH DYSFUNCTIONAL DISORDERS OF BILIARY TRACT AND IN THEIR ASSOCIATION WITH LAMBLIASIS

*N.G. Muravjeva, A.A. Savchenko, V.T. Manchuk*  
(Institute of Medical Problems of the North, SD, RAMS)

**Summary.** For children of 7-15 years with dysfunctional disorders of biliary tract (DDBT) and in their association with lambliaosis development of immune system disbalance, which is expressed by differently directed changes of cellular and humoral parts indicators of immune system is characteristic. Character and degree of changes depends on presence or absence of association of a basic disease with lambliaosis and age of sick children. The most typical immune manifestations of DDBT are increase of B-lymphocytes quantity in blood and decrease of Ig M and Ig G concentration. In children in association of DDBT with lambliaosis the immune status is characterized by less expressed changes, than in the patients with DDBT only.

**Key words:** dysfunctional disorders of biliary tract, lambliaosis, immune status, lymphocytes, immunoglobulins.

Изучение патогенеза заболеваний билиарного тракта у детей сохраняет свою актуальность, что обусловлено высокой распространенностью и неуклонным ростом. Так, по сравнению с 1999 годом общее количество детей, страдающих заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящей системы, увеличилось с 9,9 до 14,4% [3]. Наиболее распространенной патологией билиарной

системы у детей являются заболевания желчевыводящей системы функционального характера (50-95%) [4]. Длительное их существование может приводить к органическим изменениям желчевыводящей системы, в том числе к желчнокаменной болезни и панкреатиту.

В формировании дисфункциональных расстройств билиарного тракта (ДРБТ) имеет значение нарушение

механизмов нейрогуморальной регуляции. Вместе с тем, иммунная система по своей природе является регуляторной и также может вносить свой вклад в патогенез ДРБТ. Кроме того, нейроэндокринная и иммунная системы тесно взаимосвязаны и функционируют как единое целое, в связи с чем, нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции должно быть отражено и на состоянии иммунной системы. Часто ДРБТ сопутствует паразитарная инфекция – лямблиоз. Это заболевание является широко распространенным, от которого страдает до 35% детей [1,2]. При этом, лямблии, попадая в организм, значительно изменяют состояние иммунной системы, что определяет актуальность изучения иммунитета при данной сочетанной патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом.

### Материалы и методы

В детском гастроэнтерологическом отделении НИИ МПС СО РАМН проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 75 детей с ДРБТ. Диагноз был выставлен в соответствии с диагностическими критериями, указанными в Римском консенсусе II. Сопутствующий диагноз – лямблиоз, поставлен на основании результатов дуоденального зондирования, копрологического исследования. В обследование были включены дети в возрасте от 7 до 15 лет. Всем детям при поступлении в стационар проводилось клинико-anamnestическое обследование, общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением моторной функции желчного пузыря и состояния сфинктера Одди, дуоденальное зондирование. Контрольную группу составили 100 детей I и II групп здоровья в том же возрастном диапазоне, отобранных по данным школьных медицинских карт и клинического осмотра. Все обследованные дети были разделены на 2 возрастные группы: 1-ю возрастную группу составили дети от 7 до 11 лет; 2-ая возрастная группа представлена детьми в возрасте от 12 до 15 лет.

Лимфоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови на градиенте плотности фиколл-верографина [6]. Методом непрямой иммунофлуоресценции, используя соответствующие FITC-меченые моноклональные антитела фирмы ТОО «Сорбент» (г. Москва), определяли содержание CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-клеток. Дополнительно производили подсчет дифференцировочного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и индекса активации Т-лимфоцитов (HLA-DR<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле [9]. Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза Ig A (Ig A/CD19<sup>+</sup>), Ig M (Ig M/CD19<sup>+</sup>), Ig G (Ig G/CD19<sup>+</sup>) [5].

Проводимое исследование, согласно Хельсинской декларации, осуществлялось при подписании информационных согласий родителями, было одобрено этическим комитетом учреждения.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде

25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Статистическая значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании состояния иммунного статуса у детей в возрасте 7-11 лет установлено, что только при ДРБТ отмечается повышение процентного содержания лимфоцитов и увеличение величины дифференцировочного индекса относительно контрольного диапазона (табл. 1). Только у больных ДРБТ на фоне лямблиоза

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у детей 7-11 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=50) 1		ДРБТ (n=15) 2		ДРБТ с лямблиозом (n=20) 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,00	4,40-7,50	6,40	5,10-6,90	5,15	4,60-6,50
						$p_1 < 0,05$
Лимфоциты, %	45,0	33,0-54,0	52,0	49,0-57,0	42,5	37,0-52,0
						$p_1 < 0,05$
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,26	1,79-3,21	3,33	2,75-3,64	2,35	1,92-2,59
						$p_1 < 0,001$
CD3 <sup>+</sup> , %	64,0	60,0-70,0	70,0	64,9-74,0	71,5	65,0-75,5
						$p_1 < 0,05$
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,49	1,11-2,06	2,11	1,71-2,69	1,66	1,25-1,87
						$p_1 < 0,001$
CD4 <sup>+</sup> , %	40,0	27,0-48,0	48,0	46,0-49,0	45,5	43,5-48,5
						$p_1 < 0,05$
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,79	0,56-1,13	1,47	1,14-1,67	1,04	0,88-1,18
						$p_1 < 0,001$
CD8 <sup>+</sup> , %	28,0	24,0-34,0	26,0	20,0-31,0	28,0	26,0-31,0
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,61	0,44-0,96	0,83	0,60-1,09	0,68	0,53-0,75
CD16 <sup>+</sup> , %	20,0	16,0-21,0	15,0	11,0-20,0	16,5	15,0-22,0
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,45	0,30-0,65	0,49	0,36-0,55	0,39	0,32-0,47
CD19 <sup>+</sup> , %	11,5	8,0-14,0	18,0	14,0-21,0	21,0	18,0-24,0
						$p_1 < 0,001$
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,28	0,18-0,45	0,57	0,39-0,68	0,48	0,38-0,56
						$p_1 < 0,001$
HLA-DR <sup>+</sup> , %	16,0	14,0-20,0	22,0	20,0-28,0	22,0	19,0-25,0
						$p_1 < 0,001$
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,44	0,26-0,65	0,71	0,50-0,93	0,47	0,36-0,55
						$p_1 < 0,05$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,38	0,97-1,66	1,88	1,53-2,42	1,60	1,12-1,86
						$p_1 < 0,05$
HLA-DR/CD19 <sup>+</sup>	1,50	1,18-1,80	1,28	1,11-1,73	1,11	0,96-1,25
						$p_1 < 0,05$

Примечание здесь и далее:  $p_1$  – статистически значимые различия с контрольными величинами;  $p_2$  – статистически значимые различия с показателями больных ДРБТ без лямблиоза.

относительно контрольных значений снижена величина индекса активации Т-лимфоцитов. В обеих группах больных повышено относительное количество CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток, а также процентный и абсолютный уровень CD19<sup>+</sup>-клеток. При сопоставлении показателей состояния клеточного иммунитета между группами больных (у детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом относительно аналогичных параметров обследованных с ДРБТ без лямблиоза) обнаружено снижение числа лейкоцитов в периферической крови, относительного количества лимфоцитов и абсолютного уровня общих лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток.

При исследовании показателей гуморального звена иммунной системы в обеих группах больных относительно контрольных параметров установлено повышение концентрации Ig A, снижение уровня Ig M и Ig G, понижение уровня относительного синтеза Ig M (табл. 2). У обследованных с ДРБТ также снижен уровень от-

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у детей 7-11 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=50) 1		ДРБТ (n=15) 2		ДРБТ с лямблиозом (n=20) 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Ig A, г/л	1,15	0,79-1,68	2,16	1,50-2,98	1,85	1,72-2,36
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
Ig M, г/л	1,42	1,15-2,00	0,81	0,74-1,19	0,87	0,74-0,99
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
Ig G, г/л	11,01	8,00-15,20	6,22	4,53-7,53	6,99	4,28-11,92
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,05	
Ig A/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	3,20	1,96-6,36	3,73	2,56-6,47	4,33	3,42-5,90
Ig M/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	3,65	2,63-7,09	1,41	1,02-3,00	1,78	1,58-2,27
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05	
Ig G/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	20,15	16,87-52,72	10,46	8,02-17,19	17,73	7,63-23,53
			p <sub>1</sub> <0,05			
ЦИК, (о.е.)	13,50	6,00-27,00	6,00	4,50-9,00	5,25	1,50-10,50
					p <sub>1</sub> <0,05	

носительного синтеза Ig G. Во второй группе больных снижено содержание ЦИК. При сопоставлении показателей гуморального звена иммунитета между группами больных статистически значимых различий не обнаружено.

Анализ исследуемых параметров гуморального иммунитета у детей в возрасте 7-11 лет с заболеваниями желчевыводящих путей функционального характера позволил установить ряд особенностей в иммунном статусе, которые характеризуются повышением относительного содержания общих лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, а также CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Причем, повышенный уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов определяет увеличение величины дифференцировочного индекса. В то же время при повышенном уровне В-лимфоцитов в крови больных, концентрация Ig M, Ig G снижена, что позволяет предположить о понижении функциональной активности В-лимфоцитов.

У детей 7-11 лет с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом при сравнении с показателями больных ДРБТ без лямблиоза обнаружено снижение лейкоцитов, а также абсолютного содержания лимфоцитов, Т-, CD4<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Необходимо отметить, что HLA-DR-рецептор экспрессируется на всех В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах [8]. В связи с этим, для определения клеточной популяцией, с которой связано увеличение HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов, мы вычисляли индекс активации Т-лимфоцитов. Так как индекс активации Т-лимфоцитов у детей с ДРБТ относительно контрольного уровня не изменяется, можно утверждать, что у больных данной группы повышение содержания HLA-DR<sup>+</sup>-клеток определяется В-лимфоцитами. В то же время снижение величины индекса активации Т-лимфоцитов при ДРБТ на фоне лямблиоза позволяет предположить понижение активированных Т-лимфоцитов в периферической крови.

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей 12-15 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом представлены в табл. 3 и 4. Только у обследованных с ДРБТ в периферической крови повышен уровень лейкоцитов, снижено процентное содержание CD8<sup>+</sup>-клеток и увеличена величина дифференцировочного индекса. Только у детей с ДРБТ на фоне лямблиоза относительно контрольного диапазона повышена относительная концентрация CD16<sup>+</sup>-клеток. В обеих группах больных повышен относительный и абсолютный

уровень CD19<sup>+</sup>- и HLA-DR<sup>+</sup>-клеток. Однако, у больных при сочетанной патологии относительно число HLA-DR<sup>+</sup>-клеток статистически значимо более высокое, чем у детей с ДРБТ без лямблиоза.

При исследовании состояния гуморального звена иммунитета у детей с ДРБТ на фоне лямблиоза и без него данной возрастной группы установлено снижение концентрации Ig M и Ig G в сыворотке крови, а также снижение уровня относительного синтеза Ig M и Ig G. Особенностью детей с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом является повышение относительно контрольных значений уровня сывороточной концентрации Ig A. Статистически значимых различий между группами больных не выявлено.

Анализ состояния иммунного статуса у детей 12-15 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом позволил установить, что особенностью ДРБТ является снижение процентного количества цитотоксических

Т-лимфоцитов на фоне повышенного количества лейкоцитов в периферической крови, которое определяет увеличение величины дифференцировочного индекса. В то же время при ассоциации ДРБТ с лямблиозом выявляется повышение процентного содержания НК-

Таблица 3

Показатели клеточного иммунитета у детей 12-15 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=50) 1		ДРБТ (n=15) 2		ДРБТ с лямблиозом (n=20) 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,50	3,80-6,00	5,50	4,80-6,80	4,80	4,80-5,70
			p <sub>1</sub> <0,05			
Лимфоциты, %	48,5	41,0-55,0	45,0	39,0-49,0	43,0	38,0-50,0
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,26	1,60-3,15	2,40	2,20-2,96	2,10	1,82-2,59
CD3 <sup>+</sup> , %	66,0	62,0-70,0	67,3	65,0-72,0	67,1	60,0-72,0
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,52	1,08-2,10	1,58	1,44-1,76	1,50	1,25-1,69
CD4 <sup>+</sup> , %	46,0	40,0-50,0	48,0	43,0-50,0	44,0	35,0-48,0
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,06	0,71-1,42	1,15	1,01-1,28	0,90	0,77-1,23
CD8 <sup>+</sup> , %	28,0	26,0-32,0	25,0	22,0-27,0	28,0	22,0-40,0
			p <sub>1</sub> <0,05			
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,66	0,47-0,93	0,51	0,47-0,74	0,64	0,54-0,79
CD16 <sup>+</sup> , %	16,0	12,0-18,0	15,0	12,0-18,0	20,0	15,0-25,0
					p <sub>1</sub> <0,05	
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,40	0,23-0,55	0,35	0,29-0,44	0,41	0,29-0,64
CD19 <sup>+</sup> , %	12,0	8,0-14,0	21,0	18,0-21,0	21,0	18,0-23,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,26	0,16-0,34	0,49	0,37-0,60	0,46	0,36-0,51
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
HLA-DR <sup>+</sup> , %	16,0	12,0-18,0	21,5	16,5-26,0	27,0	25,0-28,0
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
HLA-DR <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,35	0,21-0,48	0,49	0,38-0,59	0,59	0,48-0,72
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,001	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,53	1,40-1,73	1,81	1,50-2,27	1,43	1,18-1,84
			p <sub>1</sub> <0,05		p <sub>1</sub> <0,05	
HLA-DR/CD19 <sup>+</sup>	1,26	1,06-1,45	1,02	0,79-1,41	1,29	1,20-1,45

клеток. Известно, что НК-клетки наиболее активно участвуют в системе противовирусного иммунитета [7,10]. В связи с этим, повышение их относительного содержания у детей с ДРБТ при ассоциации с лямблиозом, по-видимому, является следствием особенности регуляторных процессов в иммунной системе. Независимо от ассоциации с лямблиозом у детей с ДРБТ повышено содержание В-лимфоцитов.

Со стороны гуморального звена иммунной системы у детей 12-15 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом установлено понижение концентрации Ig M и Ig G, что определяется пониженным уровнем их синтеза. По-видимому, как реакцию на лямблиоз можно рассматривать повышение концентрации Ig A у детей с ДРБТ

Показатели гуморального иммунитета у детей 12-15 лет с ДРБТ и при их ассоциации с лямблиозом (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль (n=50) 1		ДРБТ (n=15) 2		ДРБТ с лямблиозом (n=20) 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Ig A, г/л	1,15	0,98-1,68	1,59	1,15-1,97	1,80	1,31-2,83
Ig M, г/л	1,28	0,92-1,44	0,84	0,76-1,03	0,83	0,80-0,95
Ig G, г/л	9,80	8,80-16,00	6,98	4,88-10,99	7,05	4,47-9,13
Ig A/CD19 <sup>+</sup> , нг/клетку	4,52	3,10-6,88	3,11	2,50-5,05	3,90	2,83-7,11
Ig M/CD19 <sup>+</sup> , нг/клетку	3,80	2,65-6,92	1,71	1,41-2,92	2,08	1,47-2,62
Ig G/CD19 <sup>+</sup> , нг/клетку	36,61	25,22-71,66	16,48	10,41-20,59	18,23	8,30-21,67
ЦИК, о.е.	6,00	2,00-9,00	6,00	2,25-11,25	7,50	3,00-16,50

при их ассоциации с лямблиозом.

Таким образом, для детей с заболеваниями желчевыводящих путей функционального характера и при

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В. и др. Лямблиоз: Учеб. пособие. – М.: РМАПО, 2003. – 34 с.
2. Ахметова Р.А., Ахметов Р.Т., Москвичева Е.О. и др. Эпидемиологические особенности и факторы риска лямблиоза у детей с хроническими болезнями органов пищеварения // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – №6. – С.141-142.
3. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1. – С.102-106.
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С.3-7.
5. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – №3. – С.34-35.
6. Вуйт А. Isolation of lymphocytes from blood and bone

marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21 (Suppl.97). – P.77-80.

7. Gonzalez V.D., Falconer K., Björkström N.K., et al. Expansion of functionally skewed CD56-negative NK cells in chronic hepatitis C virus infection: correlation with outcome of regulated IFN-alpha and ribavirin treatment // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183. №10. – P.6612-6618.

8. Ihan Hren N., Ihan A. T lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts // Arch. Oral. Biol. – 2009. – Vol. 54. №2. – P.156-161.

9. Haskova V., Kaslik J., Riha J., et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunol. – 1978. – Vol. 154. №8. – P.399-406.

10. Zou Y., Chen T., Han M., et al. Increased killing of liver NK cells by Fas/Fas ligand and NKG2D/NKG2D ligand contributes to hepatocyte necrosis in virus-induced liver failure // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184. №1. – P.466-475.

их ассоциации с лямблиозом характерно развитие дисбаланса иммунной системы, которое характеризуется разнонаправленным изменением величин показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Причем характер и степень изменений зависит от наличия или отсутствия ассоциации основного заболевания с лямблиозом и возраста больных детей. Наиболее характерными иммунными проявлениями ДРБТ является увеличение количества В-лимфоцитов в крови и снижение концентрации Ig M и Ig G. У детей при ассоциации ДРБТ с лямблиозом состояние иммунного статуса характеризуется менее выраженными изменениями, чем у больных только с ДРБТ. Особенностью иммунного статуса у детей 7-11 лет с ДРБТ в ассоциации с лямблиозом является снижение содержания активированных Т-лимфоцитов в крови, тогда как у детей 12-15 лет повышается содержание NK-клеток.

marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21 (Suppl.97). – P.77-80.

7. Gonzalez V.D., Falconer K., Björkström N.K., et al. Expansion of functionally skewed CD56-negative NK cells in chronic hepatitis C virus infection: correlation with outcome of regulated IFN-alpha and ribavirin treatment // J. Immunol. – 2009. – Vol. 183. №10. – P.6612-6618.

8. Ihan Hren N., Ihan A. T lymphocyte activation and cytokine expression in periapical granulomas and radicular cysts // Arch. Oral. Biol. – 2009. – Vol. 54. №2. – P.156-161.

9. Haskova V., Kaslik J., Riha J., et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // J. Immunol. – 1978. – Vol. 154. №8. – P.399-406.

10. Zou Y., Chen T., Han M., et al. Increased killing of liver NK cells by Fas/Fas ligand and NKG2D/NKG2D ligand contributes to hepatocyte necrosis in virus-induced liver failure // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184. №1. – P.466-475.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, тел./факс (391) 2280683, Муравьева Наталья Георгиевна – аспирант; Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель лабораторией, e-mail: aasavchenko@yandex.ru; Манчук Валерий Тимофеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор

© БУНОВА С.С., МИХАЙЛОВА Л.В., БИЛЕВИЧ О.А., ИСУПОВА О.Ю. – 2012  
УДК 612.172.2:616.61-008.64-036.12-003.215-072.2

#### ВАРИАбельность Сердечного Ритма у Больных с Терминальной Хронической Почечной Недостаточностью на Гемодиализе

Светлана Сергеевна Бунова, Лариса Викторовна Михайлова,  
Ольга Анатольевна Билевич, Ольга Юрьевна Исупова

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

**Резюме.** С целью оценки вариабельности сердечного ритма у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности обследован 41 больной (19 мужчин, 22 женщины, средний возраст 58 (50-61) лет. Выявлено снижение действия на вариабельность сердечного ритма симпатических и парасимпатических влияний и несбалансированная реакция вегетативной нервной системы в ответ на функциональную пробу. У больных с увеличением количества или появлением экстрасистол после гемодиализа выявлены более низкие показатели вариабельности сердечного ритма, что подтверждает возможность их использования в качестве предикторов возникновения аритмий у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на гемодиализе.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, гемодиализ.

#### HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH TERMINAL STAGE OF RENAL FAILURE IN HEMODIALYSIS

S.S. Bunova, L.V. Michailova, O.A. Bilevich, O.U. Isupova  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** To assess the heart rate variability in patients with terminal stage of renal failure in hemodialysis 41 patients were examined (19 males, 22 females, mean age – 58 (50-61) years). Sympathetic and parasympathetic influences were revealed to have less effect on heart rate variability and autonomic nervous system, as a response to functional, testing was disbalanced. Heart rate variability values after hemodialysis were lower in case of extrasystoles onset or intensification and therefore can be used as arrhythmia predictors in patients with terminal stage of renal failure in hemodialysis.

**Key words:** heart rate variability, terminal stage of renal failure, hemodialysis.

В настоящее время в России и во всем мире регистрируется рост числа больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), что объясняется увеличением заболеваемости артериальной гипертонией, сахарным диабетом, общим старением населения и совершенствованием методов заместительной почечной терапии. Основной причиной смерти этой категории больных являются сердечно-сосудистые осложнения [1,10]. Уровень летальности от них у больных с ТХПН примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции [4,6]. У ряда больных с ТХПН имеет место недостаточная коррекция артериальной гипертонии, анемии, вторичного гиперпаратиреоза, способствующего кальцинозу сосудов. Все это приводит к ремоделированию сердца и сосудов с ранним развитием сердечной недостаточности, возникновением фатальных аритмий [2,3,9].

В научных публикациях большое внимание на сегодняшний день уделяется исследованию вариабельности сердечного ритма (ВСР), отмечается прогностическая значимость этого метода в оценке риска фатальных аритмий, сердечной недостаточности [5,7,13]. В ряде работ, посвященном исследованию ВСР у больных с ТХПН на гемодиализе, показано наличие дисбаланса вегетативной нервной системы у этой категории больных, в частности, снижение общей вариабельности сердечного ритма и преобладание симпатических влияний [8,12]. Однако, данные о влиянии процедуры гемодиализа на параметры ВСР у данной категории больных противоречивы.

Цель: оценить показатели ВСР у больных с ТХПН до и после проведения процедуры гемодиализа.

### Материалы и методы

В одномоментное обсервационное контролируемое исследование методом поперечного среза включен 41 больной с терминальной стадией ХПН, от 25 до 75 лет, из них 19 мужчин и 22 женщины. Группу контроля составили 16 здоровых добровольцев, сравнимых по возрасту и полу. Все больные получали заместительную почечную терапию программным гемодиализом в отделении диализа ГКБ№1 им. А.Н. Кабанова г. Омска. Бикарбонатный гемодиализ проводился на аппаратах фирмы «Gambro», продолжительность программного гемодиализа на момент обследования составила в среднем 36 мес. (от 1 до 216 мес.).

Всем обследованным проводилось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные и дополнительные методы. Лабораторные методы исследования (общий анализ крови, биохимические показатели – общий белок, креатинин, уровень калия сыворотки) проводились по общепринятым методикам на базе Омской ГКБ №1.

Исследование вариабельности ритма сердца осуществлялось на аппаратно-программном комплексе «ВНС-микро» («НейроСофт», Иваново) согласно стандартам Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [11]. В качестве функциональной пробы использована активная ортостатическая проба.

Оценивались следующие параметры временного анализа: SDNN, RMSSD, pNN50, CV.

SDNN – суммарный показатель вариабельности величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (NN – ряд нормальных интервалов RR с исключением

экстрасистол); RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; pNN50 (%) – процент пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс (от общего числа NN интервалов); CV – коэффициент вариации.

Параметры частотного анализа включали: TP, HF, LF, VLF, LF/HF.

TP (суммарная мощность спектра вариабельности сердечного ритма) – суммарный уровень активности регуляторных систем; HF, [%] (относительная мощность высоких частот) – маркер активности парасимпатического звена регуляции; LF, [%] (относительная мощность низких частот) – маркер активности вазомоторного центра; VLF, [%] (относительная мощность очень низких частот) – маркер активности гуморального звена регуляции; (LF/HF) (отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра) – соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции ВСР.

Анализ полученных данных проводился с использованием редактора электронных таблиц MS Excel 7.0 и статистической программы Statistica for Windows (версия 8.0). Большинство данных имели ненормальное распределение, при их анализе вычислялись медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-75%), сравнения средних проводились с помощью Z-критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп) и U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых групп), при  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

### Результаты и обсуждение

При исследовании ВСР в положении лежа у больных с ТХПН по сравнению с контрольной группой (табл. 1) наблюдалось снижение временных параметров, отражающих общую вариабельность ритма (SDNN, CV) и влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (RMSSD, pNN50%) на автоматизм синусового узла. Особенно показательно значение pNN50 (Me=0), свидетельствующее о значительном повышении ригидности сердечного ритма у больных с ТХПН. Большинство частотных показателей также было снижено, за исключением VLF-компонента частотного спектра ВСР. Относительное увеличение VLF-компонента частотного спектра ВСР объясняется снижением мощности LF и HF-компонентов, что отражает снижение действия на ВСР симпатических и парасимпатических влияний, то есть неэффективность вегетативного контроля над работой синусового узла. Это означает, что адаптация к меняющимся условиям внешней среды у больных с ТХПН осуществляется в основном через гуморальное звено регуляции.

Таблица 1

Исходные показатели ВСР больных с ТХПН в сравнении с группой контроля, Me (P25-P75)

ВСР	Больные с ТХПН (n=41)	Группа контроля (n=16)	p
SDNN	20,0 (14,0-25,0)	57,0 (52,0-60,0)	<0,001
RMSSD	12,0 (8,0-18,0)	46,0 (42,0-48,0)	<0,001
pNN50	0,0 (0,0-0,61)	18,7 (12,2-20,7)	<0,001
CV	2,33 (1,71-3,29)	7,08 (5,66-8,23)	<0,001
TP	433 (211-760)	3853 (2823-4234)	<0,001
HF, %	16,4 (7,5-28,7)	39,7 (31,5-45,1)	<0,001
LF, %	24,3 (16,0-31,5)	29,1 (23,7-32,4)	0,0012
VLF, %	52,4 (43,4-68,2)	31,2 (26,5-34,3)	<0,001
LF/HF	1,60 (0,71-3,11)	0,88 (0,62-0,97)	<0,001

В ответ на активную ортостатическую пробу (АОП) у больных с ТХПН в отличие от контрольной группы не наблюдалось прироста низкочастотной составляющей LF при значительном увеличении (около 20%) очень низкочастотной составляющей VLF (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ВСР больных с ТХПН в ответ на ортостатическую пробу в сравнении с группой контроля, Ме (P25-P75)

ВСР	Больные с ТХПН (n=41)	Группа контроля (n=16)	p
SDNN	22,0 (12,0-29,0)	46,0 (41,0-50,0)	<0,001
RMSSD	10,0 (5,0-18,0)	22,0 (18,0-26,0)	<0,001
pNN50	0,0 (0,0-0,72)	5,8 (4,4-8,6)	<0,001
CV	2,83 (1,61-4,16)	5,32 (4,65-5,67)	<0,001
TP	578 (184-888)	3114 (2116-3812)	<0,001
HF, %	7,9 (2,8-19,8)	31,2 (24,6-35,4)	<0,001
LF, %	18,7 (12,6-27,7)	34,3 (28,6-35,3)	<0,001
VLF, %	71,9 (44,1-84,4)	34,6 (30,2-37,3)	<0,001
LF/HF	2,51 (1,18-4,45)	1,11 (0,92-1,23)	<0,001

Такие изменения подтверждают наличие несбалансированной реакции вегетативной нервной системы на функциональную пробу, что подтверждается также приростом в ортостазе вагосимпатического индекса (LF/HF). По данным ряда авторов [4,12], отсутствие прироста LF во время ортостатической пробы является одним из критериев риска фатальных аритмий (рис. 1).

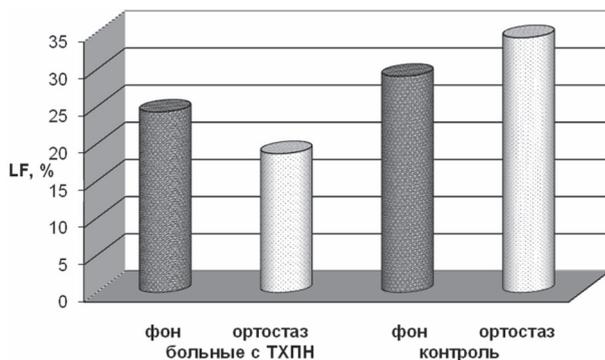


Рис. 1. Отсутствие прироста LF-компонента в ответ на ортостатическую пробу у больных с ТХПН.

При сравнении показателей ВСР до и после проведения процедуры гемодиализа выявлено статистически значимое изменение временных параметров и суммарной мощности спектра ВСР, тогда как основные частотные показатели менялись статистически незначимо (табл. 3).

Изменения параметров ВСР в ответ на активную ортостатическую пробу после гемодиализа были аналогичны изменениям до гемодиализа.

При обследовании у 13 (31,7%) больных с ТХПН по-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность // Кардиология. – 2005. – №7. – С.92-96.
2. Перекокин Ю.Н., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. №1. – С.62-69.
3. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Томилина Н.А., Ким И.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности // Рос. мед. журн. – 2005. – №3. – С.4-8.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – №7. – P.267-275.
5. Jiang W., Hathaway W.R., Larsen S., et al. Ability of heart rate variability to predict prognosis in patients with advanced

Таблица 3

Показатели ВСР у больных с ТХПН до и после проведения сеанса гемодиализа, Ме (P25-P75)

Показатели ВСР	До ГД	После ГД	p
SDNN	20,0 (14,0-25,0)	29,0 (16,0-43,0)	<0,001
RMSSD	12,0 (8,0-18,0)	15,0 (8,0-27,0)	0,032
pNN50	0,0 (0,0-0,61)	0,70 (0,0-3,60)	0,005
CV	2,33 (1,71-3,29)	3,45 (2,22-5,24)	<0,001
TP	433 (211-760)	849 (235-2205)	<0,001
HF, %	16,4 (7,5-28,7)	10,4(5,5-22,2)	0,115
LF, %	24,3 (16,0-31,5)	21,5 (12,6-28,8)	0,285
VLF, %	52,4 (43,4-68,2)	62,9 (47,1-75,6)	0,084
LF/HF	1,60 (0,71-3,11)	2,40 (1,40-3,30)	0,480

сле сеанса гемодиализа появились экстрасистолы или увеличилось их количество. По возрасту, полу, длительности программного гемодиализа, уровню калия сыворотки и объему ультрафильтрации за сеанс гемодиализа эти больные не отличались от остальных больных с ТХПН. При анализе ВСР у этих больных выявлено статистически значимое снижение суммарного показателя варибельности и показателя суммарной мощности спектра ВСР в сравнении с больными без увеличения количества экстрасистол после гемодиализа (табл. 4).

Таким образом, низкий уровень суммарного показа-

Таблица 4

Показатели ВСР у больных с ТХПН с увеличением количества экстрасистол после сеанса гемодиализа, Ме (P25-P75)

Показатели ВСР	Больные с э/с (n=13)	Больные без э/с (n=28)	p
SDNN до ГД	11,0 (9,0-22,0)	20,0 (15,0-25,0)	0,004
TP до ГД	171 (84-620)	476 (284-808)	0,005
SDNN после ГД	13,0 (10,0-30,0)	33,5 (22,0-50,0)	<0,001
TP после ГД	210 (115-1176)	936 (698-2388)	0,002

теля варибельности (SDNN) и показателя суммарной мощности спектра ВСР (TP) можно использовать в качестве предикторов возникновения аритмий у диализных больных.

У больных с ТХПН определяется статистически значимое снижение временных и частотных показателей ВСР в сравнении со здоровыми людьми. В ортостазе отмечается снижение показателя высокочастотной составляющей спектра в отличие от здоровых, что свидетельствует о несбалансированной реакции вегетативной нервной системы на функциональную пробу. Временные показатели ВСР статистически значимо возрасали после гемодиализа, что подтверждает влияние процедуры гемодиализа на варибельность сердечного ритма. У больных с ТХПН с увеличением количества или появлением экстрасистол после гемодиализа выявлено снижение суммарного показателя варибельности и показателя суммарной мощности спектра ВСР, что подтверждает возможность использования показателей ВСР в качестве предикторов возникновения аритмий.

congestive heart failure // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. №6. – P.808-811.

6. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14. №4. – P.828-833.

7. Lipsitz L.A., Mietus J., Moody G.P., Goldberger A.L. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: Relations to aging and risk of syncope // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P.1803-1810.

8. Maule S., Veglio M., Mecco F., Calvo C. Autonomic neuropathy and QT interval in hemodialysed patients // Clin Auton Res. – 2004. – Vol. 14. – P.233-239.

9. Murphy S.W., Parfrey P.S. Screening for cardiovascular disease in dialysis patients // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1996. – Vol. 5. №6. – P.532-540.

10. Parfrey P.S., Foley R.N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10. №7. – P.1606-1615.

11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.

12. Tory K., Suveges Z., Horvath E., et al. Autonomic

dysfunction in uremia assessed by heart rate variability // *Pediatr Nephrol*. – 2003. – Vol. 18. – P.1167-1171.

13. Woo M.A., Stevenson W.G., Moser D.R., Middlekauff H.R. Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure // *JACC*. – 1994. – Vol. 23. №3. – P.569-599.

**Информация об авторах:** 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ОГМА, кафедра пропедевтики внутренних болезней, e-mail: mihalysa@mail.ru ; Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой, Михайлова Лариса Викторовна – к.м.н., доцент; Билевич Ольга Анатольевна – ассистент, Исупова Ольга Юрьевна – клинический ординатор

© МАЛЬКОВ О.А., КУРАКИН В.И., ГИРШ А.О., ПАНФИЛОВ С.В. – 2012  
УДК 616-036.882-08: 616-006

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У БОЛЬНЫХ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Олег Алексеевич Мальков<sup>1</sup>, Вячеслав Игорьевич Куракин<sup>2</sup>,  
Андрей Оттович Гирш<sup>3</sup>, Сергей Викторович Панфилов<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Сургутский государственный университет, ректор – д.п.н., проф. С.В. Косенок, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Дрожжин; <sup>2</sup>Омский областной клинический онкологический диспансер, гл. врач – С.Н. Орлов, отделение паллиативной химиотерапии, зав. – В.И. Куракин; <sup>3</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Лукач; <sup>4</sup>Сургутская окружная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. Г.Н. Шестакова, отделение анестезиологии и реанимации №2, зав. – С.В. Панфилов)

**Резюме.** В работе представлена оценка различных вариантов нутритивной поддержки у 100 больных с колоректальным раком в послеоперационном периоде. Установлено, что применение сбалансированного полисубстратного энтерального питания в сочетании с парентеральным питанием в послеоперационном периоде позволяет в полной мере удовлетворить метаболические потребности организма не только в энергетических и пластических субстратах, а также и в кислороде. Использование несбалансированной диеты с частичным парентеральным питанием не только не обеспечивает организм достаточным количеством энергии и белка, что приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, но и усугубляет нарушения кислородного статуса организма.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, нутритивная недостаточность, энтеральное и парентеральное питание.

## THE EVALUATION OF DIFFERENT VARIANTS OF NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

O.A. Malkov<sup>1</sup>, V.I. Kurakin<sup>2</sup>, A.O. Girsh<sup>3</sup>, S.V. Panfilov<sup>4</sup>  
(<sup>1</sup>Surgut State University, Medical Institute; <sup>2</sup>Omsk Regional Clinical Oncological Center; <sup>3</sup>Omsk State Medical Academy; <sup>4</sup>Surgut District Hospital)

**Summary.** The paper presents an assessment of various variants of nutritional support in 100 patients with colorectal cancer in the postoperative period. It has been established that a balanced multisubstrate enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in the postoperative period allows completely to meet the metabolic needs of the organism not only in energy and plastic substrates, but also in oxygen. Using an unbalanced diet with partial parenteral nutrition do not provide the body with sufficient energy and protein, which leads to protein-energy malnutrition, and also exacerbates the violations of the oxygen status of the body.

**Key words:** colorectal cancer, nutritional deficiency, enteral and parenteral nutrition.

Несмотря на успехи медицины, в частности онкологии, за последние 50 лет летальность больных от колоректального рака существенно не снизилась. Более того, по данным отечественной и зарубежной литературы, наблюдается неуклонный рост заболеваемости колоректальным раком во всем мире [8]. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно показано, что недостаточное питание существенно ослабляет защитные силы и функциональные резервы организма онкологического больного [1,2,6,7,9,12,13]. Именно вследствие этого значительно повышается риск развития таких тяжелых послеоперационных осложнений, как пневмония, сепсис и несостоятельность анастомозов, а также снижается порог переносимости химиотерапии и радиотерапии [2,3,4,6,7,9,13].

Цель работы: оценка эффективности различных вариантов клинического питания, применяемых для коррекции белково-энергетической недостаточности у больных с колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде, на основании динамики развития нутритивной недостаточности, а также их влияние на

параметры центральной гемодинамики и кислород-транспортной функции крови.

### Материалы и методы

Обследовано и пролечено 100 больных (61 мужчина и 39 женщин) в возрасте 66,2±5,0 лет со злокачественными новообразованиями толстого кишечника 2-3-й стадии после оперативного лечения. Всем больным были проведены плановые оперативные вмешательства (гемиколонэктомия – 22%, операция Гартмана – 28%, резекция сигмовидной кишки – 35%, передняя резекция прямой кишки – 15%). Состояние больных, соответствовало анестезиологическому риску по ASA II–III функционального класса. Критерием включения в исследование являлся исходный индекс массы тела в пределах 19-25 условных единиц. С целью определения влияния онкологического процесса на исходный статус изучаемой группы больных выполнены контрольные исследования на 20 здоровых добровольцах одной возрастной категории. В послеоперационном периоде больные рандомизированно были разделены на две группы.

В I группе (50 больных) проводилось частичное парентеральное питание, которое дополнялось с 3-х суток дополнительно зондовым столом, а с 5-х суток больные получали 1-й стол (табл. 1).

Применяемый протокол нутритивной поддержки у больных I группы

Сутки	Глюкоза 20%, мл	Раствор аминокислот Аминоплазмаль 10%, мл	Жировая эмульсия 10%, мл	Суточный калораж, ккал	Белок, г
1	500	250	-	510	25
2	500	500	250	870	50
3	500	500	250	870	50
4	500	500	500	1138	50
5	500	500	500	1138	50

Примечание: Дополнительно больные получали с третьих суток зондовый стол, а на пятые сутки 1-й стол.

Больным II группы (50 больных) проводилась ранняя нутритивная поддержка полисубстратной сбалансированной изокалорической (1 ккал/мл) энтеральной смесью Нутрикомп Стандарт в сочетании с частичным парентеральным питанием, которое осуществлялось внутривенным введением 20% глюкозы, 10% жировой эмульсии Липофундин и 10% кристаллической аминокислоты Аминоплазмаль (табл. 2).

Применяемый протокол нутритивной поддержки у больных II группы

Сутки	Энтеральная полисубстратная смесь	Раствор глюкозы (мл)	Раствор аминокислоты (мл)	Раствор жировой эмульсии (мл)	Суточный калораж (ккал)	Белок (г)
1	250	500	500	500	1380	59
2	500	500	500	500	1630	68,8
3	1000	500	500	500	2120	87,5
4	1500	-	500	250	2100	100
5	1500	-	500	250	2100	100

Примечание: Дополнительно больные получали на пятые сутки 1-й стол.

Больных обследовали до операции и ежедневно в течение 5 суток после оперативного лечения. Определяли следующие показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов и показатель гематокрита определяли на аппарате Digicell (Швейцария), содержание общего белка, альбумина, глюкозы – на автоматическом биохимическом

анализаторе Express Plus (Великобритания). Содержание мочевины в крови и моче определяли в реакции с диацетилмонооксимом, а экскрецию азота с мочой рассчитывали по формуле, умножая содержание мочевины мочи (в ммоль/л) на коэффициент 0,033. Концентрацию трансферрина в сыворотке крови исследовали иммунотурбидиметрическим методом реактивами фирмы Sentinel (Италия). Содержание лактата и pH венозной крови определяли на аппаратах Radiometer (Дания). Осуществляли оценку параметров сердечно-сосудистой системы методом интегральной реографии по М.И. Тищенко – ударного объема сердца (УОС), минутного объема кровообращения (МОК), сердечного индекса (СИ) и показателей кислородтранспортной функции крови на аппаратах Radiometer (Дания), AVL-900 (Австрия): насыщение (S) артериальной (a) и венозной (v) крови кислородом (O<sub>2</sub>), содержание (C) кислорода в артериальной и венозной крови, артериовенозной разницы по кислороду (ABPO<sub>2</sub>), транспорта (TO<sub>2</sub>) и потребления (ПО<sub>2</sub>) кислорода тканями. Определяли парциальное давление кислорода (pO<sub>2</sub>) в артериальной и венозной крови. Степень нутритивной недостаточности (CHN) и определение энергопотребности осуществляли с помощью компьютерной программы «Клиническое питание», в основе которой заложено модифицированное уравнение Харрис-Бенедикта [3,4].

Различия между независимыми выборками определяли с помощью t-критерия для независимых выборок и дисперсионного анализа, различия между зависимыми выборками – с помощью t-критерия для зависимых выборок и дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «STATISTICA-6» [5].

## Результаты и обсуждение

Сравнение параметров центральной гемодинамики (табл. 3) до оперативного лечения больных

I и II групп с контролем не выявило статистически значимых различий. Однако, при сравнительной оценке показателей кислородного статуса организма были отмечены статистически значимые различия в сравниваемых группах (табл. 3). У больных с колоректальным

Таблица 3

Динамика показателей центральной гемодинамики, кислородтранспортной функции крови, лактата и pH венозной крови у больных I и II групп (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	До операции	После операции					
			1-е сут		3-и сут		5-е сут	
			I	II	I	II	I	II
ЧСС, мин-1	70,6±0,50	70,4±0,99	100,9±0,8	101±0,6	100,4±0,3	106±0,6	96,8±0,2	97±0,4
УОС, мл	78,6±0,40	78,3±0,8	82,2±0,7	82,5±0,8	76,2±0,6	76,9±0,9 <sup>Δ</sup>	72,4±0,4	72,7±0,3
МОК, л	5,53±0,03	5,48±0,06	8,3±0,07	8,4±0,1	7,6±0,07	8,2±0,08	7,0±0,02	7,1±0,03
СИ, л/мин-м <sup>2</sup>	3,03±0,02	3,01±0,04	4,56±0,06	4,58±0,08	4,25±0,05	4,55±0,04	3,9±0,04	3,95±0,03
SaO <sub>2</sub> , %	96,6±0,20	97,1±0,1	96,8±0,3 <sup>Δ</sup>	96,4±0,4	96,9±0,6 <sup>Δ</sup>	96,8±0,1	96,2±0,2	96,4±0,5
SvO <sub>2</sub> , %	74,0±0,40	72,4±0,2	75,98±0,5	75,5±0,2	73,3±0,7 <sup>Δ</sup>	74,9±0,4	72,2±0,6 <sup>Δ</sup>	75,0±0,2
CaO <sub>2</sub> , мл/л	179,5±0,50	188,2±0,6*	170,6±0,8	167,4±1,0	161,1±0,8	161,5±0,7	157,7±0,3	164,9±1,1
CvO <sub>2</sub> , мл/л	140,5±0,60	140,2±0,5	133,8±0,4	131,0±0,5	121,8±0,9	124,9±0,8	118,3±0,4	128,2±0,8
ABPO <sub>2</sub> , мл/л	38,9±0,34	47,9±0,5*	36,8±0,4	36,4±0,8	39,3±0,6	36,9±0,4	39,4±0,4	36,7±0,3
TO <sub>2</sub> , мл/(мин-м <sup>2</sup> )	543,9±4,0	565,5±5,7	777,4±9,1	763,8±7,8	684,2±8,1	732,3±7,9	618,4±5,8	650,1±4,7
ПО <sub>2</sub> , мл/(мин-м <sup>2</sup> )	118,1±1,3	143,9±1,8*	166,5±0,6	164,9±0,4	166,0±1,4	163,7±0,5	154,2±1,5	144,2±0,6 <sup>Δ</sup>
КТЭО <sub>2</sub> , %	21,7±0,30	25,5±0,2*	21,5±0,4	21,7±0,3	24,4±0,3	22,6±0,7	25,0±0,3 <sup>Δ</sup>	22,3±0,2
pH (v)	7,35±0,002	7,35±0,003	7,34±0,001	7,34±0,002 <sup>Δ</sup>	7,33±0,001	7,32±0,002	7,32±0,002	7,36±0,001 <sup>Δ</sup>
Лактат, ммоль/л	0,83±0,02	0,85±0,01	1,88±0,02	1,88±0,03	2,13±0,06	2,34±0,04	2,34±0,01	2,04±0,05

Примечание: здесь и в табл. 4 – \* статистически значимые отличия показателей в сравнении с группой контроля (p<0,05); все показатели послеоперационного периода статистически значимо отличаются от исходных показателей (p<0,05), за исключением отмеченных <sup>Δ</sup>.

анализаторе Express Plus (Великобритания).

Содержание мочевины в крови и моче определяли в реакции с диацетилмонооксимом, а экскрецию азота с мочой рассчитывали по формуле, умножая содержание мочевины мочи (в ммоль/л) на коэффициент 0,033. Концентрацию трансферрина в сыворотке крови исследовали

раком, по сравнению с группой контроля, регистрировались более высокие показатели CaO<sub>2</sub>, ABPO<sub>2</sub>, ПО<sub>2</sub> и КТЭО<sub>2</sub>. Сравнение показателей pH венозной крови и уровня лактата в сыворотке не выявило статистически значимых различий между группами.

Таким образом, при исходно сравнимых показателях

центральной гемодинамики у исследуемых больных отмечались статистически значимые изменения параметров кислородного статуса. По нашему мнению, повышенное потребление кислорода тканями, по-видимому, было обусловлено высокими метаболическими потребностями онкологических больных [1,2,6,13]. О высоких метаболических потребностях больных с колоректальным раком свидетельствовали и показатели артериовенозной разницы по кислороду и экстракции кислорода тканями (табл. 3).

Дооперационная оценка нутритивного статуса больных с колоректальным раком позволила выявить статистически значимые различия с группой контроля практически по всем показателям (табл. 4). Увеличение потребности в пластических субстратах у больных I и II групп было связано с более высокими потерями азота, которые и обуславливали исходную нутритивную недостаточность больных. Действительно, развитие опухольного процесса изменяет основные параметры гомеостаза, что, в свою очередь, и определяет высокие метаболические потребности онкологических больных в кислороде, энергетических и пластических субстратах

кислорода в сравниваемых группах статистически значимо различалось с первых суток после операции: в первые и вторые сутки данный показатель был выше в I группе, а с третьих суток и до конца периода наблюдения – во II группе. Артериовенозная разница по кислороду со вторых суток после операции была статистически значимо ниже во II группе. Транспорт кислорода в сравниваемых группах статистически значимо различался со вторых суток после операции: на вторые сутки данный показатель был выше в I группе, а с третьих суток и до конца периода наблюдения – во II группе. Потребление кислорода максимально возрастало ко вторым суткам после операции, особенно в I группе. На третьи сутки наблюдалось снижение данного показателя, более выраженное в I группе. На четвертые и пятые сутки более низкое потребление кислорода отмечалось во II группе.

Изменения рН венозной крови были разнонаправленными (табл. 3). Транспорт кислорода в сравниваемых группах статистически значимо различался со вторых суток после операции: на вторые сутки данный показатель был выше в I группе, а с третьих суток и до конца периода наблюдения – во II группе. Потребление

Таблица 4

Динамика показателей нутритивного и гликемического статусов у больных I и II групп (M±m)

Показатели	Контроль (n=20)	До операции	После операции					
			1-е сут		3-и сут		5-е сут	
			I	II	I	II	I	II
Потери азота, г/сут	6,8±0,06	16,6±0,2*	17,6±0,3	16,5±0,2^	16,5±0,8	16,1±0,4	15,9±0,5^	15,0±0,2
Индекс «масса / рост»	22,0±0,5	23,0±0,4	22,8±0,3	22,9±0,5^	22,4±0,5	22,2±0,2	21,9±0,6	21,8±0,4
Альбумин, г/л	38,2±0,3	35,1±0,2*	29,3±0,1	33,4±0,4	27,1±0,4	31,6±0,3	26,8±0,5	31,0±0,3
Общий белок, г/л	70,8±0,5	63,8±0,3*	60,7±0,2	61,6±0,6	57,8±0,4	59,8±0,5	58,7±0,6	59,0±0,2
Трансферрин, г/л	2,48±0,03	1,90±0,02*	1,81±0,01	1,79±0,02	1,61±0,05	1,67±0,01	1,64±0,02	1,75±0,05
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2939,0±27,0	1599,8±8,7*	1523,6±8,3	1482,2±8,7^	1399,8±8,4^	1294,8±8,9	1276,5±8,2	1275,2±7,6
СНН, баллы	15	12,3±0,2*	9,4±0,1	11,2±0,5	7,7±0,5	9,1±0,4	8,0±0,4	9,6±0,3
Глюкоза крови, ммоль/л	5,38±0,04	5,35±0,02	6,96±0,03	7,69±0,06	8,04±0,07	8,01±0,04	8,68±0,02	7,22±0,01

[1,6,10]. Следствием этого является ухудшение нутритивного статуса, которое можно выявить и прогнозировать, используя комплексную оценку основных параметров системы гомеостаза, влияющих на метаболизм [2,9,10,12]. Более того, оперативное вмешательство у онкологических больных вызывает функциональную перестройку всех систем организма, что и обуславливает формирование постагрессивной реакции, являющейся важнейшей приспособительной реакцией организма, направленной, в первую очередь, на изменение метаболизма с целью достаточного обеспечения возросших потребностей органов и тканей в кислороде и питательных веществах [6,10,11].

В результате сравнительного анализа показателей центральной гемодинамики, кислородного и нутритивного статуса больных I и II групп были получены следующие результаты (табл. 3 и 4). Параметры центральной гемодинамики в сравниваемых группах на протяжении всего периода наблюдения изменялись практически одинаково. Статистически значимые различия частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объема, а также сердечного индекса были выявлены на третьи сутки после операции, при этом значения этих показателей оказались выше во II группе. Анализ показателей кислородного статуса позволил выявить ряд закономерностей (табл. 3). Насыщение кислородом артериальной крови во II группе было выше только на вторые сутки. Содержание кислорода в артериальной крови у больных II группы оказалось сниженным лишь в первые сутки после операции, а затем статистически значимо повышалось на протяжении всего периода наблюдения. При этом содержание кислорода в венозной

кислорода максимально возрастало ко вторым суткам после операции, особенно в I группе. На третьи сутки наблюдалось снижение данного показателя, более выраженное в I группе. На четвертые и пятые сутки более низкое потребление кислорода отмечалось во II группе. Изменения рН венозной крови были разнонаправленными (табл. 3). Уровень лактата в сыворотке венозной крови на вторые и третьи сутки оказался более низким у больных в I группе, а на пятые сутки – во II группе.

Уровень гликемии в течение первых двух суток возрастал во II группе (табл. 4), а в конце третьих суток данный показатель в сравниваемых группах статистически значимо не различался. В конце 4 суток после операции уровень глюкозы во II группе оказался статистически значимо ниже аналогичного показателя в I группе. Потери азота и индекс массы тела в сравниваемых группах статистически значимо не изменялись (табл. 4). Содержание альбумина и общего белка в сыворотке крови после операции оказалось статистически значимо более высоким во II группе, а трансферрина – на вторые сутки в I группе, а с третьих суток и до конца периода наблюдения – во II группе. Количество лимфоцитов с первых по третьи сутки было меньше во II группе. Оценка степени нутритивной недостаточности в I группе с первых по пятые сутки послеоперационного периода была статистически значимо ниже значений данного показателя больных II группы.

Повышенная потребность в кислороде в обеих группах в первые двое суток обеспечивалась в основном за счет гемодинамического компонента, но при этом компенсаторные возможности кровообращения к третьим суткам снижались, о чем свидетельствовало уменьшение

ударного объема сердца (табл. 3). Поддержание адекватного кровотока в этих условиях оказалось возможным только за счет увеличения частоты сердечных сокращений. У больных, получавших сбалансированную нутритивную поддержку, с четвертых суток наблюдения повышенный транспорт кислорода обеспечивался не только гемодинамическим, но и гемическим компонентом, что подтверждалось увеличением содержания кислорода в артериальной крови, и позволяло более адекватно удовлетворять метаболические потребности тканей в кислороде. Косвенно о ликвидации «кислородной задолженности» в тканях можно было судить по уменьшению уровня лактата в сыворотке венозной крови (табл. 3).

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет заключить, что развитие опухолевого процесса в организме влечет за собой значительные изменения в основных гомеостатических системах. Более высокие метаболические потребности в кислороде, энергетических и пластических субстратах существенно изменяют

функциональные параметры организма. Результатом этих изменений является ухудшение нутритивного статуса. Выявление данных нарушений возможно только при использовании комплексной оценки основных функциональных параметров систем гомеостаза, влияющих на метаболизм. Отдельные показатели или односторонняя оценка нескольких параметров, по нашему мнению, не позволяют получить достоверной картины имеющихся нарушений. Использование протокола раннего сбалансированного полисубстратного энтерального питания в сочетании с парентеральным питанием в послеоперационном периоде позволяет в полной мере удовлетворить метаболические потребности организма не только в энергетических и пластических субстратах, а также и в кислороде. Использование несбалансированной диеты с частичным парентеральным питанием не только не обеспечивает организм достаточным количеством энергии и белка, что приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, но и усугубляет нарушения кислородного статуса организма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Долгих В.Т. Опухолевый рост. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 81 с.
2. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Салтанов А.И., Клименков А.А. К вопросу об энтеральном питании у больных раком желудка // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №4. – С.62-69.
3. Лейдерман И.Н. Основы парентерального питания в отделениях интенсивной терапии и реанимации хирургической клиники. Реальные взаимоотношения теории и практики // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – №4. – С.23-27.
4. Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка – важнейший компонент терапии сопровождения при лечении онкологических больных. – Екатеринбург, 2004. – 32 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
6. Слесаренко С.С., Лысенко В.Г., Мухамеджанов Д.Б. Клиническое искусственное питание в профилактике послеоперационных осложнений у больных раком пищевода // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – Т. 77. №2. – С.38-42.

7. Слесаренко С.С., Лысенко В.Г. Чрескожные, эндоскопически контролируемые гастростомии – высокотехнологичное хирургическое вмешательство для проведения энтерального питания // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – Т. 83. №8. – С.92-96.

8. Чиссов В.И. Стратегия и тактика онкологической службы России на современном этапе // Российский онкологический журнал. – 2006. – №3. – С.4-7.

9. Barrera R. Nutritional support in cancer patients // J Parenter Enteral Nutr. – 2002. – Vol. 26. №5. – P.63-71.

10. Bozzetti F. Nutrition and gastrointestinal cancer // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2001. – Vol. 4. №6. – P.541-546.

11. Cartwright M.M. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management // Crit. Care Nurs. Clin. North Am. – 2004. – Vol. 16. – P.467-487.

12. Esper D.H. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations // Nutr Clin Pract. – 2005. – Vol. 20. №4. – P.369-376.

13. Palesty J.A., Dudrick S.J. What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer // Dig Dis. – 2003. – Vol. 21. №3. – P.198-213.

**Информация об авторах:** 628412, Тюменская обл., г. Сургут, пр. Ленина, 1, e-mail: docom@mail.ru, Мальков Олег Алексеевич – профессор, д.м.н.; Куракин Вячеслав Игорьевич – заведующий отделением; Гириш Андрей Оттович – профессор, д.м.н.; Панфилов Сергей Викторович – заведующий отделением.

© ЕСИПОВИЧ Т.В., БАРИНОВ С.В., ДОЛГИХ В.Т., БАСИН Б.Л. – 2012  
УДК: 616.37-002-089.17: 616.12-008.331.1

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Татьяна Владимировна Есипович, Сергей Владимирович Баринов,  
Владимир Терентьевич Долгих, Борис Львович Басин

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии № 2, зав. – д.м.н., проф. С.В. Баринов, кафедра патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Обследовано 64 беременных женщины: с неосложненным течением беременности (n=32), с преэклампсией легкой (n=18) и тяжелой степени (n=14). Установлено, что для верификации степени тяжести преэклампсии необходимо исследовать функциональное состояние поджелудочной железы, определяя в сыворотке крови уровень панкреатической амилазы и панкреатической липазы. Эти ферменты являются предикторами, позволяющими более точно оценить тяжелые формы преэклампсии на доклинической стадии и своевременно корректировать тактику ведения беременных.

**Ключевые слова:** преэклампсия, ферменты поджелудочной железы, диагностика и прогноз.

### PREDICTION OF RISK OF SEVERE PREECLAMPSIA DEVELOPMENT ON THE BASE OF PANCREATIC DYSFUNCTION STUDY

T.V. Esipovich, S.V. Barinov, V.T. Dolgikh, B.L. Basin  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** 64 pregnant women, with not complicated course of pregnancy (n=32), with preeclampsia of slight (n=18) and severe degree (n=14) have been examined. It has been established, that to define the level of preeclampsia verification

it is necessary to investigate functional condition of pancreas, defining in blood serum the level of pancreatic amylase and pancreatic lipase. These enzymes are predictors, allowing to estimate more precisely the severe forms of preeclampsia at pre-clinic stages and in due time to correct tactics of conducting the pregnant women.

**Key words:** preeclampsia, pancreas enzymes, diagnosis and prediction.

Проблема диагностики и лечения больных с преэклампсией и эклампсией по-прежнему актуальна и требует дальнейших более углубленных клинико-лабораторных исследований. Ежегодно публикуется более 1500 работ, посвященных различным аспектам этиологии, патогенеза, профилактики и лечения этого осложнения беременности, но многие вопросы так и остаются далекими от разрешения [3]. В общей популяции беременных женщин частота возникновения преэклампсии составляет 5-10%, а эклампсии – 0,05% [7]. В структуре материнской смертности на долю преэклампсии приходится 12%, а в развивающихся странах этот показатель достигает 30% [5]. В Российской Федерации преэклампсия и эклампсия в структуре материнской смертности на протяжении последних лет стабильно занимает второе-третье место [1,2]. В промышленно развитых странах показатели материнской и перинатальной смертности, связанной с преэклампсией, много ниже, чем в развивающихся странах, что свидетельствует об управляемости осложненных форм преэклампсии и о возможности эффективного влияния на исход при системном подходе к данной проблеме [7].

В последние годы отмечается увеличение числа случаев атипичного течения преэклампсии, что существенно затрудняет диагностику и дезориентирует врача в тактике ведения. Многими авторами признается, что при всех существующих методах прогнозирования и профилактики, примерно в 30% случаев развитие эклампсии является внезапным, и предотвратить её чрезвычайно сложно [4]. Следовательно, необходим поиск новых информативных и прогностически достоверных критериев диагностики данного осложнения беременности.

В литературе широко освещены вопросы поражения органов-мишеней при преэклампсии, которыми, по данным многих авторов, являются печень, легкие, почки и центральная нервная система. В последнее время особый интерес исследователей направлен на изучение патологии печени при преэклампсии, обуславливающей тяжелое течение и крайне неблагоприятные исходы [7]. Анатомическая и функциональная общность панкреато-гепатобилиарной зоны нацеливает на усиление интереса к поджелудочной железе, которая недостаточно изучена при преэклампсии. Цель работы – изучить возможность прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии на основании оценки функциональных нарушений поджелудочной железы.

### Материалы и методы

Обследовано 64 беременных женщин (n=64), из них: 32 беременные (50%) с неосложненным течением беременности (I группа), 18 беременных (28,1%) с преэклампсией легкой степени (II группа) и 14 беременных (21,9%) с преэклампсией тяжелой степени (III группа). Для оценки функционального состояния поджелудочной железы в плазме крови при помощи стандартных наборов реактивов фирмы «Аналитика» (Италия) исследовали активность липазы и панкреатической амилазы на биохимическом анализаторе «AUTOLAB». Кроме того, определяли массу тела, уровень систолического и диастолического артериального давления, содержание белка в моче, выраженность отечного синдрома.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0. Проверке статистических гипотез предшествовало определение характера распределения. Определяли основные параметры статистики (показатели центральной тенденции и рассеяние). В силу небольших выборок использовали непараметрические (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок, корреляционный анализ по Спирмену) методы проверки статистических гипотез. Сравнение относительных величин проводили с помощью точного критерия Фишера двустороннего или критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. ROC-анализ проводили с использованием программы «MedCalc» (версия 11.6.1.0), определяли показатели чувствительности, специфичности, значения AUC (площадь под кривой) и пороги отсечения изученных показателей. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В Омской области преэклампсия и эклампсия как основная причина материнской смертности на протяжении последних пяти лет занимает первое место. Нами проведен анализ 17 случаев материнской смертности от преэклампсии в Омском регионе за пятилетний период (2004-2009 гг.). Установлено, что в 12 (71,1%) случаях отмечалась недооценка степени тяжести преэклампсии, что приводило к запоздалому родоразрешению, неадекватной интенсивной терапии, и обуславливало, в конечном итоге, летальный исход. При патоморфологическом исследовании материала, полученного от женщин, погибших от преэклампсии, в 76,6% случаев были выявлены грубые повреждения поджелудочной железы (n=9), панкреонекроз (n=4). При исследовании материала поджелудочной железы были выявлены обширные очаги некроза (n=4), пропитанные разрушившимися эритроцитами. В пяти случаях среди некротических локусов были сохранены дольки поджелудочной железы с выраженными дистрофическими изменениями ацинусов и очажками жирового некроза, в восьми случаях – умеренные дистрофические изменения, утолщение стромы, лимфогистиоцитарная инфильтрация и в одном – отек, кровоизлияния, полнокровие сосудов.

Таблица 1

Клиническая характеристика беременных с преэклампсией легкой (группа II) и тяжелой (группа III) степени

Показатель	Группы больных	
	II (n=18)	III (n=14)
Систолическое АД, мм рт.ст., <i>Me (QL-QH)</i>	138 (131; 142)	154 (148; 162) $p=0,01^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст., <i>Me (QL-QH)</i>	90 (86; 95)	94 (90; 98)
САД, мм рт.ст., <i>Me (QL-QH)</i>	104 (98; 110)	124 (118; 130) $p=0,004^*$
Отсутствие артериальной гипертензии, абс. (%)	1 (5,6)	0 (0)
Уровень протеинурии, абс. (%): – 0,033-0,132 г/л – 0,132-1,0 г/л – 1,0-3,0 г/л	14 (77,8) 3 (16,6) 1 (5,6)	1 (7) ( $p=0,001^*$ ) 8 (57,1) ( $p=0,027^*$ ) 5 (35,7) ( $p=0,043^*$ )
Выраженность отечного синдрома, абс. (%): – отеки I степени – отеки II степени – отеки III степени	10 (55,6) 6 (33,3) 2 (11,1)	2 (14,4) ( $p=0,043^*$ ) 6 (42,8) 6 (42,8) ( $p=0,049^*$ )
Общая прибавка массы тела за время беременности, кг, <i>Me (QL-QH)</i>	14,5 (10,4; 16,8)	17,2 (13,3; 21,2)
Классическая триада симптомов, абс. (%)	14 (77,8)	14 (100)
Средний возраст, годы, <i>Me (QL-QH)</i>	24,6 (23,2; 26,4)	27,5 (25,4; 29,5)

Примечание: \* – различия статистически значимы между подгруппами при  $p < 0,05$  (критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых выборок, точный критерий Фишера двусторонний при  $n < 5$  и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса). *Me (QL; QH)* – медиана (нижний – верхний квартили).

Таблица 3

Прогностическая сила показателя уровня панкреатической амилазы и липазы сыворотки крови при определении степени тяжести преэклампсии

Группы	AUC (95% ДИ)	Координаты ROC-кривой	Сравнение полученной AUC и AUC=0,5
Амилаза			
Группы I (n=32) и II (n=18)	0,90-0,98	>9,5 МЕ/л; Se=81,3-98,0 (ДИ); Sp=81,3-99,0 (ДИ)	p<0,0001*
Группы II (n=18) и III (n=14)	0,90-0,98	>15,7 МЕ/л; Se=81,3-98,0 (ДИ); Sp=81,3-97,0 (ДИ)	p<0,0001*
Липаза			
Группы I (n=32) и II (n=18)	0,90-0,97	>7,2 МЕ/л; Se=81,3-98,0 (ДИ); Sp=81,3-99,0 (ДИ)	p<0,0001*
Группы II (n=18) и III (n=14)	0,90-0,96	>15,4 МЕ/л; Se=81,3-98,0 (ДИ); Sp=81,3-97,0 (ДИ)	p<0,0001*

Примечание: \* – статистически значимые различия при p<0,05 (z-критерий), ДИ – доверительный интервал, Se – селективность, Sp – специфичность.

Эти факты послужили основанием для углубленного изучения дисфункции поджелудочной железы при преэклампсии, поиска критериев диагностики и прогноза вероятности утяжеления преэклампсии.

Оценка степени тяжести преэклампсии по Гоек-Савельевой не вполне отвечает современным требованиям практического здравоохранения, так как в ней не отражены тесты лабораторной диагностики, применяемые при данной патологии. Поэтому мы сочли возможным для более достоверной диагностики степени тяжести преэклампсии учитывать параметры функционального состояния поджелудочной железы. Клинические критерии степени тяжести преэклампсии представлены в таблице 1.

Как видно из приведенных данных, на основании клинической картины значимо оценить степень тяжести преэклампсии не всегда возможно. По нашим данным, мы не нашли существенного различия в показателях систолического артериального давления у больных с преэклампсией легкой и тяжелой степени. В то же время нами были выявлены значимые различия в показателях среднего артериального давления у больных групп II и III (табл. 1).

Таблица 2

Корреляционные связи показателей функционального состояния поджелудочной железы и симптомов преэклампсии у беременных исследуемых групп (Спирмен)

Пара сравниваемых показателей	Группы больных	
	II (n=18)	III (n=14)
Активность липазы – выраженность отеков	r=0,18; p>0,05	r=0,82; p<0,05*
Активность липазы – артериальная гипертензия	r=0,55; p>0,05	r=0,77; p<0,05*
Активность липазы – протеинурия	r=0,15; p>0,05	r=0,79; p<0,05*
Активность амилазы – выраженность отеков	r=0,22; p>0,05	r=0,89; p<0,05*
Активность амилазы – артериальная гипертензия	r=0,43; p>0,05	r=0,82; p<0,05*
Активность амилазы – протеинурия	r=0,17; p>0,05	r=0,79; p<0,05*

Примечание: \* – наличие статистически значимых стохастических связей между показателями. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Выявлена сильная корреляционная связь клинических симптомов при тяжелой преэклампсии с признаками дисфункции поджелудочной железы. Для беременных с преэклампсией легкой степени это не было характерно (табл. 2).

Таким образом, у беременных с тяжелой преэклампсией активность липазы и амилазы, свидетельствующие о выраженном повреждении ткани поджелудочной железы, сильно коррелируют с артериальной гипертензией и протеинурией, в то время как при легкой преэклампсии данная связь отсутствовала.

Для оценки информативности диагностического теста мы провели ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis). ROC-кривая или характеристическая кривая – это кривая зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов. Информативность диагностического теста определяется тем, насколько высоко лежит его характеристическая кривая. Чем ближе площадь под кривой (AUC) к площади квадрата (условно принятую за 1), тем эффективнее

диагностический тест. Чем ближе кривая к диагонали, тем ниже эффективность диагностического метода.

Согласно нашим данным, предложенные критерии оценки степени тяжести преэклампсии имеют высокую прогностическую силу (доверительный интервал AUC от 0,9 до 0,98), чувствительность и специфичность (табл. 3).

Суммируя полученные результаты по степени тяжести преэклампсии, мы получили комплексные характеристики (порог отсечения) переходя состояний: нормальная беременность → преэклампсия легкой степени → преэклампсия тяжелой степени (табл. 4).

При увеличении уровня панкреатической амилазы свыше 9,5 МЕ/л и/или уровня панкреатической липазы свыше 7,2 МЕ/л следует прогнозировать высокую вероятность развития легкой степени преэклампсии. При повышении уровня панкреатической амилазы более 15,7 МЕ/л и/или уровня панкреатической липазы более 15,4 МЕ/л, вероятен переход преэклампсии из легкой в тяжелую степень.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что для верификации степени тяжести преэклампсии необходимо исследовать функциональное состояние поджелудочной железы,

Таблица 4

Характеристика ключевых значений тестированных показателей (порог отсечения групп I и II, II и III) для определения/прогнозирования степени тяжести преэклампсии

Показатель	Порог отсечения	
	Нормальная беременность – преэклампсия легкой степени	Преэклампсия легкой степени – преэклампсия тяжелой степени
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	>96	>110
Панкреатическая амилаза, МЕ/л	>9,5	>15,7
Панкреатическая липаза, МЕ/л	>7,2	>15,4

определяя в сыворотке крови уровень панкреатической амилазы и панкреатической липазы. Мы посчитали целесообразным дополнить таблицу Гоек-Савельевой дополнительными тестами, отражающими степень дисфункции поджелудочной железы. Панкреатическая амилаза и панкреатическая липаза являются прогностическими критериями, позволяющими более значимо проводить оценку степени преэклампсии. Полученные результаты порогов отсечения позволяют идентифицировать тяжелые формы преэклампсии на доклинической стадии и своевременно корректировать тактику ведения беременных, а, в конечном итоге, оптимизировать исход беременности, осложненной преэклампсией, для матери и ребенка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз?: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
2. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. LXXXVIII, № 2. – С.114-117.
3. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. – М.: МИА, 2002. – 462 с.
4. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.
5. Davidson J.M., Homuth V., Jeyabalan A., et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia // Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P.2440-2448.
6. Levim R.J., Lam C., Qian C., et al. Soluble endo- lin, a novel circulation antian- io- enic factor in preeclampsia // Am. J. Obstet. gynecol. – 2005. – Vol. 193. №6. – P.14-17.
7. Rath W. Präeklampsie: Aktuelles Management // Hebamme. – 2008. – Vol. 21. – P.1-6.

**Информация об авторах:** Омск, 644043, ул. Ленина, д. 12, ОмГМА, тел. 8 (3812) 23-26-74, факс 8 (3812) 25-66-68, Есипович Татьяна Владимировна – ассистент, к.м.н., e-mail: esipovich.omsk@gmail.com; Баринов Сергей Владимирович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, Заслуженный деятель науки РФ д.м.н., профессор; Басин Борис Львович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2

© БЕРЕЗНИКОВ А.В., КОНЕВ В.П., АХМЕДОВ В.А., ПИСЬМЕННЫЙ И.В. – 2012  
УДК 616.248-08:340.6

### СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА СЛУЧАЕВ ОКАЗАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Алексей Васильевич Березников<sup>1</sup>, Владимир Павлович Конев<sup>1</sup>,  
Вадим Адильевич Ахмедов<sup>1</sup>, Игорь Викторович Письменный<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, зав. – д.м.н., проф. В.П. Конев, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко; <sup>2</sup>МУЗ г. Омска «Городская поликлиника №3», гл. врач – И.В. Письменный)

**Резюме.** При экспертизе случаев оказания терапевтической помощи больным с бронхиальной астмой установлено, что значительно снижают эффективность терапевтической помощи дефекты, допущенные при исполнении основных этапов диагностики и лечения заболевания. Использование предложенной методики, основанной на расчете показателя накопленной информативности случая, позволяет объективизировать экспертную оценку качества оказания помощи больным с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, экспертиза терапевтической помощи.

### FORENSIC MEDICINE METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE EXPERT APPRAISAL OF THERAPEUTIC CARE QUALITY IN BRONCHIAL ASTHMA

A.V. Bereznikov<sup>1</sup>, V.P. Konev<sup>1</sup>, V.A. Akhmedov<sup>1</sup>, I.V. Pismenniy<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, <sup>2</sup>Outpatients Department №3 of the city of Omsk)

**Summary.** In the expert examination of the cases of rendering therapeutic assistance to the patients with bronchial asthma it has been established that defects, making during fulfilment of the main stages of diagnosis and treatment of the disease, considerably decrease the efficacy of therapeutic assistance. The use of the methods suggested, based on the calculation of the index of accumulated self-descriptiveness of a case, allows to objectify the expert evaluation of quality of rendering assistance to the patients with bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, expert examination of medical care quality.

Достаточно давно диагностика и лечение бронхиальной астмы были стандартизированы, что привело к значительному росту качества помощи больным, однако, по-прежнему в клинической практике остаются случаи тяжелого течения бронхиальной астмы, частые рецидивы, тяжелые обострения. Зачастую сами больные или их родственники считают, что причиной их тяжелого состояния является плохо оказанная им медицинская помощь, а не естественное течение заболевания [6,7]. Подобные случаи достаточно часто являются причиной жалоб в органы надзора, страховые компании, а также судебных споров между гражданами и лечебно-профилактическими учреждениями. В таких случаях проводится экспертиза случая оказания медицинской помощи, причем в качестве эксперта привлекаются клиницисты – терапевты, пульмонологи.

При проведении экспертизы перед экспертами встает целый ряд вопросов: относительно имеющего место исхода, о дефектах оказания терапевтической помощи, взаимосвязи последних с исходами, при проведении судебно-медицинской экспертизы зачастую возникает необходимость квалификации ненадлежащего оказания медицинской помощи. Ответы на все эти вопросы всецело находятся в компетенции эксперта и зависят от его точки зрения по конкретному вопросу, никаких со-

временных данных и методов проведения экспертизы в настоящее время нет. Отсюда очень неоднозначными получаются оценки экспертов, зачастую не только противоречат друг другу в мелочах, но и взаимоисключают друг друга. Следует подчеркнуть избыточную жесткость выводов и мнений клиницистов, приглашенных в качестве экспертов к их коллегам.

Цель: разработать методику судебно-медицинской экспертной оценки в случаях оказания терапевтической помощи больным с бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

В исследовании проведена оценка 103 случаев оказания терапевтической помощи больным с бронхиальной астмой с целью выявления эффективности стандартной и нестандартной медицинской помощи в условиях практического здравоохранения больным и оценки влияния дефектов оказания медицинской помощи на течение патологического процесса и эффективность оказанной помощи. Все случаи отобраны методом рандомизации из массива экспертиз случаев оказания медицинской помощи по поводу бронхиальной астмы, проведенных экспертами страховой компании «АСКО-ЗАБОТА».

Использовались судебно-медицинские методы и

методы оценки качества терапевтической помощи, применяемые при проведении вневедомственного контроля [1,2,3,4,6]. В качестве стандарта для сравнения использовались материалы Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2006 г. [8,9].

Для описания данных применялись относительные показатели в процентах и долях единицы, рассчитывались средние значения, определялся доверительный интервал. Для определения правильности распределения значений показателя в выборке, сравнения групп между собой применялись методы непараметрической статистики. Рассчитывался диагностический коэффициент по методу Вальда и информативность по Кульбаку. Числовые границы устанавливались методом бинарной логистической регрессии.

## Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности стандартной и нестандартной медицинской помощи мы разделили все случаи на две группы, используя один основной критерий – соответствие диагностической и лечебной помощи стандартам ведения больных бронхиальной астмой. Первую группу составили 30 случаев терапевтической помощи, в которых эксперты не выявили дефектов, вторую – 73 случая, в которых эксперты выявили несоответствия. Группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основного и сопутствующих заболеваний. По большинству признаков в группах распределение не соответствовало нормальному, поэтому для расчетов мы использовали методы непараметрической статистики – группы сравнивали посредством критериев Хи-квадрат и Краскела – Уоллеса.

В качестве критериев, отражающих эффективность, мы рассматривали:

1. Достижение контроля над бронхиальной астмой по данным клиники и функциональных методов исследования;
2. Отсутствие тяжелого обострения в период лечения;
3. Продолжительность ремиссии;

Остановимся подробнее на первых двух критериях и сравним частоту их встречаемости в группах стандартной и нестандартной помощи (рис. 1).

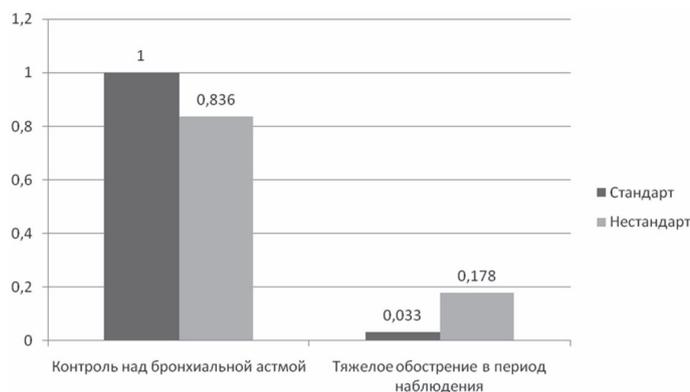
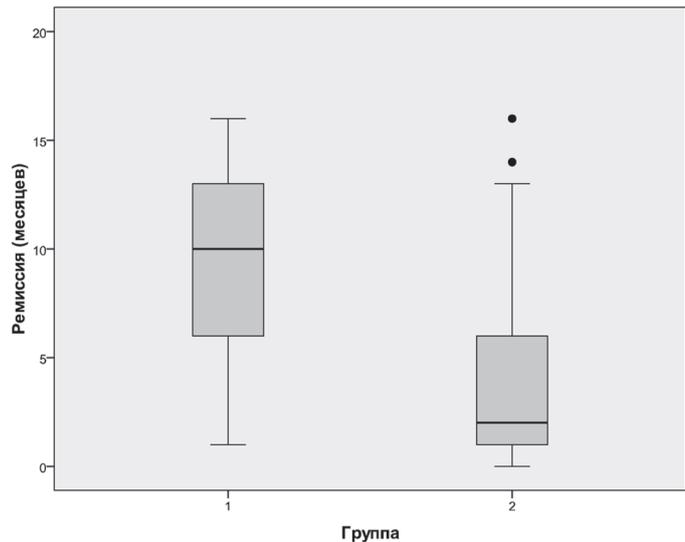


Рис. 1. Достижение стабильного контроля над бронхиальной астмой и количество тяжелых обострений в группах стандартной и нестандартной медицинской помощи.

По обоим критериям между группами получены значимые различия, контроль над астмой значимо чаще достигался при применении стандартной терапии, чем нестандартной, аналогично тяжелые обострения чаще возникали при нестандартном лечении.

Продолжительность ремиссии оценивалась посредством доверительных интервалов (рис. 2). Проверка закона распределения тестом Колмогорова-Смирнова:



Длительность ремиссии при стандартной терапии (n = 30): минимум - нижний квартиль - медиана - верхний квартиль - максимум – 1-6-10-13-16 месяцев, 95 % доверительный интервал 7,8-10,8; при нестандартной терапии (n = 73) – 0-1-2-6-16 месяцев, 95 % доверительный интервал 3,1-5,2. Различия по U-тесту Манна-Уитни значимы: U = 415,5; p < 0,001.

Рис. 2. Продолжительность ремиссии в группах стандартной и нестандартной медицинской помощи (1 – стандартная терапия, 2 – нестандартная терапия).

1 группа – Z = 0,837, p = 0,49, значения переменной достаточно хорошо подчиняются нормальному распределению; 2 группа – Z = 1,934, p = 0,001, значения переменной существенно отклоняются от нормального распределения в связи с чем, применялся непараметрический анализ.

Средняя продолжительность ремиссии в группе случаев медицинской помощи без дефектов составила 10 месяцев, тогда как в группе, где помощь оказывалась с дефектами только – 3 месяца (рис. 2). Между группами получены значимые различия. По данному показателю стандартная помощь более эффективна, чем нестандартная.

Далее мы исследовали влияние различных дефектов оказания медицинской помощи на её эффективность, для чего все случаи раздели на две большие группы по принципу соответствия их критериям эффективности медицинской помощи: 1) достигнут стабильный контроль над бронхиальной астмой; 2) продолжительность периода до следующего обострения не менее 6 месяцев. Данным критериям соответствовали 52 случая, которые составили группу эффективной медицинской помощи и не соответствовал 51 случай, вошедший в группу неэффективной медицинской помощи. Группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной и сопутствующей патологии. Распределение основных изучаемых признаков не соответствовало нормальному, для оценки групп использовались методы непараметрической статистики. В соответствии с этим были выделены дефекты оказания терапевтической помощи. Перечень типовых дефектов, выделенных экспертами, а так же их частота встречаемости в группах приведены в таблице 1.

Для выявления статистической значимости различия групп по каждому из дефектов мы использовали критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса. В результате оказалось, что только 13 из 15 дефектов оказания медицинской помощи при бронхиальной астме ухудшают эффективность медицинской помощи (табл. 1).

Для того чтобы установить степень влияния каждого из дефектов на эффективность медицинской помощи мы использовали расчетные показатели – диагностический коэффициент по Вальду и информативность по

Типовые дефекты оказания медицинской помощи при бронхиальной астме и их распределение в группах в долях единицы

№	Дефект терапевтической помощи	Группа 1	Группа 2	Критерий Краскел-Уоллеса р	Критерий Манна-Уитни р
1.	Дефекты сбора жалоб	0,12	0,29	<b>0,017</b>	<b>0,026</b>
2.	Дефекты сбора анамнеза	0,10	0,27	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>
3.	Дефекты в ходе осмотра больного	0,15	0,29	<b>0,031</b>	<b>0,005</b>
4.	Не выполнен общий анализ крови	0,10	0,31	<b>0,005</b>	<b>0,015</b>
5.	Не выполнен общий анализ мочи	0,15	0,12	0,86	0,54
6.	Не исследована ФВД или исследование неинформативно	0,02	0,43	<b>0,015</b>	<b>0,025</b>
7.	Не проведена рентгенография органов грудной клетки	0,00	0,12	<b>0,014</b>	<b>0,018</b>
8.	Не выполнена бронхоскопия при наличии показаний	0,00	0,08	<b>0,012</b>	<b>0,005</b>
9.	Базисная терапия, не обеспечивающая контроль над астмой	0,02	1,00	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>
10.	Бронхолитики короткого действия не назначены или назначены неадекватно	0,02	0,41	<b>0,011</b>	<b>0,015</b>
11.	Пролонгированные бронхолитики не назначены или назначены не по стандарту	0,02	0,53	<b>0,019</b>	<b>0,025</b>
12.	Нестандартное применение ксантинов	0,08	0,41	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>
13.	Дефекты наблюдения в динамике, отсутствие контроля	0,25	0,82	<b>0,013</b>	<b>0,015</b>
14.	Дефекты в коррекции схемы лечения с целью обеспечения контроля над астмой	0,04	0,82	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>
15.	Дефекты ведения медицинской документации	0,15	0,12	0,18	0,34

Кульбаку. Данные расчетов представлены в таблице 2.

имеющих место в конкретном случае. Таким образом, получился числовой ряд из накопленных информативностей изучаемых случаев, в котором мы методом бинарной логистической регрессии установили числовую границу эффективной и неэффективной медицинской помощи (табл. 3).

Таблица 2  
Диагностический коэффициент и информативность дефектов, снижающая эффективность терапевтической помощи при бронхиальной астме

№	Дефект	Диагностический коэффициент	Информативность
Дефекты диагностики			
1.	Дефекты сбора жалоб	4,03	0,36
2.	Дефекты сбора анамнеза	4,51	0,40
3.	Дефекты в ходе осмотра больного	2,79	0,19
4.	Не выполнен общий анализ крови	5,09	0,55
5.	Не исследована ФВД или исследование неинформативно	13,29	2,73
6.	Не проведена рентгенография органов грудной клетки	20,71	1,21
7.	Не выполнена бронхоскопия при наличии показаний	18,94	0,73
Дефекты лечения			
8.	Базисная терапия, не обеспечивающая контроль над астмой	16,94	8,30
9.	Бронхолитики короткого действия не назначены или назначены неадекватно	13,09	2,56
10.	Пролонгированные бронхолитики не назначены или назначены не по стандарту	14,18	3,61
11.	Нестандартное применение ксантинов	7,23	1,21
12.	Дефекты наблюдения в динамике, отсутствие контроля	5,16	1,48
13.	Дефекты в коррекции схемы лечения с целью обеспечения контроля над астмой	13,20	5,17

Как показывает экспертная практика, в большинстве случаев имеют место несколько дефектов, в том числе и влияющих на эффективность медицинской помощи. В этом случае возникает задача по оценке совокупности влияния дефектов на исходы патологического процесса и эффективности медицинской помощи. Для решения данной задачи мы использовали показатель накопленной информативности случая – это алгебраическая сумма информативностей дефектов,

получился числовой ряд из накопленных информативностей изучаемых случаев, в котором мы методом бинарной логистической регрессии установили числовую границу эффективной и неэффективной медицинской помощи (табл. 3). Таким образом, установлены числовые границы показателя накопленной информативности для оценки случаев оказания терапевтической помощи при бронхиальной астме, позволяющие прогнозировать вероятные последствия от оказанной помощи. Нами проведена проверка эффективности прогнозирования исходов на примере 50 (1,0) случаев оказания медицинской помощи, прогнозируемые исходы в 48 (0,92) случаях совпали с фактическими.

В ходе работы установлены дефекты оказания терапевтической помощи, которые оказывают косвенное влияние на формирование исхода заболевания. Разработан метод прогнозирования исхода заболевания в зависимости от дефектов оказания медицинской помощи.

Сложность экспертной оценки случаев терапевтической помощи при бронхиальной астме сводится к двум аспектам: во-первых, стандартное лечение не га-

Таблица 3  
Границы накопленной информативности случая, отражающие различные варианты исходов бронхиальной астмы во взаимосвязи с дефектами оказания медицинской помощи

Предполагаемая эффективность в ближайшем периоде	Предполагаемая эффективность в отдаленном периоде	Показатель накоплено информативности процесса диагностики	Показатель накоплено информативности процесса лечения
Неэффективная	Неэффективная	3,79 и менее	14,96 и менее
Эффективность сомнительна	Неэффективная	2,69 – 3,78	6,4 – 14,95
Эффективная	Эффективность сомнительна	1,48 – 2,68	1,49 – 6,3
Эффективная	Эффективная	0,00 – 1,47	0,00 – 1,48

рантирует благоприятного исхода, во-вторых, терапевтическое лечение опосредовано, т.к. непосредственно лечение осуществляет больной, а врач лишь назначает его. Фактически возможно оценить только назначения, а не собственно лечение.

При проведении экспертизы экспертам необходимо учитывать следующие факты:

1. Неблагоприятный исход бронхиальной астмы – это не обязательно следствие дефектного оказания медицинской помощи.

2. Приведенные в таблице 2 дефекты оказания терапевтической помощи имеют косвенную взаимосвязь с неблагоприятными исходами при бронхиальной астме, прочие дефекты никакой взаимосвязи с исходами не имеют.

3. Информативность дефектов – это условный показатель, определяющий силу влияния данных дефектов на течение заболевания, но никак не его вклад в формирование тяжелого обострения астмы, смерти.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.В., Быховская О.А., Богданова Л.Е. и др. Дефекты оказания медицинской помощи населению и их судебно-медицинская оценка // Судебно-медицинская экспертиза. – 1994. – №2 – С.5-9.

2. Быховская О.А., Лаврентюк Т.П. Анализ судебно-медицинских экспертиз по правонарушениям медицинских работников // Матер. XIV Пленума ВОСМ. – М.: РМАПО, 1998. – С.69-70.

3. Быховская О.А. Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи в условиях крупного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 24 с.

4. Гришин В.В. Качество медицинской помощи и обеспечение ее гарантий населению в системе обязательного страхования // Медицинское страхование: экспертиза качества медицинской помощи: Методическое пособие. – М.: Знание,

4. При прогнозировании исхода следует помнить, что прогноз в данном случае носит вероятностный характер и возможны его несоответствия, в аспекте прогноза основное значение имеют дефекты лечения.

5. Только медицинская помощь, неэффективная в ближайшем и отдаленном периодах, может быть квалифицирована как ненадлежащая.

6. При квалификации ненадлежащего оказания медицинской помощи следует учитывать возможность надлежащего её оказания специалистом в данном учреждении в конкретных условиях (данный аспект обязательно должен быть отражен в ответе на соответствующий вопрос, поскольку имеет большое значение при принятии судебного решения).

7. Качество медицинской помощи определяется по эффективности терапевтической помощи в отдаленном периоде, при её эффективности – высокое, при неэффективности – низкое.

1995. – С.12-24.

5. Радул В.В. Экспертиза качества медицинской помощи терапевтическим больным: методология, уровни оценок, клиничко-анатомические параллели: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Омск, 2004. – 22 с.

6. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Ятрогенная патология – актуальная судебно-медицинская проблема // Суд.-мед. экспертиз. – 1998. – №2. – С.3-8.

7. Beran R.G. Analysis – what is legal medicine? // J. Forensic Leg. Med. – 2008. – Vol. 15. №3. – P.158-162.

8. Elward K.S., Pollart S.M. Medical Therapy for Asthma: Updates from the NAEPP Guidelines // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 82. №10. – P.1242-1251.

9. Hsu P., Lam L.T., Browne G. The pulmonary index score as a clinical assessment tool for acute childhood asthma // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. – 2010. – Vol. 105. №6. – P.425-429.

**Информация об авторах:** 644043, Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, e-mail: avbereznikov@mail.ru, v\_akhmedov@mail.ru, Березников Алексей Васильевич – к.м.н., ассистент; Конев Владимир Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор кафедры; Письменный Игорь Викторович – главный врач

© КУШНАРЕНКО Н.Н., ГОВОРИН А.В., КУШНАРЕНКО К.Е. – 2012  
УДК 611.018.74:616-089.4

#### СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

Наталья Николаевна Кушнарченко, Анатолий Васильевич Говорин, Кирилл Евгеньевич Кушнарченко (Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, зав. – к.м.н. Н.Н. Кушнарченко, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н. К.Г. Шаповалова)

**Резюме.** В работе представлены результаты изучения функционального состояния эндотелия у 175 мужчин, страдающих первичной подагрой. У больных с подагрой развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитроксидпродуцирующей функции, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Выявленные нарушения наиболее выражены у больных с хроническим течением заболевания.

**Ключевые слова:** подагра, эндотелиальная дисфункция, нитроксидпродуцирующая функция, эндотелин-1.

#### ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

N.N. Kushnarenko, A.V. Govorin, K.E. Kushnarenko  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** Endothelial function has been studied in 175 males with primary gout. Patients with gout develop endothelial damage, accompanied by increased nitric oxide-producing activity, increased concentration of endothelin-1 blood serum and impaired endothelium-dependent vasodilatation. Revealed impairments are greatly marked in patients with chronic gout.

**Key words:** gout, endothelial dysfunction, nitric oxide-producing activity, endothelin-1.

Результаты многочисленных клинических исследований последних лет показали важную роль эндотелия в развитии многих состояний – артериальной ги-

пертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [3,7]. На сегодняшний день сформировалось понятие эндотелиальной дисфункции,

под которой понимают дисбаланс противовоспалительных, вазодилатирующих, антиатерогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и выработкой провоспалительных, протромботических и вазоконстрикторных субстанций – с другой [9,12]. Дисфункция эндотелия выявляется при многих состояниях, ассоциирующихся с риском возникновения атеросклероза, и отражает самую раннюю стадию атеросклеротического поражения сосудов [8]. Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия служит увеличение выработки веществ, относящихся к классу вазоконстрикторов, в частности эндотелинов, и как следствие нарушение эндотелийзависимых вазомоторных реакций [4]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) выступает в качестве важного фактора эндотелиальной дисфункции, играющей непосредственную роль в патогенезе сердечно-сосудистого поражения [5,10,13]. Однако тонкие механизмы эндотелиального повреждения у больных первичной подагрой до конца не изучены. В связи с этим, целью нашего исследования было изучение функционального состояния эндотелия у мужчин, страдающих первичной подагрой в зависимости от тяжести клинического течения заболевания.

### Материалы и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин с первичной подагрой с различным течением заболевания (рецидивирующее и хроническое). Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace [15]. Критериями исключения из исследования явились вторичная подагра, острый подагрический артрит, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, острые воспалительные и хронические заболевания в стадию обострения, терапия аллопуринолом, нестероидными противовоспалительными препаратами, курение. Исследование состояния эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата «Philips-EMVISOR». Плечевая артерия лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Её диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и эдвентициальную оболочки сосуда. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая реакция, ЭНЗВД). Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности плечевой артерии к изменению механического стимула – напряжения сдвига на эндотелии (К), характеризующий её способность к вазодилатации [2]. Измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводили методом дуплексного сканирования с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц в продольном сечении нижней трети с коррекцией доплеровского угла с определением средней максимальной КИМ плечевой артерии. МК сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание нитрита/нитрата («Parameter™», Австрия) и эндотелина-1 в сыворотке крови («Biomedica Group», Австрия).

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft) с применением методов непараметрической статистики. Для оценки различий между несколькими группами применялся критерий Крускала-Уоллиса и медианный тест, в последующем группы сопоставлялись между собой при помощи критерия Дана. Для сравнения дискретных величин использовался критерий  $\chi$ -квадрат.

Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$  [6].

### Результаты и обсуждение

Среди обследованных больных с первичной подагрой у 117 больных (средний возраст  $46,34 \pm 6,14$  лет) было рецидивирующее течение заболевания (1 группа), 58 больных (средний возраст  $49,03 \pm 5,66$  лет) имели хроническое течение подагры (2 группа). Больные, страдающие хронической подагрой, имели более длительное течение заболевания ( $13,4 \pm 6,0$  года) по сравнению с больными рецидивирующей подагрой ( $3,2 \pm 2,2$  года). Выявлено, что у больных хронической подагрой содержание МК сыворотки крови превышало показатели урикемии больных с рецидивирующим течением (табл. 2).

У всех включенных в исследование больных было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать ЭЗВД – показатель функционального состояния эндотелия, а также коэффициент чувствительности к напряжению сдвига кровотока (К). Установлено, что по исходному диаметру плечевой артерии и исходной скорости кровотока различий между здоровыми мужчинами и больными подагрой не выявлено (табл. 1). В пробе с реактивной гиперемией скорость кровотока нарастала в одинаковой степени, однако у больных с рецидивирующим и хроническим течением заболевания реакция сосуда в виде увеличения его диаметра была различной: у больных 1 группы диаметр

Таблица 1

Результаты ультразвуковой доплерографии плечевой артерии у больных с первичной подагрой

Показатель	Группы обследуемых		
	Контрольная (n=29)	1 Рецидивирующее течение (n=117)	2 Хроническое течение (n=58)
$D_0$ , мм	4,1 [3,4; 4,7]	4,2 [4,0; 4,4]	4,2 [4,0; 4,6]
$D_1$ , мм	4,7 [4,1; 5,4]	4,7 [4,5; 5,0]	4,5 [4,2; 4,9]*
$D_2$ , мм	5,1 [4,5; 5,9]	5,2 [5,1; 5,7]	5,2 [5,0; 5,6]
$V_0$ , см/с	41,2 [37,1; 45,2]	43,2 [36,1; 47,9]	44,5 [39,0; 47,0]
$V_1$ , см/с	56,4 [48,6; 61,1]	51,0 [45,8; 56,3]	48,0 [45,9; 51,0]
ЭЗВД, %	17,9 [12,7; 24,9]	8,1* [6,8; 19,0]	5,0** [2,3; 9,3]
ЭНЗВД, %	27,8 [21,9; 36,3]	25,5 [19,0; 33,3]	23,4 [13,1; 28,6]
К, усл. ед.	1,84 [1,19; 2,34]	0,32* [-1,70; 0,74]	-1,5** [-3,85; 0,13]
КИМ, мм	0,36 [0,31; 0,37]	0,41* [0,36; 0,51]	0,50** [0,37; 0,59]

Примечание: здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы (25й; 75й перцентили);  $D_0$  – исходный диаметр плечевой артерии,  $D_1$  – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией,  $D_2$  – диаметр плечевой артерии при проведении пробы с нитроглицерином,  $V_0$  – исходная скорость кровотока,  $V_1$  – скорость кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией, К – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии; КИМ – толщина комплекса интима-медиа; \* – статистическая значимость с группой контроля ( $p < 0,05$ ), \*\* – статистическая значимость с группой 1 ( $p < 0,05$ ).

плечевой артерии после реактивной гиперемии не отличался от здоровых, а у больных 2 группы этот показатель составил 95% от величины данного параметра в контрольной группе.

Увеличение диаметра артерии в ответ на прием нитроглицерина у всех больных подагрой происходило в одинаковой степени и по показателю ЭНЗВД значимых различий в исследуемых группах не выявлено. Показатель ЭЗВД был существенно снижен у всех больных с подагрой: величина его у больных 1 и 2 групп была в 2,2 раза и в 3,6 раза меньше, чем в контроле, соответственно; при этом уровень исследуемого параметра с

Таблица 2

Нитрооксидпродуцирующая функция эндотелия, содержание мочевой кислоты и эндотелина-1 сыворотки крови у больных с первичной подагрой

Показатель	Группы обследуемых		
	Контрольная (n=29)	1 Рецидивирующее течение (n=117)	2 Хроническое течение (n=58)
МК, мкмоль/л	247,49 [200,0; 293,5]	500,0* [443,0; 581,0]	543,5* <sup>**</sup> [479,5; 619,0]
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	4,75 [3,65; 5,62]	9,04* <sup>**</sup> [4,12; 11,32]	11,77* [5,92; 14,27]
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	12,79 [8,37; 16,68]	28,12* <sup>**</sup> [22,85; 35,16]	34,44* [24,03; 42,12]
NOx, мкмоль/л	17,08 [14,34; 22,26]	36,38* <sup>**</sup> [24,61; 45,16]	46,96* [25,79; 56,21]
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,19 [0,16; 0,27]	0,91* <sup>**</sup> [0,56; 1,86]	1,40* [0,89; 2,28]

Примечание: \* – статистическая значимость по сравнению с контрольной группой (p<0,01); \*\* – статистическая значимость по сравнению с рецидивирующим течением заболевания (p<0,05).

хронической формой подагры составил 62% от уровня, зафиксированного в 1 группе. В наибольшей степени был изменен и коэффициент, характеризующий чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии (К). Указанный коэффициент у больных с рецидивирующим течением заболевания был снижен в 5,7 раза по сравнению с контрольной группой, а при хронической подагре среднее значение данной величины было отрицательным. Эта величина определяет, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда; чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии; нулевое или отрицательное значение К свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции [1] у данной категории больных.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) периферических артерий с высоким разрешением может служить одним из методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов, наиболее доступным маркером которого считают утолщение КИМ [11]. По нашим данным, величина КИМ у больных с хроническим течением заболевания оказалась значимо большей, чем у больных с рецидивирующей подагрой и здоровыми мужчинами.

В результате проведения УЗДГ плечевой артерии и проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином получены очень вариабельные значения показателей, и усреднение в некоторой степени лишило их физиологического смысла, мы исследовали также частоту встречаемости эндотелиальной дисфункции в различных группах больных с подагрой, оценив эндотелиальную дисфункцию как качественный показатель. При этом наличие дисфункции эндотелия регистрировалось при

значении ЭЗВД менее 10% [14]. Частота нарушений функционального состояния эндотелия у всех исследуемых больных, страдающих подагрой, составила 65% (113 больных). У больных с хроническим течением подагры эндотелиальная дисфункция встречалась чаще – в 72,3% случаев, против 54,6% в группе больных с рецидивирующим течением заболевания (p=0,028).

Установлено, что количество нитритов, нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у больных с хроническим течением было максимальным и в среднем в 2,6 раза превышали показатели здоровых, а у больных с рецидивирующим течением – в среднем в 2 раза превышали уровень, зарегистрированный в контрольной группе. При этом отмечено, что уровни нитритов, нитратов и суммарных метаболитов оксида азота у мужчин с хроническим течением заболевания были статистически значимо выше показателей 1 группы на 23,2%, 18,4% и 22,5%, соответственно. При определении уровня эндотелина-1 у больных первичной подагрой установлено, что максимальная концентрация исследуемого показателя отмечалась у больных с хроническим течением заболевания, которая в 4,7 и 1,6 раза превышала контрольные значения и уровень эндотелина-1, зарегистрированный при рецидивирующей подагре (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа установлено, что показатель К, характеризующий тяжесть эндотелиальной дисфункции, находился в отрицательной корреляционной взаимосвязи с концентрацией эндотелина-1 (коэффициент корреляции -0,42, p<0,05) и толщиной КИМ (коэффициент корреляции -0,40, p<0,05). Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем ЭЗВД и уровнем МК сыворотки крови (коэффициент корреляции -0,34, p<0,05). Положительная корреляционная взаимосвязь (коэффициент корреляции 0,42, p<0,05) существовала также между содержанием МК сыворотки крови и величиной КИМ плечевой артерии.

Таким образом, у больных с первичной подагрой развивается повреждение эндотелия, сопровождающееся усилением нитрооксидпродуцирующей способности эндотелия, повышением концентрации эндотелина-1 сыворотки крови и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Выявленные нарушения наиболее выражены у больных с хроническим течением заболевания. Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями, характеризующими эндотелиальную дисфункцию и содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, позволяют говорить о взаимной сопряженности изученных процессов, которые вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза у данной категории больных. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза у больных первичной подагрой, которые нуждаются в тщательном контроле урикемии и мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. – 1998. – №9. – С.68-76.
2. Иванова О.В., Rogoza A.H., Балахонова Т.В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. – 1998. – №3. – С.37-41.
3. Котовщикова Е.Ф., Сьюлжина Е.Н., Буевич Е.И., Веретенникова Л.С. Маркеры дисфункции эндотелия при остром инфаркте миокарда // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2011. – №1 – С.46-47.
4. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 840 с.

5. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия при подагре // Тер. архив. – 2005. – №6. – С.62-65.
6. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
7. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 6. №4. – С.98-101.
8. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и ее коррекция при артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №2(254). – С.127-131.
9. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: СПбГМУ,

2003. – 184 с.

10. Склянова М.В., Злобина Т.И., Калягин А.Н. Клиническая характеристика и распространенность подагры по материалам Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2007. – Т. 7. №7 – С.96-98.

11. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P.1011-1053.

12. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // FASEB J. – 1989. – Vol. 3. –

P.2007-2018.

13. Kanellis J., Kang D.H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular diseases // Semin Nephrol. – 2005. – Vol. 25. – P.39-42.

14. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P.426-432.

15. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population // J Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P.1582-1587.

**Информация об авторах:** Кушнаренко Наталья Николаевна – заведующая кафедрой, к.м.н., тел. (3022) 354324, e-mail: natnikkush@rambler.ru; Говорин Анатолий Васильевич – ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Кушнаренко Кирилл Евгеньевич – ассистент кафедры.

© СЕРЕБРЕННИКОВА С.Н., СЕМИНСКИЙ И.Ж., КЛИМЕНКОВ И.В., СЕМЕНОВ Н.В. – 2012  
УДК 612.014:[616-002:576.08]

### ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ОЧАГЕ МИКРОБНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Светлана Николаевна Серебренникова<sup>1</sup>, Игорь Жанович Семинский<sup>1</sup>,  
Игорь Викторович Клименков<sup>2</sup>, Николай Владимирович Семенов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. – д.м.н., проф. И.Ж. Семинский, кафедра нормальной физиологии, зав. – д.м.н., проф. Л.И. Корытов; <sup>2</sup>Лимнологический институт СО РАН, директор – д.х.н., акад. РАН М.А. Грачев, отдел «Ультроструктуры клетки», зав. – д.б.н. Е.В. Лихошвай)

**Резюме.** В статье представлен механизм регулирующего действия полиоксидония на очаг экспериментального стафилококкового воспаления с определением концентраций интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-10, кортизола и тиреоидных гормонов. Выявлено, что стафилококковое воспаление имеет тенденцию к хронизации процесса, однако применение полиоксидония сокращает длительность клеточных фаз воспаления, активизирует функции клеток, реализующих воспалительный процесс, оптимизирует синтез цитокинов и гормонов, препятствуя хронизации и генерализации воспаления.

**Ключевые слова:** стафилококк, воспаление, интерлейкины, гормоны, полиоксидоний.

### THE ROLE OF POLYOXIDONIUM IN REGULATORY MECHANISMS OF CELLULAR REACTIONS IN THE NIDUS OF MICROBIAL INFLAMMATION

S. Serebrennikova<sup>1</sup>, I. Seminsky<sup>1</sup>, I. Klimenkov<sup>2</sup>, N. Semenov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Institute of Limnology SB RAS)

**Summary.** The regulatory mechanism of polyoxidonium effect on the nidus of experimental staphylococcal inflammation with definition of concentrations of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-10, cortisol and thyroid hormones has been presented. The staphylococcal inflammation is a chronic process, however the use of polyoxidonium decreases the time of cellular phases of inflammation, activates functions of cells, optimizes synthesis of interleukins and hormones, prevents chronization and generalization of inflammation.

**Key words:** staphylococcus, inflammation, interleukins, hormones, polyoxidonium.

В нормальных условиях острое воспаление завершается быстро, а восстановление поврежденных тканей происходит с того момента, как элиминируется патоген. Воспалительный процесс может переходить в хроническую форму, если патоген не полностью удален или если нарушена регуляция экспрессии провоспалительных медиаторов. В этих ситуациях хроническое воспаление может и дальше повреждать ткани и ухудшать их функцию [6]. При хронических воспалительных процессах преобладают деструктивные формы лейкоцитов, фагоцитарная активность которых резко понижена, фагоцитоз приобретает характер незавершенного и заканчивается гибелью лейкоцита [3], так как некоторые микроорганизмы, в том числе *S. aureus*, имеют в клеточной оболочке компоненты, обуславливающие резистентность к фагоцитозу [19]. К патогенным факторам *S. aureus* относятся микрокапсула [21], компоненты клеточной стенки [2], токсины [14] и ферменты [22,23].

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат полиоксидоний [9,18], обладающий широким спектром фармакологического действия на организм – иммуномо-

дулирующего, детоксицирующего, антиоксидантного, мембранопротективного [7,13,17]. Одним из главных биологических свойств полиоксидония является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма [10,11].

В связи с вышеизложенным целью нашей работы было изучение механизма действия полиоксидония на регуляцию микробного воспалительного процесса, имеющего тенденцию к хронизации.

#### Материалы и методы

Исследования проведены на 230 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г. Экспериментальное микробное стафилококковое воспаление у лабораторных крыс (1 серия) было получено в результате введения под кожу бедра диффузионной камеры размером 1x3 мм, объемом 2,5 мм<sup>3</sup> с диаметром пор 0,3-0,5 мкм, заполненной водной взвесью однодневной культуры *S. aureus* №9198 в дозе 100 тыс. микробных тел на 1 камеру. Животным второй серии аналогично моделировался микробный воспалительный процесс с последующим внутримышечным введением 0,06 мл иммуномодуля-

тора полиоксидония в течение 7 дней. У крыс производился забор образцов тканей с камерами, бралась кровь из хвостовой вены через 12 ч, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 60 суток от начала воспаления. В течение первых 5 суток воспалительного процесса у животных осуществлялся забор крови для определения интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-10 (ИЛ-10), кортизола, тироксина с помощью иммуноферментного метода исследования. Интерлейкины исследовались с помощью тест-наборов австрийского производства «Rat IL-1 $\beta$  ELISA BMS630» и «Rat IL-10 ELISA BMS629» (Bender MedSystems, Vienna, Austria), кортизол и тироксин изучались с использованием наборов реагентов ООО «Алькор-Био» (Санкт-Петербург, Россия) для иммуноферментного исследования. Для определения фагоцитарных числа (ФЧ) и индекса (ФИ) у крыс использовалось содержимое диффузионных камер. Группу сравнения составили 10 здоровых интактных белых крыс-самцов.

В очагах воспаления регистрировали толщину лейкоцитарного вала вокруг стенки камеры, концентрацию клеток в вале, соотношение клеточных популяций, толщину фибробластической капсулы вокруг лейкоцитарного вала, число слоев фибробластов, концентрацию фибробластов в капсуле. Степень зрелости фибробластической капсулы определяли при окраске препаратов по методу Ван-Гизон (выявление коллагеновых волокон).

Работа проводилась с учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, и была одобрена этическим комитетом ИГМУ.

Полученные данные обработаны параметрическими методами вариационной статистики для нормального распределения [12,16]. Для показателей определялись среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ), среднее квадратичное отклонение ( $s$ ). Сравнение средних значений независимых выборок осуществляли по  $t$ -критерию Стьюдента. Различия величин признавали статистически значимыми при критическом уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялись коэффициенты корреляции параметрической статистики ( $r$ ) при  $p \leq 0,05$ . Обработка результатов производилась с помощью пакета компьютерных программ BioStat, Microsoft Excel 2003, 2007 для Windows XP.

### Результаты и обсуждение

При моделировании нами микробного воспаления путем введения под кожу животным диффузионных камер, заполненных стафилококком, лейкоцитарная реакция регистрировалась с 1 по 7 сутки воспалительного процесса. Толщина лейкоцитарного вала постепенно нарастала, достигая максимальной толщины на срок 3 суток, которая составила  $349,4 \pm 40$  мкм, плотность клеток в вале была 20–25 клеток на  $1000 \text{ мкм}^2$ . В клеточном вале преобладали нейтрофилы, соотношение нейтрофил : макрофаг = 3:1. Для нейтрофилов в очаге воспаления у этой группы животных были характерны незавершенный фагоцитоз и значительный аутолиз. Лейкоцитарный вал представлял нейтрофильный детрит, в котором имелись клетки стафилококка. В периферической крови наблюдался нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. ФЧ–4–6 микробных тел на клетку, ФИ–60–70%. В отдаленной зоне была выражена сосудистая реакция: отек соединительной ткани, отложение нитей фибрина, краевое стояние лейкоцитов, диапедез и перивазальная инфильтрация. Миграция и дифференцировка клеток фибробластического ряда была замедлена. Начиная с 7 суток от начала воспаления, в лейкоцитарном вале начинали преобладать макрофаги, количество которых в 2 раза превышало количество нейтрофилов. Клеточный вал становился менее плотным –  $18,9 \pm 0,7$  на  $1000 \text{ мкм}^2$ . Толщина вала снижалась до  $208,7 \pm 28,4$  мкм. В клетках имелось большое количество фаголизосом, содержащих фрагменты стафилококка и нейтрофильного детрита. Часть макро-

фагов подвергалась деградации и аутолизу. В периферической зоне очага воспаления регистрировалось снижение сосудистой реакции, периваскулярные инфильтраты в основном были представлены моноцитами. Формирующаяся по периферии лейкоцитарного вала фибробластическая капсула имела толщину  $245 \pm 37,8$  мкм, 4–5 слоев фибробластов образовывали параллельные ряды. В капсуле преобладали малодифференцированные формы фибробластов, синтез коллагена осуществлялся слабо. Аналогичная картина наблюдалась до 20 суток от начала воспаления. Лишь к 20 суткам воспалительного процесса произошло уменьшение толщины лейкоцитарного вала до  $167,5 \pm 46,2$  мкм. Клеточный вал состоял в основном из макрофагов, скоплений стафилококка не обнаруживалось. Сосудистая реакция затухала. Фибробластическая капсула медленно уплотнялась. Между рядами фибробластов располагались нити коллагена, хотя в фибробластической капсуле присутствовало незначительное количество макрофагов. При стафилококковом воспалении до 60 суток фибробластическая капсула оставалась незрелой: толщина – 250–350 мкм, недостаточное количество коллагена, маленькая плотность фибробластов, наличие макрофагов.

Экзотоксины и суперантигены грамположительных бактерий активируют моноциты и Т-клетки к продукции ИЛ-1 и некоторых других цитокинов [8]. Согласно источникам литературы, факторы вирулентности стафилококка усиливают синтез ИЛ-1 макрофагами [2], а также интерлейкина-8 и макрофагального воспалительного пептида 2, являющихся, в первую очередь, хемокинами для нейтрофилов [20]. При моделировании микробного воспаления у животных нами было зарегистрировано интенсивное увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови с максимумом через 2 суток от начала воспалительного процесса и последующим резким снижением уровня данного цитокина, но фоновое нулевое значение на 5 сутки достигнуто не было. Со стороны противовоспалительного ИЛ-10 наблюдалось падение его концентрации в плазме крови крыс на срок 12 ч от момента введения камер со стафилококком. Далее уровень ИЛ-10 увеличивался, максимальное значение регистрировалось через 2 суток от начала воспаления. В дальнейшие сроки воспалительного процесса, вплоть до 5 суток, концентрация этого цитокина падала. С 12 часов от начала воспалительного процесса оба исследуемых нами цитокина, ИЛ-1 и ИЛ-10, имели схожую динамику: максимум концентраций в плазме крови через 2 суток с дальнейшим снижением их показателей. Можно предположить, что одновременный пик концентраций ИЛ-1 и ИЛ-10 ( $r=0,7$ ;  $p \leq 0,05$ ) связан с цитотоксическим действием факторов вирулентности стафилококка на фагоцитирующие клетки. В процессе повреждения и лизиса нейтрофилов и макрофагов под действием бактериальных токсинов, по-видимому, происходит параллельный выброс ими провоспалительного ИЛ-1 и противовоспалительного ИЛ-10.

В модели микробного стафилококкового воспаления нами было отмечено снижение концентрации кортизола в плазме крови экспериментальных животных, по отношению к исходным контрольным показателям, на протяжении всех 5 суток его определения ( $p \leq 0,05$ ). Только на срок 2 суток от начала воспалительного процесса наблюдался незначительный подъем данного глюкокортикоида практически до фонового значения. Из литературных данных известно, что ИЛ-1 $\beta$ , вырабатываемый нейтрофилами и макрофагами, стимулирует образование глюкокортикоидов в организме [1,4,15]. Через 2 суток от момента введения камер со стафилококком у экспериментальных крыс наблюдался максимальный уровень ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови, который, по-видимому, оказал небольшой стимулирующий эффект на выработку кортизола ( $r=0,3$ ;  $p \leq 0,05$ ). В дальнейшие сроки воспалительного процесса наблюдалось одновременное снижение в плазме крови концентраций кортизола, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10. Можно сделать вывод, что повреждающее дей-

ствие факторов вирулентности *S. aureus* на фагоцитирующие клетки опосредованно угнетающе влияет и на продукцию кортизола.

У экспериментальных животных со стафилококковым воспалительным процессом нами наблюдалась максимальная концентрация в плазме крови тироксина через 12 ч от начала воспаления, что совпадало на этот срок с минимальными концентрациями ИЛ-10 ( $r=-0,1$ ;  $p \leq 0,05$ ) и кортизола ( $r=-0,9$ ;  $p \leq 0,05$ ). Далее следовало резкое падение уровня тироксина в плазме крови на фоне максимальных концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, кортизола. До 5 суток наблюдения микробного воспаления у крыс регистрировалась разнонаправленная динамика со стороны этих биологически активных веществ: содержание тироксина в плазме крови повышалось, тогда как кортизол и интерлейкины убывали. Изменения концентраций свободного тетрагидротиронина имели аналогичный характер, что и у тироксина, но колебания были менее выраженными. Исходя из полученных нами результатов, можно предположить, что ключевой противовоспалительный цитокин ИЛ-10 влияет на уровень тиреоидных гормонов: чем выше ИЛ-10 в плазме крови, тем ниже уровень тироксина и свободного тетрагидротиронина. Также нами выявлена обратная взаимосвязь между концентрациями в плазме крови кортизола и тиреоидных гормонов: при снижении уровня кортизола в крови, содержание гормонов щитовидной железы повышалось, – что соответствует данным литературы (табл. 1).

Таким образом, по нашему мнению, при стафило-

фагоцитирующими клетками. Макрофаги эффективно переваривали нейтрофильный детрит и клетки стафилококка. В периферической зоне очага воспаления сосудистая реакция снижалась, среди клеточных форм преобладали моноциты и малодифференцированные фибробласты. Обращало на себя внимание усиление микровезикулярного транспорта через эндотелиоциты микрососудов, по сравнению с картиной, наблюдавшейся при микробном воспалении. К 15 суткам от момента введения камер макрофаги полностью очистили зону повреждения от стафилококка, нейтрофильного детрита, девитализированных тканей, что позволило фибробластам эффективно формировать соединительнотканную капсулу. Фибробластическая фаза воспаления началась с 3 суток, когда вокруг камер по периферии клеточного вала появилась тонкая фибробластическая капсула, состоящая из 3-4 слоев параллельно ориентированных клеток, начинающих синтезировать гликозаминогликаны и коллаген. Капсула закономерно развивалась, достигнув максимальной толщины на 10 сутки ( $318,3 \pm 46,2$  мкм) с числом слоев фибробластов 7-8. Большинство фибробластов интенсивно синтезировало компоненты соединительной ткани, признаки острого воспаления не наблюдались. Начиная с 10 суток, происходило уплотнение фибробластической капсулы, уменьшение ее толщины до  $208 \pm 24$  мкм, снижение синтеза коллагена, трансформация фибробластов в фиброциты, образование новых капилляров.

При воспроизведении у экспериментальных крыс стафилококкового воспаления на фоне введения полиоксидония нами был зарегистрирован пик концентрации провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  на срок 1 сутки от начала процесса, при этом значение его было ниже, чем в серии с микробным воспалительным процессом ( $p < 0,05$ ), в последующие сроки воспаления уровень ИЛ-1 $\beta$  снижался. Можно предположить, что более низкий уровень провоспалительного цитокина является результатом протективного эффекта полиоксидония на фагоцитирующие клетки в отношении токсинов стафилококка, которые вызывают чрезмерную активацию и цитолиз этих клеток с выбросом достаточно больших концентраций ИЛ-1 $\beta$ . Со стороны противовоспалительного ИЛ-10 нами была зарегистрирована следующая картина: через 12 ч после имплантации диффузионных камер крысам наблюдался подъем уровня ИЛ-10 в плазме крови, по сравнению с исходными показателями, в отличие от стафилококкового воспаления ( $p < 0,05$ ), где на этот срок регистрировалось снижение ИЛ-10 в крови. Через 1 сутки от начала микробного воспаления на фоне введения полиоксидония концентрация ИЛ-10 в плазме крови снижалась, что соответствовало максимальному значению провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ . Далее следовало резкое повышение уровня ИЛ-10 (пик концентрации – на 2 сутки) с последующим медленным уменьшением его значения, но, вплоть до 5 суток воспалительного процесса, ИЛ-10 сохранял высокие цифры концентрации. Исходя из данных литературы о том, что подъем уровня ИЛ-10 в первые сутки патологического процесса может свидетельствовать о благоприятном течении и исходе, а невозможность определения или низкое его содержание в динамике процесса является показателем недостаточности защитных систем организма [5], можно предположить, что полиоксидоний активирует продукцию и оптимизирует сроки выработки, а также динамику накопления противовоспалительного ИЛ-10.

Таблица 1

Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, кортизола, тироксина в плазме крови крыс при стафилококковом воспалении (n=60)

Срок воспаления	Концентрация в плазме крови				
	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Свободный тироксин, пкмоль/л
фон	0	22,9 $\pm$ 4,3	37,2 $\pm$ 3,2	73,7 $\pm$ 16,7	12,4 $\pm$ 2,6
12 часов	5,6 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 1,01	29,4 $\pm$ 3,8	90,9 $\pm$ 16,5	15 $\pm$ 1,2
1 сутки	11,9 $\pm$ 1,9	23 $\pm$ 6,9	35,1 $\pm$ 4,8	78,3 $\pm$ 12,9	15,9 $\pm$ 1,5
2 сутки	28,9 $\pm$ 1,7	50,6 $\pm$ 5,9	36,6 $\pm$ 10	51,4 $\pm$ 11,3	11,5 $\pm$ 1,7
3 сутки	7,8 $\pm$ 1,6	27,8 $\pm$ 7,4	19,9 $\pm$ 5,9	70,7 $\pm$ 12,6	12,8 $\pm$ 2,1
5 сутки	1,1 $\pm$ 0,3	23,7 $\pm$ 6,3	26,6 $\pm$ 2,9	81,9 $\pm$ 7	13,9 $\pm$ 1,4

кокковом воспалении происходит нарушение эффективности и преемственности между про- и противовоспалительными регуляторными механизмами, что способствует формированию неполноценного затяжного воспалительного ответа.

Нами установлено, что у животных с микробным воспалением, вызванным имплантацией камер со стафилококком на фоне введения полиоксидония, лейкоцитарная фаза воспаления протекала в течение 5 суток, в отличие от стафилококкового процесса.

Максимальная толщина лейкоцитарного вала регистрировалась раньше, чем при стафилококковом воспалении, на срок 1 сутки и составляла  $339,6 \pm 69,6$  мкм. На этот же срок наблюдалась максимальная плотность клеток в вале –  $26,6 \pm 1,7$  на  $1000$  мкм<sup>2</sup>. Среди клеточных форм преобладали нейтрофилы, которые интенсивно фагоцитировали фрагменты разрушенных тканей, клетки стафилококка. Их фагоцитарная активность была выше, чем в серии с микробным воспалением (ФЧ–8–10 микробных тел на клетку; ФИ–70–75% ( $p \leq 0,05$ )). В периферической зоне очага воспаления наблюдалась значительная сосудистая реакция подкожной соединительной ткани: вазодилатация, полнокровие сосудов, диапедез и периваскулярная инфильтрация лейкоцитов, среди которых вначале преобладали нейтрофилы, а затем – моноциты. В этой же зоне регистрировалось незначительное количество малодифференцированных фибробластов. Затем до 5 суток от начала воспаления в лейкоцитарном вале происходил незавершенный фагоцитоз нейтрофилов, их массовая гибель и, начиная с 5 суток, в очаге воспаления преобладали макрофаги, которые сменяли нейтрофилы и являлись основными

фагоцитирующими клетками. Макрофаги эффективно переваривали нейтрофильный детрит и клетки стафилококка. В периферической зоне очага воспаления сосудистая реакция снижалась, среди клеточных форм преобладали моноциты и малодифференцированные фибробласты. Обращало на себя внимание усиление микровезикулярного транспорта через эндотелиоциты микрососудов, по сравнению с картиной, наблюдавшейся при микробном воспалении. К 15 суткам от момента введения камер макрофаги полностью очистили зону повреждения от стафилококка, нейтрофильного детрита, девитализированных тканей, что позволило фибробластам эффективно формировать соединительнотканную капсулу. Фибробластическая фаза воспаления началась с 3 суток, когда вокруг камер по периферии клеточного вала появилась тонкая фибробластическая капсула, состоящая из 3-4 слоев параллельно ориентированных клеток, начинающих синтезировать гликозаминогликаны и коллаген. Капсула закономерно развивалась, достигнув максимальной толщины на 10 сутки ( $318,3 \pm 46,2$  мкм) с числом слоев фибробластов 7-8. Большинство фибробластов интенсивно синтезировало компоненты соединительной ткани, признаки острого воспаления не наблюдались. Начиная с 10 суток, происходило уплотнение фибробластической капсулы, уменьшение ее толщины до  $208 \pm 24$  мкм, снижение синтеза коллагена, трансформация фибробластов в фиброциты, образование новых капилляров.

В модели микробного воспаления на фоне введения полиоксидония нами регистрировалась максимальная концентрация в плазме крови кортизола через 1 сутки от начала процесса, что соответствовало пику провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,6$ ;  $p < 0,05$ ) и падению уровня противовоспалительного ИЛ-10 ( $r=-0,8$ ;  $p < 0,05$ ) на этот срок. Далее имела некоторая взаимосвязь между со-

держанием кортизола и ИЛ-10: при повышении уровня цитокина концентрация гормона снижалась и, наоборот, что подтверждается проведенным нами корреляционный анализом между этими показателями. Можно предположить, что синтез этих противовоспалительных

усилению продукции кортизола, которая была угнетена в модели микробного воспаления без применения полиоксидония. Уровни тироксина, свободного тироксина в плазме крови животных этой серии практически не отличались от фоновых показателей (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, кортизола, тироксина в плазме крови крыс при стафилококковом воспалении с коррекцией полиоксидонием (n=60)

Срок воспаления	Концентрация в плазме крови				
	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	Свободный тироксин, пкмоль/л
фон	0	22,9 $\pm$ 4,3	37,2 $\pm$ 3,2	73,7 $\pm$ 16,7	12,4 $\pm$ 2,6
12 часов	9,4 $\pm$ 3	41,1 $\pm$ 8,4	55,9 $\pm$ 12,9	68,8 $\pm$ 18,8	12,8 $\pm$ 3,3
1 сутки	21,2 $\pm$ 2,8	31,3 $\pm$ 6,7	64,6 $\pm$ 13,6	68,6 $\pm$ 17,3	12,7 $\pm$ 3,1
2 сутки	16,3 $\pm$ 1,6	84,4 $\pm$ 24,8	42 $\pm$ 11,5	75,2 $\pm$ 15	11,1 $\pm$ 1,5
3 сутки	11 $\pm$ 1,5	64,8 $\pm$ 17,8	46,8 $\pm$ 9,8	71 $\pm$ 8,8	12 $\pm$ 1,1
5 сутки	5,7 $\pm$ 0,9	56,1 $\pm$ 12,2	36,3 $\pm$ 10,8	39,9 $\pm$ 9,6	14,5 $\pm$ 4

биологически активных веществ находится в противоположной зависимости. При использовании полиоксидония концентрация кортизола в плазме крови экспериментальных крыс повышалась достаточно значительно по сравнению с фоновыми показателями и уровнями, полученными в стафилококковой серии воспаления ( $p \leq 0,05$ ). По-видимому, стимулирующее действие иммуномодулятора на фагоциты опосредованно привело к

Следовательно, можно предположить, что при микробном воспалении токсины стафилококка привели к хронизации процесса, разрушив системы функциональных связей с формированием патологической функциональной системы хронического воспаления. Корректирующее действие полиоксидония на функции клеток и регуляторные системы в очаге воспаления восстановило часть функциональных связей, приблизив их к «норме», что предупредило механизмы хронизации воспаления и оптимизировало его течение и исход. Несмотря на то, что токсины стафилококка, действуя на гормоны, интерлейкины и клетки очага воспаления, приводили к затягиванию всех фаз воспаления, по сравнению с асептическим воспалением, полиоксидоний увеличил фагоцитарную активность лейкоцитов, скорость их миграции в очаг воспаления, синтез коллагена фибробластами, взаимодействие клеток в очаге воспаления, снизил выработку ИЛ-1 $\beta$ , активировал синтез ИЛ-10, кортизола и, следовательно, уменьшил время течения фаз процесса и воспаления в целом, препятствуя хронизации и генерализации воспаления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 131. № 1. – С.22-33.
2. Белобородов В.Б., Митрохин С.Д. Стафилококковые инфекции // *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 5. №1. – С.21-34.
3. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Симбирцев А.С. и др. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  человека при применении у больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. №2. – С.54-62.
4. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Усп. совр. биол. – 2000. – Т. 120. № 2. – С.174-189.
5. Жданов Г.Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-10 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006. – №1. – С.26-27.
6. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Воспаление и иммунитет в общепедиатрической практике. Общая концепция // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №3. – С.42-44.
7. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В. и др. Возможности использования полиоксидония в лечении больных миомой матки // Иммунология. – 2005. – №4. – С.225-228.
8. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. №1. – С.38-45.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клин. иммунол. – 1999. – №3. – С.7-12.
10. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. – 2000. – №5. – С.24-28.
11. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. №3. – С.41-47.
12. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные ме-

тоды. – М.: Изд-во РАМН, 2000. – 52 с.

13. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Эффективность применения полиоксидония в комплексном лечении герпетических поражений ротовой полости // Иммунология. – 2005. – №4. – С.211-214.
14. Сабирова Е.В., Гординская Н.А., Абрамова Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных в ожоговом центре в 2002 – 2008 гг. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2010. – Т. 12. №1. – С.77-81.
15. Сибиряк С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. №2. – С.12-21.
16. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М. и др. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учебное пособие. – Иркутск: ИГИУВ, 2006. – 71 с.
17. Тузанкина И.А., Филимонкова Н.Н., Бердникова Э.Р. Применение полиоксидония в терапии вульгарного псориаза // Иммунология. – 2005. – №4. – С.239-243.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. – 2000. – №5. – С.4-7.
19. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. – 1998. – №2. – С.9-13.
20. Bartlett A.H., Foster T.J., Hayashida A., et al. CEB1-Toxin facilitates the generation of CXC-chemokine gradients and stimulates neutrophil homing in *Staphylococcus aureus* pneumonia // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 198. №10. – P.1529-1535.
21. Cunnion K.M., Lee J.C., Frank M.M. Capsule production and growth phase influence binding of complement to *Staphylococcus aureus* // Infect Immune. – 2001. – Vol. 69. – P.6796-6803.
22. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus* // Clinical Microbiology Reviews. – 2000. – Vol. 13. №1. – P.16-34.
23. Torres V.J., Attia A.S., Mason W.J., et al. *Staphylococcus aureus* fur regulates the expression of virulence factors that contribute to the pathogenesis of pneumonia // Infection and Immunity. – 2010. – Vol. 78. №4. – P.1618-1628.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, тел. (3952) 240765, e-mail: swetlannik@rambler.ru, Серебренникова Светлана Николаевна – ассистент; Семенов Игорь Владимирович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: igorsemin59@mail.ru; Клименков Игорь Викторович – старший научный сотрудник, к.б.н., доцент, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Багорская, 3, ЛИИ СО РАН, тел. (3952) 423280, e-mail: iklimen@mail.ru; Семенов Николай Владимирович – старший преподаватель, к.м.н., доцент.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТИПА АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИФИКАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

Марина Владимировна Макарова<sup>1</sup>, Татьяна Витальевна Потупчик<sup>1</sup>, Ефим Исаакович Прахин<sup>1</sup>,  
Лидия Семеновна Эверт<sup>2</sup>, Светлана Сергеевна Бакшеева<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; <sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.Т. Манчук)

**Резюме.** С целью прогнозирования типа адаптации детей к высоким учебным нагрузкам было обследовано 302 школьника МОУ «Гимназия №3» г. Красноярск. Использовались следующие методы: анкетирование родителей, клинический осмотр учащихся, антропометрия, определение функционального состояния сердечно-сосудистой системы (измерение артериального давления, функциональные пробы: ортостатическая, нагрузочная, подсчет двойного произведения), определение уровня резистентности организма (частоты острых простудных заболеваний за год) и овладения способами действия (успеваемости). В результате были получены 3 группы детей с разным типом адаптации к учебным нагрузкам, что позволило выявить группу «риска» в отношении снижения уровня здоровья до появления органических изменений с разработкой методов дифференцированной коррекции. У 10% детей наблюдался неблагоприятный прогноз течения адаптации.

**Ключевые слова:** дети, прогноз адаптации, учебные нагрузки.

## PREDICTION OF THE TYPE OF ADAPTATION OF CHILDREN UNDER INTENSIFICATION OF EDUCATIONAL PROCESS

M.V. Makarova<sup>1</sup>, T.V. Potupchik<sup>1</sup>, E.I. Prakhin<sup>1</sup>, L.S. Evert<sup>2</sup>, S.S. Baksheeva<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky;  
<sup>2</sup>Institute of Medical Problems of the North SD, RAMS, Krasnoyarsk)

**Summary.** In order to predict the type of adaptation of children to high academic stress 302 schoolchildren MOU «Gymnasia № 3 Krasnoyarsk have been examined. We used the following methods: survey of parents, clinical examination of students, anthropometry, functional state of the cardiovascular system (blood pressure measurement, functional tests: postural, weight, counting the double product), determining the level of resistance of the organism (the frequency of acute colds per year) and mastering the ways of action (performance). As a result we obtained three groups of children with different types of adaptation to training loads, which revealed a group of “risk” in reducing the level of health before the appearance of organic changes with the development of methods for differential correction. In 10% of children the an unfavorable prognosis for adaptation has been shown.

**Key words:** children, adaptation prognosis, training loads.

Адаптация или приспособление к учебным нагрузкам происходит благодаря мобилизации функциональных резервов и требует определенного напряжения регуляторных систем организма ребенка [1]. Изменения происходят, прежде всего, в системах дыхания и кровообращения, которые ответственны за обеспечение органов и тканей кислородом и питательными веществами. В условиях интенсификации учебного процесса возникают функциональные и органические изменения, характеризующиеся снижением адаптационных возможностей детского организма. Они проявляются в виде многочисленных признаков дискомфорта и напряжения, свидетельствующих о неблагоприятности в состоянии здоровья ребенка [3,4].

Особого внимания к себе требуют школьники младшего возраста, так как незаконченность морфологического и функционального развития, лабильность физиологических процессов способствуют тому, что в этот период ребенок чрезвычайно остро реагирует на возмущающие факторы среды [7].

Значительные изменения в области образования (открытие школ нового типа, переход на 5-дневную неделю и др.) отрицательно сказались на здоровье школьников. Как показали многочисленные наблюдения, из года в год ухудшается их физическое и психическое развитие, снижается уровень здоровья, растет общая заболеваемость и школьная патология [8,9,10]. Особого внимания требует здоровье детей, обучающихся в инновационных учебных учреждениях, а также по развивающим и углубленным образовательным программам. Результаты научных исследований показывают, что обучение по углубленным программам достигается ценой интенсификации умственной деятельности учащихся, обусловленной повышенным объемом образовательной нагрузки. Для всех школ с углубленным содержанием обучения (гимназий, лицеев и др.) характерно на-

личие у учащихся психоэмоционального напряжения, сокращения продолжительности сна, двигательной активности и времени пребывания на свежем воздухе, не соответствующих возрастным потребностям детей. Это приводит к снижению адаптационных резервов растущего организма [2].

В связи с этим первостепенную важность приобретает прогнозирование течения адаптации, позволяющее выявить детей группы риска в отношении снижения уровня здоровья до появления органических изменений с разработкой методов дифференцированной коррекции [5,6].

Цель работы: определение прогноза течения адаптации детей в условиях интенсивных учебных нагрузок.

### Материалы и методы

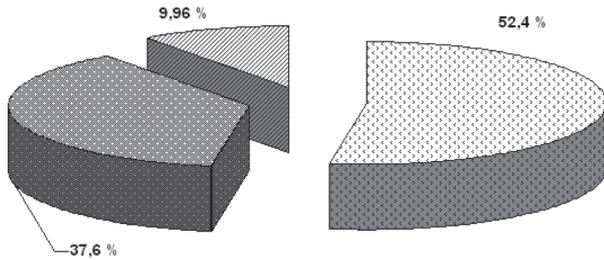
Обследовано 302 школьника первого года обучения одной из гимназии г. Красноярск, условия обучения в которой характеризуются высоким уровнем информационных нагрузок. Прогнозирование течения адаптации осуществлялось путем анализа данных биологического и социального анамнеза (с помощью скрининг-анкеты) и результатов оценки состояния здоровья детей. Относительно прогноза течения адаптации все обследованные дети перед поступлением в школу были разделены на 3 группы: 1 – с благоприятным прогнозом адаптации, 2 – со среднеблагоприятным и 3 – с неблагоприятным прогнозом адаптации. Обследование детей в гимназии проводилось дважды: в начале и в конце первого года обучения с использованием анкетирования родителей, клинического осмотра, определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы: измерения артериального давления, проведения функциональных проб (ортостатической, нагрузочной) и подсчета двойного произведения (ЧСС\*САД/100),

определения уровня резистентности организма (частоты острых простудных заболеваний за год) и овладения способами действия (успеваемости).

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с применением ППП «Statistica 5.5 for Windows».

### Результаты и обсуждение

Результаты прогнозирования течения адаптации показали, что благоприятный прогноз адаптации отмечался у 52,4% детей, среднеблагоприятный прогноз – у 37,64% детей и у 9,96 % детей наблюдался неблагоприятный прогноз течения адаптации (рис. 1). Данные различия статистически значимы ( $p_{1-2} < 0,01$ ;  $p_{1-3} < 0,01$ ;  $p_{2-3} < 0,01$ ).



□ благоприятный ■ среднеблагоприятный ▨ неблагоприятный  
Примечание: статистическая значимость различий между группами:  $p_{1-2} = 0,006$ ;  $p_{1-3} < 0,0001$ ;  $p_{2-3} < 0,0001$ .

Рис. 1. Распределение учащихся в зависимости от прогноза течения адаптации (в %).

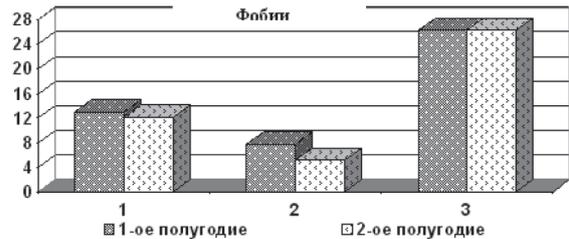
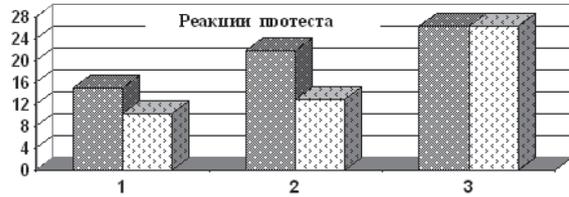
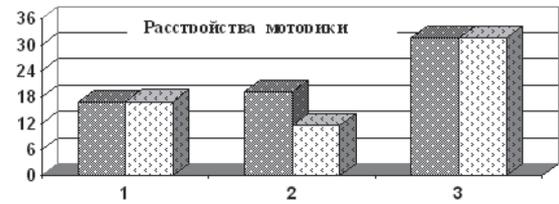
Далее проведенный анализ данных в различных группах согласно полученному прогнозу показал, что отмечалось увеличение частоты жалоб со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, но наибольший рост наблюдался в группе учащихся с неблагоприятным прогнозом течения адаптации, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

По данным анкетирования родителей были выявлены различные проявления невротических реакций: расстройства моторики, реакции активного протеста, фобические проявления, возникновение или возобновление вредных привычек, астенический синдром, которые чаще встречались у детей с неблагоприятным прогнозом течения адаптации и реже у детей с благоприятным и среднеблагоприятным прогнозом течения адаптации.

Во втором полугодии у детей с неблагоприятным прогнозом течения адаптации проявления невротических реакций чаще оставались без изменений, тогда как в группе детей с благоприятным и среднеблагоприятным прогнозом течения адаптации наблюдалась положительная динамика (рис. 2).

Анализируя динамику эмоционального статуса относительно прогноза течения адаптации, во всех четвертях учебного года у детей со всеми типами прогноза адаптации преобладал благоприятный эмоциональный статус.

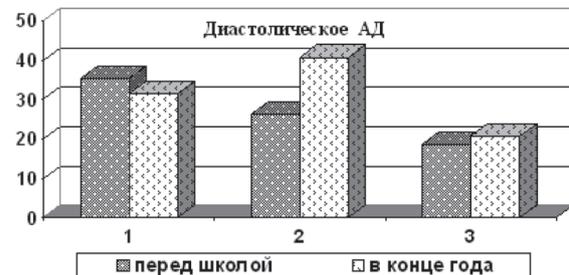
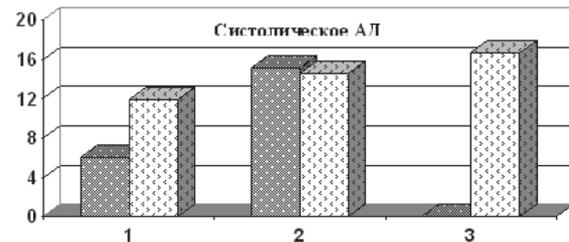
Анализируя показатели систолического артериального давления (САД) в группах с различным прогнозом адаптации, было выявлено, что в конце 1 года обучения имело место увеличение числа учащихся с повышенными показателями САД в группе с благоприятным и, особенно, с неблагоприятным прогнозом течения адаптации. Анализируя показатели диастолического артериального давления (ДАД) в группах с различным прогнозом адаптации, в конце 1 года обучения отмечалось увеличение числа учащихся с повышенными показателями ДАД в группе со среднеблагоприятным и, незначительно, с неблагоприятным прогнозом течения адаптации (рис. 3).



Примечание: 1 – благоприятный прогноз адаптации; 2 – среднеблагоприятный; 3 – неблагоприятный.

Рис. 2. Распространенность невротических реакций у детей с различным прогнозом адаптации на разных этапах исследования.

Основная масса детей перенесли острые простудные заболевания не более 1 раза за год – 76,95%, 2-3 раза за год болели 20,45% учащихся и 2,6% учащихся болели 4 и более раз. Анализируя полученные данные, в зависимости от прогноза течения адаптации было отмечено, что острые простудные заболевания не встречались вообще или встречались не более 1 раз в год чаще в группе детей с благоприятным прогнозом адаптации, а острые простудные заболевания 2-3 раза в год чаще встречались в группе с неблагоприятным прогнозом адаптации.



Примечание: 1 – благоприятный прогноз адаптации; 2 – среднеблагоприятный; 3 – неблагоприятный.

Рис. 3. Частота встречаемости повышенного систолического и диастолического АД у детей с различным прогнозом адаптации.

Анализ уровня овладения способами действия (успеваемости) в зависимости от прогноза течения адаптации показал, что в группе учащихся с благоприятным прогнозом течения адаптации уровень овладения спо-



Рис. 4. Состояние показателей функциональных проб в конце учебного года.

собеи действия незначительно изменялся как в сторону увеличения, так и в сторону снижения. В группе учащихся со среднеблагоприятным прогнозом течения адаптации уровень овладения способами действия выше среднего и средний увеличивался, а уровень ниже

среднего снижался. В группе учащихся с неблагоприятным прогнозом течения адаптации уровень овладения способами действия оставался без изменений (рис. 4).

Таким образом, благоприятное течение адаптационного процесса обусловлено нормальным функционированием сердечно-сосудистой и нервной системы школьников, нормализацией психоэмоционального состояния и уровня резистентности, что способствует повышению успеваемости детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
2. Быков Е.В., Исаев А.П. Адаптация к школьным нагрузкам учащихся образовательных учреждений нового типа // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. №5. – С.76-81.
3. Готовность ребенка к школе. Медико-психологические критерии: Учеб. пособие / Под ред. А.В. Гордиец. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 128 с.
4. Звездина И.В., Жигарева Н.С., Агапова Л.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы детей в динамике обучения в начальной школе // Рос. педиатр. журн. – 2009. – №2. – С.19-23.
5. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Приоритетные критерии оценки состояния здоровья и профилактики заболеваний детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2005. – №6. – С.42-45.
6. Мероприятия по облегчению адаптации к условиям дошкольного учреждения и школы: Метод. рекомендации МЗ РФ. – М., 2004. – 26 с.
7. Звездина И.В., Сухарева Л.М., Жигарева Н.С. Особенности формирования здоровья младших школьников в динамике обучения // Рос. педиатр. журн. – 2009. – №2. – С.8-11.
8. Бирюкова Н.А. Здоровьесберегающие технологии в общеобразовательных учреждениях // Гигиена и санитария. – 2006. – №6. – С.76-77.
9. Румянцев А.Г., Панков Д.Д., Чельницкая С.М. Новые подходы к мониторингу здоровья школьников // Российский педиатрический журнал. – 2004. – №3. – С.4-6.
10. Клецица Ю.В. Состояние здоровья современных школьников и перспективы его укрепления // Российский педиатрический журнал. – 2009. – №3. – С.48-51.

**Информация об авторах:** Макарова Марина Владимировна – заместитель руководителя, 660022, г. Красноярск, д.1, тел.(391) 295-81-73, 220-13-93, e-mail: klinika\_mkt@mail.ru; Потупчик Татьяна Витальевна – научный сотрудник; Бакшеева Светлана Сергеевна – к.б.н., доцент; Прахин Ефим Исаакович – д.м.н., профессор; Эверт Лидия Семеновна – д.м.н., ведущий научный сотрудник

© ЗАЙЦЕВ Д.Н., ГОВОРИН А.В., ЧИСТЯКОВА М.В., ЧЕРЕДНИК А.В. – 2012  
УДК 616.1

### НАРУШЕНИЯ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Дмитрий Николаевич Зайцев<sup>1</sup>, Анатолий Васильевич Говорин<sup>1</sup>,  
Марина Владимировна Чистякова<sup>1</sup>, Алексей Владимирович Чередник<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин;  
<sup>2</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Чита, гл. врач – к.м.н. С.А. Алексеев)

**Резюме.** С целью изучения взаимосвязи изменений кардиогемодинамических показателей левого желудочка с нарушением суточного профиля АД у 82 больных хроническим простатитом было выполнено эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование АД с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Установлено, что нарушения суточного профиля АД представлены преимущественно недостаточным ночным снижением систолического и/или диастолического АД и лабильной ночной систолической артериальной гипертензией. У данных больных чаще выявлялась диастолическая дисфункция левого желудочка с увеличением массы миокарда и толщины задней стенки левого желудочка.

**Ключевые слова:** хронический простатит, кардиогемодинамика, суточный профиль артериального давления.

### DISTURBANCE OF DYNAMICS OF BLOOD CIRCULATION AND DAILY PROFILE OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

D.N. Zaitsev<sup>1</sup>, A.V. Govorin<sup>1</sup>, M.V. Chistyakova<sup>1</sup>, A.V. Cherednik<sup>2</sup>  
 (<sup>1</sup>Chita State Medical Academy; <sup>2</sup>Chita Rail Way Clinical Hospital)

**Summary.** Objective. Study of correlation of changes in dynamics of blood circulation of the left ventricle with abnormality of daily profile of BP in patients with chronic prostatitis. Methods. Echocardiography research and daily monitoring BP with determination of complex of generally accepted morphological and functional parameters. Results. Disturbance of daily profile of BP are presented by mainly insufficient night decrease of systole and/or diastole BP and by a labile night systolic hypertension. In these patients more frequent diastolic disfunction of left ventricle came to light with the increase in mass of myocardium and thickness of the back wall of left ventricle.

**Key words:** chronic prostatitis, dynamics of blood circulation, daily profile of blood pressure.

Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием у мужчин моложе 50 лет и третьим по частоте – у мужчин старше 50 лет (после доброкачественной гиперплазии и рака простаты), составляя 8% амбулаторных визитов к урологу [8,10,15]. С возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30-73% [14]. По мнению отечественных и зарубежных урологов, психотерапевтов хронический простатит является одним из наиболее сильных психотравмирующих патологических изменений у мужчин [11,13]. Это определяется преобладанием в клинической картине таких синдромов, как болевой, дизурический и нарушение половой функции [4]. Одним из ключевых звеньев в патогенетической схеме психопатологических расстройств является стресс, сопровождающийся вегетативным дисбалансом с преимущественной активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Психопатологические нарушения выявляются примерно у 75% больных, страдающих хроническим простатитом, при этом наиболее частыми расстройствами у них являются ипохондрия, депрессия, тревога [13]. Реализация психосоматических взаимоотношений осуществляется следующим образом: психические нарушения – изменения в вегетативной и эндокринной системах – соматические расстройства [1,2]. Одним из маркеров вегетативной дисфункции, характеризующейся повышением концентрации вазоактивных веществ сыворотки крови, является нарушение регуляции сосудистого тонуса [12]. Это проявляется патологическими типами суточного профиля артериального давления, которые выявляются еще до развития артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней. Такие больные имеют повышенный риск развития сосудистых событий и требуют своевременной коррекции данных нарушений. Однако исследований, посвященных изучению суточного профиля артериального давления при хроническом простатите в современной литературе практически нет.

Одним из ранних причин дисфункции сердечной мышцы при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе и некоронарогенных, является структурное ремоделирование миокарда [3,6,7,9]. Так, в единичных сообщениях отмечено нарушение процессов расслабления миокарда у больных ХП [5], однако вопрос о механизмах их развития при данном заболевании до сих пор остается открытым.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи изменений кардиогемодинамических показателей левого желудочка с нарушением суточного профиля артериального давления у больных хроническим простатитом.

### Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты обследования 82 больных хроническим простатитом (ХП), средний возраст которых составил 34,2±8,1 года. Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины, сопоставимых по возрасту с основной группой больных. В исследование не включались больные старше 45 лет, имевшие различные заболевания сердца, артериальную гипертензию в анамнезе и воспалительные заболевания любой другой локализации. Эхокардиографическое ис-

следование проводилось по стандартной методике на аппарате «Logic 400» с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров. Для оценки диастолической функции левого желудочка проводилось исследование трансмитрального потока из апикального доступа в 4-камерном сечении. Определялись следующие величины: максимальная скорость потока быстрого наполнения (Е), м/с; максимальная скорость потока артериального наполнения (А), м/с; отношение Е/А, усл. ед. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата АВРМ-04 «Meditech» (Венгрия). При проведении СМАД рассчитывались следующие показатели: средняя ЧСС за весь период наблюдения, отдельно средненочная и средненочная; усредненные показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и среднего АД (СрАД) за 24 ч; варибельность САД, ДАД и СрАД за весь период наблюдения, оцениваемая по стандартному отклонению от средней величины; индекс времени (гипертоническая нагрузка, *pressure load*) – процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень в общем количестве регистраций, отдельно для САД и ДАД за 24 ч. Оценка данных, полученных при СМАД, проводилась согласно рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии [16].

Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, строго соблюдались требования Хельсинской декларации.

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ «Statistica 6.0». Выборка была проверена на нормальность. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении суточного мониторирования АД у больных ХП средние величины САД и ДАД не выходили за границы нормальных значений, рекомендованных Европейским обществом по артериальной гипертензии. При анализе суточного профиля АД в дневные и ночные часы лишь в 19,5% случаев регистрировался нормальный суточный профиль АД, а у 66 (80,5%) больных с хроническим простатитом его значения были патологическими. Так, у 40 (48,8%) больных ХП не происходило достаточного ночного снижения систолического и/или диастолического АД (нон-дипперы). У 10 (12,2%) больных ночные величины систолического/диастолического АД превышали аналогичные показатели в дневное время (найт-пикеры). У 16 (19,5%) больных происходило чрезмерное ночное снижение систолического/диастолического АД (гипердипперы). При этом необходимо отметить, что возраст больных, а соответственно и связанное с

Таблица 1  
 Распределение больных ХП по типу суточного профиля АД

Тип суточного профиля АД	Число больных, чел. (%)	Возраст больных, лет
Дипперы	16 (19,5%)	40 ± 2,8
Нон-дипперы	40 (48,8%)	34,2 ± 7,1
Гипердипперы	16 (19,5%)	33,4 ± 10
Найтпикеры	10 (12,2%)	32,6 ± 5,4

ним возможное увеличение жесткости артериальной стенки, не имели значения в нарушении суточного профиля АД. Так, большая часть лиц в возрасте 40 лет были дипперами, а все нарушения суточного профиля регистрировались у больных более молодого возраста, однако имеющих больший стаж ХП (табл. 1).

При изучении variability систолического и диастолического АД в 29,2% случаев выявлено повышение variability САД и в 14,6% – ДАД в дневные часы, у 19,5% отмечено повышение variability САД и ДАД ночью. При изучении индекса времени (нагрузки давлением) в 4,8% случаев в дневные часы была выявлена лабильная систолическая и диастолическая артериальная гипертензия. В ночные часы нагрузка давлением у больных ХП была выше, чем в период бодрствования. Так, лабильная систолическая ночная гипертензия встречалась у 24,4% пациентов, а лабильная диастолическая АГ – в 12,2% случаев. У лиц контрольной группы нарушения суточного профиля АД не регистрировались.

Таким образом, при проведении суточного мониторинга АД, были выявлены следующие закономерности: на фоне нормальных средних значений САД и ДАД регистрируются нарушения суточного профиля АД, большей частью представленные недостаточным ночным снижением как систолического, так и диастолического АД, а также ночной лабильной систолической артериальной гипертензией. Необходимо отметить, что клинической симптоматики, связанной с нарушениями суточного профиля АД, у больных ХП не было. Это касается и случаев лабильной артериальной гипертензии, рассчитанной по индексу нагрузки давлением. Длительное существование нарушенного суточного профиля, возможно, в дальнейшем способствует развитию артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней. При проведении ЭхоКГ были изучены параметры трансмитрального потока. Из четырех известных типов потока (нормальный, гипертрофический, псевдонормальный, декомпенсированный) у больных ХП встречались 2 типа: нормальный тип (78%) и гипертрофический тип (22%) у больных, при этом последний тип спектра в подавляющем большинстве случаев регистрировался у лиц с недостаточным снижением САД и ДАД. Так, было выявлено снижение пика Е на 15% и соотношения доплеровских скоростей трансмитрального кровотока Е/А на 14% у больных с нарушениями суточного профиля АД (нон-дипперы и больные с лабильной ночной систолической артериальной гипертензией) по сравнению с больными с сохраненным суточным профилем АД. Уровень снижения данных параметров по сравнению с показателями лиц контрольной группы составил 30% и 36%, соответственно. Параметры трансмитрального потока больных с другими типами профиля АД (гипердипперы, найтпикеры) представлены в таблице 2.

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных с хроническим простатитом в зависимости от суточного профиля АД

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Дипперы (n=16)	Гипер-дипперы (n=16)	Найт-пикеры (n=10)	Нон-дипперы (n=40)
Е, см/сек	0,89±0,1	0,73±0,3	0,71±0,1	0,67±0,2	0,62±0,1*
А, см/сек	0,46±0,1	0,51±0,1	0,57±0,2	0,44±0,1	0,53±0,1*
Е/А	1,91±0,2	1,41±0,1	1,34±0,3#	1,57±0,7	1,22±0,1**
ФМН, мс	171,1±5,1	151,8±34,1	189,4±30,6	201,6±36,1	156,4±34,7
ВИВР, мс	57,1±9,4	98,1±13,4	97,2±13,8	84,6±4,0	88,1±12,8

Примечание: \* - по сравнению с дипперами (p<0,05), # - по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

В дальнейшем у больных, распределенных на две группы в зависимости от наличия нарушений диастолической функции левого желудочка (1-я группа), либо ее отсутствия (2-я группа), были изучены большинство кардиогемодинамических показателей. Так, основные

отличия касались ЧСС, которая в 1 группе была выше на 13% по сравнению с показателями лиц 2-й группы; толщина задней стенки (ТЗС), индекс конечного систолического объема (иКСО) и сердечный индекс (СИ) у больных 1-й группы значительно превышали аналогичные параметры лиц 2-й и контрольной группы (p<0,05). Такие показатели, как конечный систолический объем (КСО), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ИММЛЖ у лиц 1 группы различались лишь с параметрами лиц контроля (p<0,05) (табл. 3).

Таблица 3

Изменения кардиогемодинамических показателей у больных хроническим простатитом в зависимости от диастолической функции левого желудочка (M±SD)

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные без диастолической дисфункции (2 группа) (n=64)	Больные с диастолической дисфункцией (1 группа) (n=18)
ЧСС, уд/мин	68,5±8,5	64,7±9,1	73,5±10,8#
Аорта, мм	30,3±3,2	34±3,8	36,7±2,7
ЛП, мм	31,3±2,6	36,2±3,4	36,6±2,5*
ПЖ, мм	17,7±1,6	26,5±3,5	25,8±1,4
КСР, см	3,4±0,3	3,0±0,2	3,1±0,3
КДР, см	4,9±0,4	4,9±0,3	4,8±0,4
КДР/5	2,7±0,1	2,5±0,1	2,6±0,2
InТЗС	1,9±0,1	2,2±0,1*	2,3±0,1*#
InМЖП	2,0±0,1	2,2±0,1	2,3±0,1*
InКСО	3,4±0,3	3,4±0,1	3,6±0,2#
InКДО	4,4±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1
InиКДО	3,8±0,1	4,0±0,1	4,0±0,1
InиКСО	2,6±0,1	2,7±0,1	2,9±0,2*#
InУО	3,9±0,2	4,4±0,2	4,3±0,2
InУИ	3,3±0,1	3,7±0,1	3,6±0,2
InМО	1,2±0,1	1,6±0,2*	1,7±0,2*
InСИ	0,6±0,1	0,8±0,2	1,0±0,2*#
ФВ, %	63,5±6,5	68,4±5,1	65,8±3,2
ММЛЖ, г	119,4±20,4	161,3±25,2*	182,1±34,1*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	64,4±6,2	85,3±11,8	96,1±19,7*
ВИВР, мс	57,1±9,4	95±17,5*	99,3±12,4*
ФМН, мс	171,1±5,1	152,6±29,1	167,5±36,1

Примечание: \* - по сравнению с контрольной группой (p<0,05), # - по сравнению с группой больных без диастолической дисфункции левого желудочка (p<0,05).

Так, средние значения ММЛЖ и ИММЛЖ были в 1,5 раза больше у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с аналогичными показателями лиц контрольной группы. При отсутствии значимых отклонений размеров левого предсердия (ЛП) от нормативных значений было выявлено значимое увеличение его переднезаднего размера на 17% у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ по сравнению с параметрами лиц контроля (p<0,05).

Таким образом, даже при отсутствии артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка, у больных с нарушениями суточного профиля АД, преимущественно нон-дипперов и найт-пикеров, происходит увеличение левого предсердия, ММЛЖ, ИММЛЖ и ТЗС, которые сопровождаются ухудшением диастолической функции левого желудочка. Одним из механизмов нарушений суточного профиля АД, сопровождающегося процессами ремоделирования ЛЖ, вероятно, является вегетативный дисбаланс с длительной симпатотонией, которая, как известно, может прямо или опосредованно (через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) инициировать и поддерживать процессы избыточного роста кардиомиоцитов. Длительное существование гипертрофического типа спектра потока с увеличением массы миокарда может усугублять ремоделирование левого желудочка и являться фактором риска для

более раннего развития ишемической болезни сердца.

Таким образом, у больных хроническим простатитом имеет место нарушение суточного профиля АД, преимущественно в виде недостаточного ночного снижения систолического и/или диастолического АД и лабильной ночной систолической артериальной гипертензии. Наиболее часто нарушение функции расслабления левого желудочка регистрируется у больных нон-дипперов и больных с лабильной ночной систоли-

ческой артериальной гипертензией. У больных с патологическим профилем артериального давления чаще увеличена масса миокарда левого желудочка и толщина задней стенки, что сопровождается ухудшением диастолической функции левого желудочка. Изменения суточного профиля АД, сопровождающиеся нарушением кардиогемодинамических показателей, возможно, могут ухудшать сердечно-сосудистый прогноз у больных хроническим простатитом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 112 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
3. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. – Новосибирск: Наука, 2010. – 231 с.
4. Голубчиков В.А., Родоман В.Е., Ситников Н.В. и др. Патогенетическое обоснование сочетанного применения физических факторов в комплексном лечении больных хроническими простатитами // Урология. – 2001. – №4. – С.15-21.
5. Искендеров Б.Г., Вакина Т.Н., Шутков А.М. Структурно-функциональные изменения сердца и содержания половых гормонов у мужчин с половой дисфункцией // Клиническая медицина. – 2004. – №4. – С.43-45.
6. Ларева Н.В., Говорин А.В. Сердечно-сосудистые нарушения в постменопаузе: патогенез, особенности клинического течения. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008. – 100 с.
7. Мартынов А.И. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии: клиническое значение, диагностика, влияние антигипертензивных препаратов // Клиническая медицина. – 2000. – №10. – С.10-17.
8. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при ар-

териальной гипертонии и их прогностическое значение // Тер. архив. – 2001. – №9. – С.50-56.

9. Чеботарев В.В., Кулагина Л.М. Диагностика хронического уретрогенного простатита // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1992. – №7. – С.62-64.
10. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. – М.: Медицина, 2003. – 488 с.
11. Berghuis J.P. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis // J. Psychosom. Res. – 1996.
12. Dodt C., et al. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with night-time sleep and morning arousal // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P.71-76.
13. Egan K.J., Krieger J.N. Psychological factors in chronic painful prostatitis syndrome // Clin. J. Pain. – 1994. – Vol. 10. – P.218-225.
14. Luzzi G., O'Leary M. Chronic pelvic pain syndrome // Br Med J. – 1999. – Vol. 318. – P.1227-1228.
15. McNaughton-Collins M., Stafford R.S., et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits // J. Urol. – 1998. – Vol. 159. – P.1224-1228.
16. O'Brien E., Asmar R., Beilin L., et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement // Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P.697-701.

**Информация об авторах:** 672027, Забайкальский край, г.Чита, ул. Горького, ЧГМА, e-mail: zaycevdn@mail.ru,

Зайцев Дмитрий Николаевич – ассистент, к.м.н.; Говорин Анатолий Васильевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: pochta@medacadem.chita.ru; Чистякова Марина Владимировна – врач функциональной диагностики, к.м.н.; Чередник Алексей Владимирович – заведующий отделением.

© АЮШИНОВА Н.И., ШУРЫГИНА И.А., ШУРЫГИН М.Г., ЛЕПЕХОВА С.А., БАЛЫКИНА А.В., МАЛГАТАЕВА Е.Р., ПОПОВА А.Д., ЯНКЕЛЕВИЧ С.А. – 2012  
УДК 616.381-007.274-092.9

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СПОСОБОВ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Наталья Ильинична Аюшинова<sup>1,2</sup>, Ирина Александровна Шурыгина<sup>1</sup>, Михаил Геннадьевич Шурыгин<sup>1</sup>, Светлана Александровна Лепехова<sup>1</sup>, Анастасия Викторовна Балыкина<sup>3</sup>, Екатерина Робертовна Малгатаева<sup>3</sup>, Анна Дмитриевна Попова<sup>3</sup>, Сергей Алексеевич Янкевич<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова;

<sup>3</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Предложена оригинальная экспериментальная модель спаечного процесса в брюшной полости, обладающая хорошей воспроизводимостью результатов и наиболее приближенная к клинической хирургии. Способ моделирования спаечного процесса включает вскрытие серозно-мышечного слоя слепой кишки с последующим ушиванием раны непрерывным вворачивающимся швом в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала. Разработана макроскопическая шкала оценки спаечного процесса.

**Ключевые слова:** спайки, брюшная полость, экспериментальная модель.

#### EXPERIMENTAL MODEL FOR DEVELOPING OF WAYS TO PREVENT ADHESIONS IN THE ABDOMINAL CAVITY

N.I. Ayushinova<sup>1,2</sup>, I.A. Shurygina<sup>1</sup>, M.G. Shurygin<sup>1</sup>, A.V. Balykina<sup>3</sup>, E.R. Malgataeva<sup>3</sup>, A.D. Popova<sup>3</sup>, S.A. Yankelevich<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS; <sup>2</sup>Irkutsk state Academy for postgraduate Medical Education; <sup>3</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** A new experimental model of adhesions in the abdominal cavity is most close to clinical surgery. The process of modeling adhesion included opening sero-muscular layer of the cecum followed by suturing the wound with continuously sutured suture in combination with scarification of parietal peritoneum of the right side of the channel. We have developed scale macroscopic assessment of degree of abdominal adhesion.

**Key words:** adhesions, abdominal cavity, experimental model.

По данным Международного спаечного общества по поводу спаечной болезни ежегодно в хирургических отделениях лечится от 2 до 8% прооперированных ранее больных, у 50-75% этой категории больных развивается кишечная непроходимость с высокой летальностью. Консервативное лечение спаечной болезни малоэффективно, а после оперативных вмешательств рецидивы отмечаются в 32-71% случаев [1,2]. Разработка способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости не теряет актуальности и требует апробации на экспериментальной модели. В литературе описаны различные способы моделирования спаечного процесса брюшинной полости [2,3,4,6,8,9]. Нами предпринята попытка разработки новой модели спайкообразования, причем максимально приближенного к клинической хирургии.

### Материалы и методы

Для сравнения с предложенной нами моделью были исключены модели, включающие применение инородных тел (тальк и т.д.), а также модели химического повреждения брюшины как недостаточно адекватные процессам, возникающим при хирургических операциях на брюшной полости [2,3]. Для сравнения выбраны модели повреждения висцеральной брюшины до появления симптома «кровавой росы» [1,3,6,7,8,9] и методику высушивания серозной оболочки слепой кишки [2,5,7]. На работу получено разрешение комитета по биомедицинской этике № 8 от 09.10.10 г. Все работы проведены в соответствии с Приказом Минздрава СССР ОТ 12.08.1977 № 755 «Мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Для проведения экспериментов использовали 9 крыс самцов линии Вистар массой 220-250 г в возрасте 9 мес. Провели моделирование спаечного процесса в брюшной полости тремя методами:

1. В 1 группе (n=3) производили десерозацию слепой кишки щеткой до появления «кровавой росы» и скарификацию париетальной брюшины правого бокового канала, размером 1,5x1,5 см.

2. Во 2 группе (предложенный способ) (n=3) производили вскрытие серозно-мышечного слоя слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны непрерывным вворачивающимся швом (типа Шмидена) и скарификацию париетальной брюшины правого бокового канала, размером 1,5x1,5 см.

3. В 3 группе (n=3) – проводили высушивание купола слепой кишки до исчезновения блеска брюшины и скарификацию париетальной брюшины правого бокового канала 1,5x1,5 см.

В качестве обезболивания применяли кетаминный наркоз (кетамин 50 мг/кг, дроперидол 2,5 мг/кг и атропин 0,4 мг/кг) внутривенно. На 14 сутки животные выводились из эксперимента методом декапитации под кетаминным наркозом.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра реконструктивной и восстановительной медицины СО РАМН.

Производились макроскопическая оценка выраженности спаечного процесса, а также исследование мето-

дом световой микроскопии с использованием окраски гематоксилин-эозином. Для визуализации препаратов применяли микроскоп Nikon 80i.

Для объективной оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости нами разработана шкала оценки, которая учитывает не только количество и

Таблица 1

Макроскопическая шкала оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Баллы	Количество сращений	Строение спаек	Распространенность сращений	Деформация кишечной трубки
0	Нет сращений	нет	нет	нет
1	Одиночная спайка между органами или между органами и брюшной стенкой	плотчатые	1 анатомическая область (в нашем случае слепая кишка)	Легкая деформация без сужения просвета
2	2 спайки между органами или с брюшной стенкой	Рыхлые, аваскуляризованные	1 этаж брюшной полости (слепая кишка + другие органы)	Умеренная деформация без сужения просвета
3	Более 2 спаек между органами или с брюшной стенкой	Плотные, аваскуляризованные	2 этажа брюшной полости	Деформация, сужение до 1/2 просвета
4	Конгломерат спаек	Плотные, васкуляризованные	Более 2 этажей	Выраженная деформация, сужение более 1/2 просвета

локализацию спаек в брюшной полости, но и строение спаек, наличие или отсутствие васкуляризации, а также наличие деформации кишечной трубки (табл. 1). Причем каждый критерий оценивался по балльной шкале от 0 (отсутствие признака) до 4 баллов (максимальная выраженность признака), полученные баллы по всем категориям суммировались.

Оценка статистической значимости различий проводилась по методу Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При моделировании спаечного процесса в брюшной полости во всех трех группах к 14 суткам удалось добиться формирования спаек.

При этом в первой группе при использовании метода десерозации слепой кишки щеткой до появления «кровавой росы» в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала удалось добиться формирования плотных хорошо васкуляризованных спаек большой протяженности. Однако локализация спаек была различной: в одном случае зафиксировано формирование конгломерата, включающего в себя тонкий, толстый кишечник и печень, у другого животного сформировались 3 спайки: одна между местом десерозации слепой кишки и сальником и две – между швом брюшной стенки и сальником, в третьем случае – 2 спайки между сальником и лапаротомным швом и одна спайка между местом десерозации слепой кишки и тонкой кишкой.

Во второй группе при применении предложенного нами способа со вскрытием серозно-мышечного слоя слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны непрерывным вворачивающимся швом (типа Шмидена) в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала во всех случаях зафиксировано формирование хорошо васкуляризованных плотных спаек. Во всех случаях спайки были связаны с местом шва кишечника и фиксировались к сальнику, месту скарификации брюшной стенки, шву брюшной стенки.

В третьей группе при применении способа высушивания купола слепой кишки до исчезновения блеска брюшины в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала выраженность спаечного процесса у животных была различной – от спайки в виде «минимального контакта» между стенкой

кишки в месте высушивания и сальником, без васкуляризации до плотных спаек типа кишечник – кишечник и кишечник – сальник с большой площадью сращения и хорошей васкуляризацией.

Таким образом, способ высушивания купола слепой кишки до исчезновения блеска брюшины в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала мало пригоден для получения стабильного экспериментального спаечного процесса в брюшной полости.

Применение метода десерозации слепой кишки щеткой до появления «кровоной росы» в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала более пригоден для моделирования спаечного процесса, однако не позволяет получить спаечный процесс одинаковой локализации.

В то же время использование предложенного нами способа со вскрытием серозно-мышечного слоя слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны непрерывным вворачивающимся швом (типа Шмидена) в сочетании со скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала позволяет стабильно получить спаечный процесс одинаковой локализации и выраженности. В то же время данный способ наиболее близок к ситуации, складывающейся во время проведения оперативных вмешательств в брюшной полости, поскольку сочетает в себе травму брюшины и использование шовного материала.

Для объективизации оценки характеристик спаечного процесса в брюшной полости нами предложена шкала оценки выраженности спаечного процесса. Данная шкала была применена нами во всех трех исследуемых группах. Кроме того, параллельно проведена оценка процесса при помощи шкалы оценки адгезии по Blauer and Collins [6] (рис. 1).

Оказалось, что, несмотря на значительные различия в выраженности спаечного процесса в исследуемых группах, результаты, рассчитанные по шкале Blauer and Collins, во всех исследуемых группах не различались. В то время при использовании предложенной нами шкалы оценки выявлены значимые различия между группами

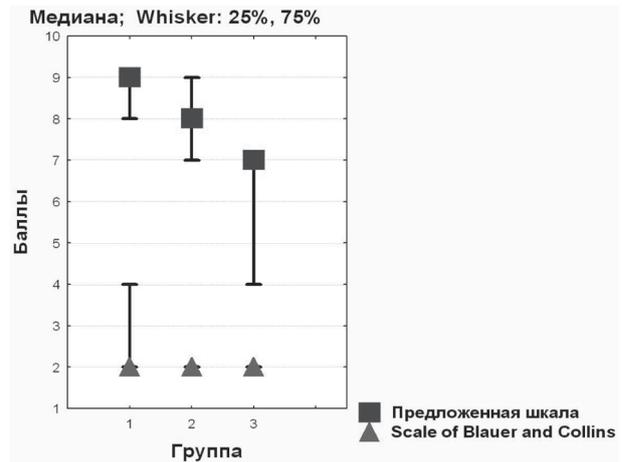


Рис. 1. Сравнение шкал оценки выраженности адгезии.

1 и 3 ( $p=0,04$ ), 2 и 3. Объективизации оценки процесса, по нашему мнению, удалось добиться за счет более точной градации каждого критерия оценки, что позволило наиболее точно охарактеризовать спаечный процесс в брюшной полости.

Таким образом, применение предложенного нами способа моделирования спаечного процесса, включающего вскрытие серозно-мышечного слоя слепой кишки длиной 1 см с последующим ушиванием раны швом типа Шмидена и скарификацией париетальной брюшины правого бокового канала, размером 1,5x1,5 см позволило во всех случаях получить хорошо выраженный и «стандартный» спаечный процесс, причем характер повреждений брюшины при использовании данного способа близок к характеру повреждений при проведении оперативных вмешательств на брюшной полости. Предложенная модель адекватная, хорошо воспроизводимая и перспективная для разработки способов профилактики спаечного процесса в брюшной полости.

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 24 с.
2. Мясников А.Д., Липатов В.А. К вопросу моделирования спаечного процесса брюшной полости // Сб. науч. тр. по медицине. – Тула, 2002. – Вып. 1. – С.78-79.
3. Павленко С.Г., Шевчук В.Ю. Экспериментальное профилактическое использование геля пектина против спайкообразования в брюшной полости // Фундаментальные исследования. – 2009. – №7. – С.56-57.
4. Способ моделирования спаечного процесса брюшной полости: пат.2217801 Рос. Федерация: МПК G09B23/28, A61B17/00 / В.А. Липатов, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева и др.; заявитель и патентообладатель В.А. Липатов. – №2001128331/14, заявл. 18.10.2001; опубл. 27.11.2003.

5. Lalountas M.A., Ballas K.D., Skouras C., et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats // Am. J. Surg. – 2010. – Vol. 200. – P.118-123.
6. Pryor H.I., O'Doherty E., Hart A., et al. Poly(glycerol sebacate) films prevent postoperative adhesions and allow laparoscopic placement // Surgery. – 2009. – Vol. 146. №3. – P.490-497.
7. Whang S.H., Astudillo J.A., Sporn E., et al. In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model // J. Surg. Res. – 2009. – Vol. 6. – P.1-6.
8. Yetkin G., Uludag M., Citgez B., et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane // International J. of Surgery. – 2009. – Vol. 7. – P.561-565.
9. Yilmaz H.G., Tacyildiz I.H., Keles C., et al. Micronized purified flavonoid fraction may prevent formation of intraperitoneal adhesions in rats // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, Suppl. 2. – P.1083-1087.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, тел. (3952) 407809, e-mail: scrrs.irk@gmail.com, Аюшинова Наталья Ильинична – к.м.н., врач-хирург; Шурыгина Ирина Александровна – д.м.н., заместитель директора по научной и инновационной деятельности; Шурыгин Михаил Геннадьевич – д.м.н., заведующий отделом; Лепехова Светлана Александровна – д.б.н., заведующая научным отделом; Балыкина Анастасия Викторовна – студентка; Малгатаева Екатерина Робертовна – студентка; Попова Анна Дмитриевна – студентка; Янкелевич Сергея Алексеевич – студент.

**СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИРЕОИДНОГО БАЛАНСА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Элла Викторовна Трифонова

(Казанская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов; МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, Альметьевск, гл. врач – к.м.н. М.Х. Закирзянов)

**Резюме.** В статье представлены данные о взаимосвязи между сократительной функцией желчного пузыря (ЖП) и тиреоидным статусом у 470 здоровых лиц и 540 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Тиреоидный статус оценивали по содержанию трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в плазме крови. Сократительная способность ЖП по УЗИ у лиц с ЖКБ значимо меньше, чем у здоровых лиц. У женщин с ЖКБ обнаружена дисфункция щитовидной железы: увеличение ТТГ и АТ к ТПО. Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, сократительная функция желчного пузыря, тиреоидный статус.

**CONTRACTILITY OF GALLBLADDER DEPENDING ON THYROID BALANCE AT HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE**

E. V. Trifonova

(Kazan State Medical Academy, Kazan. Clinic of Open joint-stock Society "Tatneft" and of Almetyevsk, Almetyevsk)

**Summary.** In article the data of the association between gallbladder contractility and thyroid function at 470 healthy persons and 540 patients with gallstone disease are submitted. The function of the thyroid gland estimated under the level of threeiodethyronine (T3), thyroxine (T4), thyrotropin hormone (TTH) and antibodies to thyreoperoxidase (AT to TPO) in plasma of blood. The contractility function of a gallbladder on ultrasonic at persons with gallstone disease is authentic less, than at healthy persons. Dysfunction of a thyroid gland is found out in women with gallstone disease: increase TTH and AT to TPO. Among men hormonal shifts are not revealed.

**Key words:** gallbladder disease, gallbladder contractility, thyroid function, healthy persons.

Известно, что для формирования билиарного сладжа, а в последующем и жёлчных конкрементов необходимым условием является снижение эвакуаторной функции ЖП [6]. Некоторые авторы нарушение сократительной функции ЖП рассматривают как перво-причину камнеобразования, считая, что уменьшение объема выбрасываемой жёлчи приводит к изменениям энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот (ЖК) и снижению их поступления в печень [17].

Среди больных ЖКБ гипокинетическая дискинезия ЖП выявляется в 61,1% случаев, нормальная моторно-эвакуаторная функция – в 11,1%, гиперкинетическая – в 27,8% [13].

Однако, в ряде исследований, при ЖКБ не обнаружено статистически значимого преобладания гипокинезии ЖП (у 21,7% больных – гипокинезия, у 25,9% – гиперкинезия) [10].

В значительном числе случаев (81,6%) литогенности жёлчи способствуют не только изменения структуры ЖП, но и нарушение регуляции тонуса жёлчевыводящих путей на нейрогормональном уровне [9]. Известно, что щитовидная железа (ЩЖ) играет важную роль в основном обмене организма. В связи с этим, актуальным является исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе взаимосвязи ЖКБ и функции ЩЖ.

J. Laukkarinen и соавт. (2003) обнаружили связь между состоянием гипотиреоза и образованием камней в общем желчном протоке. При этом ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы не выявило каких-либо особенностей у больных с гипо- и эутиреозом. В то же время, при динамической гаммасцинтиграфии отмечено замедление выведения радиофармпрепарата в двенадцатиперстную кишку, связанное с отсутствием пререлаксирующего влияния тироксина на функцию сфинктера Одди. По мнению авторов, это может быть причиной камнеобразования в холедохе [16].

Однако, H.Völzke (2005) не отметил взаимосвязи между уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и ЖКБ у женщин, хотя гипотиреоз у мужчин он рассматривает как фактор риска развития холелитиаза [19].

Поэтому, целью данной работы явилась оценка сократительной функции ЖП и тиреоидного статуса у больных с ЖКБ.

**Материалы и методы**

Больные обследовались в МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. УЗИ органов брюшной полости и ЩЖ выполнено 470 здоровым лицам (средний возраст 45,2±0,4 лет) и 540 (354 (65,6%) женщинам и 186 (34,4%) мужчинам) больным ЖКБ. Их средний возраст составил 46,6±0,7 лет (женщин – 46,1±0,3 лет, мужчин – 46,9±0,9 лет, p=0,073).

УЗИ печени, ЖП, поджелудочной железы и ЩЖ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе «НДИ-3000», работающем в режиме «реального времени» с использованием секторных датчиков с углом сканирования 115° и частотой 3,5 и 5,0 МГц в отделении лучевой диагностики МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска (заведующий отделением – М.М. Зиганшин). Исследование ЖП включало определение его длины, ширины, толщины стенки. О сократительной функции ЖП судили по данным его объема натощак и после желчегонного завтрака (20 г. сорбита на 100 мл воды) по формуле, предложенной А.А. Ильченко (2006):

$$V_0 = 8S_0^2 / 3\pi D_0 \text{ (мл)},$$

где  $V_0$  – объем ЖП до желчегонного завтрака в мл;  $S_0$  – площадь продольного сечения ЖП до желчегонного завтрака в см<sup>2</sup>;  $D_0$  – длина продольного сечения ЖП до желчегонного завтрака в см.

После приема желчегонного завтрака через 40 минут определяли объем ЖП –  $V_1$  в мл:

$$V_1 = 100 \times (D_0^2 S_1^2 / S_0^2 D_1^2) \text{ (%)},$$

где  $S_1$  – площадь продольного сечения ЖП после желчегонного завтрака в см<sup>2</sup>;  $D_1$  – длина продольного сечения ЖП после желчегонного завтрака;  $V_1$  – выражается в процентах от первоначального  $V_0$  и учитывается максимальная величина из временных значений.

Расчет фракции выброса (ФВ) после желчегонного завтрака определяли по формуле:

$$\text{ФВ} = 100 - V \text{ (%)}.$$

При ФВ менее 30% сократительная функция оценивалась как сниженная; 30-50% – нормальная; более 50% – повышенная [6].

Величину тиреоидного объема (см<sup>3</sup>) рассчитывали по формуле J. Brunn (1981 г.): сумма произведений трех размеров ЩЖ (толщина, ширина и длина долей) спра-

ва и слева, умноженная на поправочный коэффициент 0,479. Согласно международным стандартам, нормальные показатели составляли для женщин – 4,4-18 см<sup>3</sup>, для мужчин – 7,7-25 см<sup>3</sup>.

Тиреоидный статус оценивали по содержанию трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в плазме крови. Эти показатели определяли иммуноферментным анализом микропластинным методом на аппарате, автоматическом ридере и вошере фирмы «Bio-tek» (США) с использованием реагента «Алкор-био» (Россия).

Дуоденальное зондирование проводили традиционным способом, тонким зондом с оливой. Получали порции: «А» (содержимое желудка и ДПК), «В» (содержимое желчного пузыря) и «С» (печеночная желчь).

В работе строго соблюдались требования Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, все больные выражали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel. Определяли стандартные статистические параметры: средние арифметические (M) значения с ошибкой средней (m): M±m; стандартное отклонение при нормальном распределении с помощью t-критерия Стьюдента; при проверке гипотез для выборок, не имеющих нормального распределения, с помощью теста Уилкоксона (Хи-квадрат), критерия Фишера. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Линейность корреляции исследовали по значению F-критерия и его уровня значимости (p). Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции (r<sub>xy</sub>): (+) – прямая, положительная и (-) – обратная, отрицательная. Силу корреляционной связи определяли по значению коэффициента корреляции (r<sub>xy</sub>): ниже 0,3 – зависимость считали слабой, 0,3-0,7 – средней, 0,7-1,0 – сильной. Величину влияния одного коррелируемого признака на величину другого оценивали по коэффициенту регрессии – by/x. Различия показателей считали значимыми при p<0,05.

## Результаты и обсуждение

Сократительная способность ЖП у лиц с ЖКБ оказалась достоверно меньше, чем у здоровых лиц (табл. 1).

Сократительная способность ЖП (M±m) у здоровых лиц и с ЖКБ

Показатель	Больные ЖКБ (n=540)	Здоровые лица (n=470)	p
Сократительная способность (%)	22,7±1,7	51,7±10,2%	=0,012

На УЗИ гиперплазия ЩЖ выявлена в 8,9%, гипоплазия – в 2,2%, структурные изменения в паренхиме ЩЖ, независимые от ее размеров, в виде гипер- или гипоехогенных включений – в 36,3% случаев.

Из таблицы 2 следует, что увеличение ЩЖ статистически значимо чаще (в 2,7 раза) фиксировалось у мужчин; гипер-, гипоехогенные включения – у женщин (в 1,4 раза). Гипоплазия органа одинаково часто встреча-

Результаты УЗИ ЩЖ у больных ЖКБ в зависимости от пола (n=540)

Изменения ЩЖ	Пол				p
	женщины (n=354)		мужчины (n=186)		
	n	%	n	%	
Гиперплазия	20	5,6	28	15,1	=0,0051
Гипоплазия	10	2,8	2	1,1	=0,063
Гипер-, гипоехогенные включения	142	40,1	54	29,0	=0,042

лась у мужчин и женщин.

При ЖКБ уровень Т<sub>3</sub> составил 1,6±0,1 нмоль/л (норма – 1,1-2,8 нмоль/л), Т<sub>4</sub> – 94,3±2,3 нмоль/л (норма – 54-156 нмоль/л), ТТГ – 3,0±0,4 мкМЕ/мл (норма – 0,3-3,4 мкМЕ/мл), АТ к ТПО – 36,9±15,7 Е/мл (норма <40,0 Е/мл). Гормональный тиреоидный статус больных ЖКБ в зависимости от пола представлен в таблице 3.

Таблица 3  
Уровень гормонов ЩЖ (M±m) у больных ЖКБ в зависимости от пола (n=540)

Гормоны	Пол		p
	женщины (n=354)	мужчины (n=186)	
Т <sub>3</sub> (нмоль/л)	1,5±0,1	1,6±0,1	=0,075
Т <sub>4</sub> (нмоль/л)	95,5±2,6	92,6±5,0	=0,068
ТТГ (мкМЕ/мл)	3,8±1,0	1,5±0,2	=0,042
АТ к ТПО (Е/мл)	48,7±20,7	3,3±0,9	=0,041

Таким образом, у женщин с ЖКБ выявлена дисфункция ЩЖ: увеличение ТТГ и АТ к ТПО.

Тиреоидный дисбаланс отмечен у 188 (53,1%) женщин. Из них низкий уровень Т<sub>3</sub> при нормальном содержании Т<sub>4</sub> и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,5%); снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ – у 6 (3,2%); повышение уровня ТТГ – у 98 (52,1%), АТ к ТПО – у 83 (23,4%). Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены.

Таблица 4  
Сократительная способность ЖП (M±m) у лиц с ЖКБ в зависимости тиреоидного дисбаланса (n=540)

Показатель	ЖКБ		p
	С тиреоидным дисбалансом	Без тиреоидного дисбаланса	
Сократительная способность (%)	20,9±1,0	23,9±0,9	=0,041

Как видно из таблицы 4, при ЖКБ сопутствующая патология ЩЖ значительно способствует снижению сократительной способности ЖП.

Отрицательная корреляция обнаружена между уровнем ТТГ и сократимостью ЖП (r=-0,74, p=0,001).

У обследованных женщин с ЖКБ в 20,4% случаев диагностированы признаки гипотиреоза. Не отмечено зависимости наличия желчных конкрементов от уровня Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>. У больных ЖКБ статистически значимо выше показатели ТТГ, чем в контрольной группе (3,0±0,4 мкМЕ/мл и 1,6±0,5 мкМЕ/мл, соответственно, p=0,027) и статистически значимо меньше сократительная функция ЖП.

У 23 (31,9%) женщин с гипоплазией ЩЖ конкременты в ЖП образовались спустя 1-1,5 года после выявления у них гипотиреоза.

Таблица 1  
Вторичность камнеобразования у лиц с гипотиреозом демонстрирует следующий клинический пример.

Больная С. 35 лет (амбулаторная карта № 4310) обратилась в поликлинику МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска 11.07.2005 г. с жалобами на горечь во рту по утрам.

Анамнез заболевания. Впервые подобные жалобы появились около 6 месяцев назад. На фоне употребления желчегонных фитосборов улучшения не отмечала. При проведении УЗИ выявлены камни ЖП диаметром до 10 мм. Сократительная способность ЖП с сорбитом составила 29%.

Таблица 2  
Анамнез жизни. 12.05.2004 года оперирована по поводу узлового нетоксического зоба II степени. Наследственность по ЖКБ неотягощена. Принимает L-тироксин (50 мг/сут). Во время предоперационного обследования на ФГДС патологии не выявлено. УЗИ: ЖП 81x22 мм, стенки не утолщены, сократительная способность ЖП 45% (рис. 1).

Объективный статус. Рост 165 см, вес 72 кг, ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup>. Цвет кожных покровов обычный,

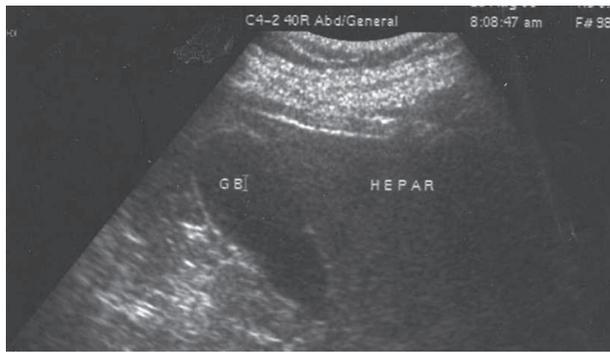


Рис. 1. УЗИ ЖП 6-ной С. 10.05.2004 г.

периферические лимфоузлы не увеличены. Система органов дыхания: аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в минуту. Сердечно-сосудистая система: границы сердца в пределах нормы, тоны ритмичные, ЧСС 58 в минуту, АД на правой руке 125/70 мм рт.ст., АД на левой руке 122/70 мм рт.ст. Пульс на периферических сосудах присутствует, шумов на них нет. Система органов брюшной полости: живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы Ортнера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского, Боаса-Свирского отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме.

Общий анализ крови: эритроциты –  $4,0 \times 10^{12}$ , гемоглобин – 114 г/л, СОЭ – 11 мм/час, лейкоциты –  $6,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 47% (сегментоядерные – 45%, палочкоядерные – 2%), лимфоциты – 47%, моноциты – 6%. Биохимия крови: сахар 4,2 ммоль/л, билирубин 11,3 мкмоль/л, АЛТ 23 ед., АСТ 18 ед., общий холестерин 5,3 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, ЛПВП 13,1%, ЛПНП 64,7%, ЛПОНП 22,2%, хиломикроны 0%.  $T_3$  – 1,7 нмоль/л,  $T_4$  – 109 нмоль/л, ТТГ – 7,2 мкМЕ/мл, антитела к ТПО – 21,8 Е/мл.

Общий анализ мочи – без патологии.

Дуоденальное зондирование: порция «А»: количество – 45 мл, золотистая, мутная, слизь (1+), лейкоциты – большое количество, билирубинат кальция (1+). Порция «В»: количество 70 мл, цвет оливковый, слизь (1+). Лейкоциты 1-2 в поле зрения, билирубинат кальция (2+). СРБ (-). Порция «С»: 30 мл, золотистая, лейкоциты 1-2 в поле зрения, билирубинат кальция (1+). СРБ (-).

УЗИ: ЖП 82x23 мм, стенки 4 мм, камни до 10 мм № 2 (рис. 2). Сократительная способность ЖП 19%.

Обзорный снимок брюшной полости прицельно на ЖП – камней не выявлено. ФГДС: патологии нет.

Заключение: ЖКБ, диспенсический вариант (рентгеннегативные конкременты ЖП). Послеоперационный гипотиреоз.

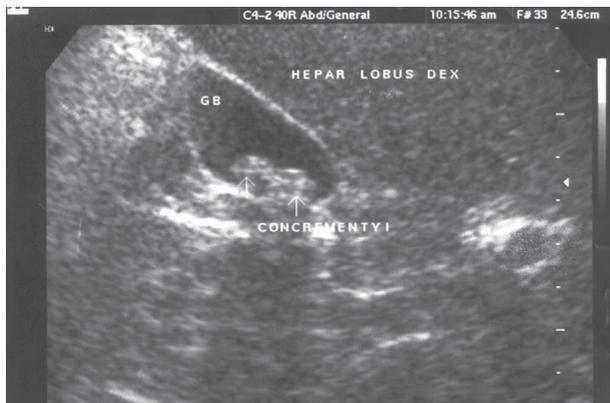


Рис. 2. УЗИ ЖП больной С. 11.07.2005 г.

В представленном примере, несмотря на приём L-тироксина, холестериновый холецистолитиаз диагно-

стирован спустя 14 месяцев на фоне послеоперационного гипотиреоза. Заболевание сопровождалось снижением сократительной функции ЖП на 26%, что в данном случае, возможно, явилось основной причиной камнеобразования.

Ряд авторов нарушение сократительной функции ЖП рассматривают как первопричину камнеобразования, считая, что уменьшение объема выбрасываемой желчи приводит к изменениям в энтерогепатической циркуляции ЖК и снижению поступления их в печень, что создает условия для агломерации компонентов желчи и нуклеации [3,6,17]. Сократительная способность ЖП у обследованных нами лиц с ЖКБ оказалась статистически значимо ниже, чем у здоровых ( $22,7 \pm 1,7\%$  и  $51,7 \pm 10,2\%$ ,  $p=0,013$ ).

Некоторыми исследователями гиподисфункция ЖП на ранних стадиях холелитиаза рассматривается как следствие изменения содержания холестерина в мембране клеток его стенки [8,18,14], липидов в полости ЖП, в частности, концентрации ЖК и соотношения ЖК/ФЛ [12,15]. У обследованных нами лиц в желчи порций «В» и «С» выявлено повышение содержания холестерина ( $13,7 \pm 1,9$  и  $5,9 \pm 0,8$  ммоль/л), что в какой-то мере подтверждает данное положение. Однако в данной ситуации, остается открытым вопрос о первичности гиподисфункции ЖП и литогенности желчи.

Среди женщин с тиреоидной патологией заболеванием желчевыделительной системы диагностированы нами в 21% наблюдений, из них ЖКБ – в 36%. Холелитиаз в 55,5% случаев выявлен у лиц старше 60 лет. ЖКБ отмечена у 44,6% больных с узловыми образованиями ЩЖ, у 33,3% – с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), у 22,2% – с первичным и послеоперационным гипотиреозом, что в 3,6 раза чаще, чем у лиц с хроническим холециститом [1]. Е.В. Лузина (2004) обнаружила у 40,5% больных с различными заболеваниями желчевыделительной системы структурные изменения ЩЖ [7]. По нашим данным у больных ЖКБ гиперплазия ЩЖ выявлена в 8,9% случаев, гипоплазия – в 2,2%, структурные изменения в паренхиме в виде гипер- или гипоехогенных включений, независимо от размеров ЩЖ, – в 36,3%.

Е.В. Лузина (2004) выявила в 50% случаев сочетание гипоплазии ЩЖ с ЖКБ. При этом у 15,2% больных с ЖКБ зарегистрирован низкий уровень  $T_3$ ,  $T_4$  при нормальном содержании ТТГ; у 9,1% – снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ; у 18,2% – повышение уровня ТТГ [7]. У 14,3% больных после холецистэктомии зафиксировано повышение  $T_3$  при нормальном содержании остальных гормонов. С.С. Слесаренко (2001) отмечает, что среди больных с сочетанием патологии ЩЖ и холелитиаза, у 96,3% больных ЖКБ развивалась на фоне гипо- и эутиреоза [11].

У обследованных нами больных тиреоидный дисбаланс отмечен у 188 (53,1%) женщин. Из них низкий уровень  $T_3$  при нормальном содержании  $T_4$  и ТТГ зарегистрирован у 1 (0,5%); снижение ТТГ при нормальном количестве гормонов ЩЖ – у 6 (3,2%); повышение уровня ТТГ – у 98 (52,1%), АТ к ТПО – у 83 (23,4%). Среди мужчин гормональные сдвиги не выявлены.

Отрицательная корреляция обнаружена между уровнем ТТГ и содержанием желчных кислот порции «В» ( $r=-0,28$ ,  $p=0,041$ ), между уровнем ТТГ и показателем ХХК порции «С» ( $r=-0,22$ ,  $p=0,047$ ). Отрицательная связь отмечена между содержанием желчных кислот и содержанием холестерина в порции «В» и уровнем  $T_3$  ( $r=-0,34$  и  $r=-0,21$ ;  $p=0,033$ ,  $p=0,048$  соответственно) и умеренная положительная – между секрецией  $T_3$  и содержанием желчных кислот и содержанием холестерина в порции «С» ( $r=+0,3$  и  $r=+0,33$ ;  $p=0,034$ ,  $p=0,033$  соответственно). Под влиянием  $T_4$  увеличивается содержание желчных кислот ( $r=+0,75$ ,  $p=0,002$ ) и снижается уровень холестерина ( $r=-0,28$ ,  $p=0,041$ ) и, следовательно, увеличивается ХХК ( $r=+0,23$ ,  $p=0,046$ ) в желчи порции «В». С увеличением содержания гормонов ЩЖ в крови снижается сократимость ЖП, т.е. связь между

сократимостью ЖП и секрецией ТТГ ( $r=-0,375$ ,  $p=0,032$ ) и  $T_3$  ( $r=-0,58$ ,  $p=0,009$ ) была отрицательной. С увеличением содержания в крови тироксина уменьшается объем пузырной желчи ( $r=-0,5$ ,  $p=0,012$ ) [2]. Нами обнаружена отрицательная корреляция между уровнем ТТГ и сократимостью ЖП ( $r=-0,7$ ,  $p=0,003$ ).

Таким образом, в результате исследования выявлена выраженная взаимосвязь между состоянием гепатобил-

лиарной системы и функции ШЖ, которая, возможно, модифицируется под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов. Разработка дифференцированных подходов к диагностике, профилактике и лечению ЖКБ в сочетании с дисфункцией ШЖ требует дальнейшего углубленного изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе взаимосвязей этих заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бек Н.Д., Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю. Частота и особенности поражения желчевыделительной системы у больных с патологией щитовидной железы // VI съезд научного общества гастроэнтерологов России: материалы конференции. – М., 2006. – С.114.
2. Вахрушев Я.М., Петрова Л.И., Сучкова Е.В., Муфаздалова И.В. Изучение уровня гормонов в крови у больных с деформацией желчного пузыря // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2003. – № 2-3. – С.31-33.
3. Вихрова Т.В. Сократительная способность желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2004. – №5. – С.95-96.
4. Вовк Е.И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: лечение или профилактика? // Consilium medicum. – 2010. – №2. – С.37-44.
5. Григорьева И.Н. Билиарный сладж // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2010. – №3. – С.32-37.
6. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
7. Лузина Е.В., Алексенко Ю.И., Стывба Е.С., Бакшеева Е.В. Изменения тиреоидного статуса у больных с различной патологией билиарного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2-3. – С.82-83.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М., Неронов В.А. Билиарная недостаточность. – М.: ИТ «АдамантЪ», 2008. – 232 с.
9. Подымова С.Д., Уланова И.Н., Ляпон Д.О., Кузнецов Н.Е. Тиреоидный статус при хронических заболеваниях печени // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1997. – №5. – С.156-157.
10. Скворцова Т.Э. Оценка моторно-эвакуаторной функ-

ции желчного пузыря по данным УЗИ у больных с желчнокаменной болезнью // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2-3. – С.135-136.

11. Слесаренко С.С., Коссович М.А. Сочетанные мало инвазивные операции при патологии щитовидной железы и желчнокаменной болезни // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – №5. – С.123-125.

12. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 19 с.

13. Федоров Н.Е., Немцов Л.М., Солодков А.П., Кичигина Т.Н. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С.53-56.

14. Chen O., Amaral J., Biancani P., Behar J. Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity // Gastroenterol. – 1999. – V. 116. – P.678-685.

15. Jacuna M. Interaction between gall blade bile and mucosa; relevance to gall formation // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P.568-570.

16. Laukkanen J., Sand J., Saaristo R., Salmi J. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? // Surgery. – 2003. – Vol. 133. – P.288-293.

17. Lee S.P., La Mont J.T., Carey M.C. Role of gallbladder mucus hyper secretion in the evolution of cholesterol gallstones: studies in prairie dog // J. Clin. Invest. – 1981. – Vol. 67. – P.1712-1723.

18. Qi-Wei Xu, Shatter A. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. – 1999. – Vol. 110. – P.251-257.

19. Völzke H., Robinson D.M., John U. Association between thyroid function and gallstone disease // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. – P.5530-5534.

**Информация об авторе:** 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, (843) 236-87-86; заместитель директора по лечебной части МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, 423450 г. Альметьевск ул. Радищева, 67, тел. (8553) 311321, e-mail: rgsbancorp@mail.ru Трифонова Элла Викторовна – к.м.н., м.н.с. ЦНИЛ ГБОУ ДПО «КГМА» Минздравсоцразвития России,

© САВЧЕНКО А.А., ГРИНШТЕЙН Ю.И., ПОТАПОВА М.В. – 2012  
УДК 612.017: 616.72-002.77

#### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И УРОВНЕЙ АКТИВНОСТИ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ У СЕРОНЕГАТИВНЫХ И СЕРОПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Андрей Анатольевич Савченко<sup>1,2</sup>, Юрий Исаевич Гринштейн<sup>2</sup>, Маргарита Валерьевна Потапова<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, профессор В.Т. Манчук;  
<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

**Резюме.** При различных серовариантах ревматоидного артрита выявлены различия в иммунологическом состоянии и в уровнях активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов. Для серопозитивного варианта характерно более низкое содержание лимфоцитов, выраженное повышение ЦИК, снижение реакций липидного обмена, НАД-зависимого субстратного взаимодействия между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена, понижением интенсивности малат-аспартатного шунта и вспомогательной дегидрогеназной реакций цикла Кребса. Только при серонегативном варианте ревматоидного артрита понижается активность НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы. Данные изменения отражают роль иммуно-воспалительных механизмов в генезе заболевания и являются метаболическими маркерами серовариантов ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, серонегативный, серопозитивный, НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, лимфоциты.

#### THE IMMUNOLOGICAL STATE FEATURES AND LEVELS NAD(P)-DEPENDENT DEHYDROGENASES ACTIVITIES OF LYMPHOCYTES AT SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Summary.** At various serovariants rheumatoid arthritis revealed differences in the immunological state and of NAD(P)-dependent dehydrogenases activities of lymphocytes. For seropositive variant is characterized by lower content of lymphocytes, pronounced increase in the CIC, reduction reactions of lipid metabolism, NAD-dependent substrate interaction between the citric acid cycle and the reactions of amino acid metabolism, decreasing the intensity of the malate-aspartate shunt, and an auxiliary dehydrogenase reactions of the Krebs cycle. Only with seronegative rheumatoid arthritis is reduced of NADP-dependent dehydrogenase glutamate activity. These changes reflect the role of immuno-inflammatory mechanisms in the genesis of the disease and metabolic markers are serovariants of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, NAD(P)-dependent dehydrogenases, lymphocytes.

Ревматоидный артрит (РА), несмотря на достигнутые успехи в изучении и лечении, остается центральной проблемой современной ревматологии [2,9]. Это обусловлено, безусловно, большей распространенностью по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, высоким процентом ранней инвалидизации больных и значительными социально-экономическими потерями для общества в целом, и семьи больного, в частности [2,5]. Указанные причины побуждают не только к постоянному поиску новых эффективных препаратов для лечения, но и к раскрытию патогенеза заболевания, который до настоящего времени остаётся полностью не изученным.

На сегодняшний день, исходя из определения ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови больных, сохраняется разделение РА по серологическому варианту на серопозитивный и серонегативный. Гетерогенность РА по принадлежности к сероварианту отражается на клинико-лабораторных проявлениях, характере течения заболевания, ответе на базисную терапию. При серопозитивном варианте РА (при повышении уровня изотипа IgG-РФ) чаще встречаются системные проявления (васкулит, поражение слизистых, сердечно-сосудистой системы, ревматоидные узлы, синдром Фелти), выше уровень протеолитических ферментов сыворотки крови [4].

Констатируется, что развитие серологических вариантов РА определяется иммунными механизмами [7,9]. Однако иммунопатогенез заболевания требует уточнения. Одним из перспективных направлений, позволяющих охарактеризовать нарушения реактивности иммунной системы, является изучение метаболизма клеток иммунной системы. На сегодняшний день установлено, что функциональные проявления лимфоцитов, например, такие как дифференцировка, пролиферация, синтез рецепторов и цитокинов, осуществляются только при соответствующем изменении их метаболизма [3,12].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей иммунологического состояния и активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов в зависимости от серологического варианта РА.

### Материалы и методы

В исследование были включены 129 больных (женщин) с диагнозом РА, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1987 года с учетом дополнений, выпущенных в 2010 году (ACR) [6,8]. В группу с серонегативным вариантом были включены 65 больных, с серопозитивным – 64. На момент исследования больные находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГКБ №20 (г. Красноярск), госпитализация была связана с уси-

нием активности ревматоидного процесса. В каждой из групп были больные, поступившие на базисном лечении (64% и 64,6%) и не принимавшие такового более 1,5-2 лет (36% и 33,4%). Группы были сопоставимы по клиническим параметрам (табл. 1). Информированное согласие больных на участие в исследовании получено.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8 и CD19. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Концентрацию иммуноглобулинов А, М

Таблица 1  
Клиническая характеристика обследованных больных с серонегативным и серопозитивным вариантом РА

Показатели	Количество больных РА			
	Серонегативный вариант		Серопозитивный вариант	
	абс.	%	абс.	%
Количество больных	65	50,4	64	49,6
Средний возраст, годы	46,2		50,4	
Длительность болезни, мес.	71,8		106,0	
Активность заболевания по DAS, баллы				
Умеренная	4	6,2	1	1,6
Высокая	61	93,8	63	98,4
Клиническая стадия				
Ранний	5	7,7	5	7,8
Промежуточный	11	16,9	7	10,9
Длительный	49	75,4	52	81,3
Рентгенологическая стадия				
I	8	12,3	4	6,3
II	26	40,0	23	35,9
III	25	38,5	32	50
IV	6	9,2	5	7,8
ВАШ, баллы	68,5		64,0	
Среднее количество припухлых суставов	7		7	
Среднее количество болезненных суставов	18		20	
Средняя скованность, мин	244		313	
НАО, баллы	28,5		30,8	

и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по Манчини. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови проводили биолюминесцентным методом [3], которым определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), маликфермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных едини-

Таблица 3

Состояние клеточного иммунитета у серонегативных и серопозитивных больных РА (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль n=156 1		Серонегативные n=65 2		Серопозитивные n=64 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Ig A, г/л	2,13	1,32-3,20	3,15	2,20-3,90	3,10	2,55-3,60
			p <sub>1</sub> =0,008		p <sub>1</sub> <0,001	
Ig M, г/л	1,25	0,60-1,80	1,75	1,60-1,95	1,70	1,35-1,90
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
Ig G, г/л	11,20	8,60-15,00	14,90	13,90-16,60	15,90	13,80-17,55
			p <sub>1</sub> =0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
ЦИК, о.е.	30,0	15,0-70,0	71,00	47,00-95,00	93,00	70,00-140,00
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,010	

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p<sub>2</sub> – с показателями серонегативных больных РА.

цах (1 E=1 мкмоль/мин [1]) на 10<sup>4</sup> клеток.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 процентилей (C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>). Статистическая значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p=0,05.

### Результаты и обсуждение

При исследовании состояния клеточного звена иммунной системы у серонегативных и серопозитивных больных РА обнаружено сходство в изменении показателей в зависимости от контрольных уровней (табл. 2). Так, независимо от серологического варианта РА у больных снижается относительное содержание CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и величина соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Также независимо от серологического варианта у больных РА понижается процентное и абсолютное количество CD4<sup>+</sup>-клеток и повышается относительное и абсолютное содержание CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов. Только у больных с серопозитивным вариантом РА в периферической крови снижается процентное и абсолютное количество лимфоцитов и аб-

независимо от сероварианта РА у больных снижается активность ГЗФДГ, ЛДГ и МДГ (рис. 1). Однако активность ЛДГ в лимфоцитах больных с серопозитивным РА понижается статистически значимо ниже, чем у серонегативных больных. Только у серопозитивных больных РА статистически значимо относительного контрольного диапазона понижается активность НАДФГ.

Уровни активности НАДФ-зависимых у больных РА изменяются в зависимости от серологического варианта заболевания (рис. 2). Только у больных с серопозитивным вариантом РА в лимфоцитах крови снижается активность НАДФМДГ и НАДФИЦДГ. Только у больных с серонегативным вариантом РА понижается активность НАДФГДГ.

Таблица 2

Состояние клеточного иммунитета у серонегативных и серопозитивных больных РА (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль n=156 1		Серонегативные n=65 2		Серопозитивные n=64 3	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,75	4,80-7,60	6,50	5,00-7,90	6,50	5,30-7,80
Лимфоциты, %	36,0	29,0-45,0	30,5	24,0-33,0	27,0	23,0-34,0
					p <sub>1</sub> <0,001	
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,10	1,52-2,75	2,15	1,60-2,49	1,80	1,30-2,45
					p <sub>1</sub> =0,042	
CD3 <sup>+</sup> , %	66,0	60,0-72,0	50,0	48,0-65,0	58,0	42,5-67,5
			p <sub>1</sub> =0,027		p <sub>1</sub> <0,001	
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,31	0,95-1,82	1,14	0,94-1,29	1,10	0,60-1,54
					p <sub>1</sub> =0,005	
CD4 <sup>+</sup> , %	42,0	34,0-48,0	23,0	20,0-31,0	27,0	19,0-37,5
			p <sub>1</sub> <0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,77	0,53-1,20	0,49	0,35-0,62	0,48	0,33-0,73
			p <sub>1</sub> =0,007		p <sub>1</sub> <0,001	
CD8 <sup>+</sup> , %	27,0	21,0-34,0	27,0	19,0-38,0	25,0	17,5-37,5
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,55	0,36-0,83	0,56	0,48-0,78	0,51	0,27-0,71
CD19 <sup>+</sup> , %	14,0	10,0-17,0	21,4	17,6-25,6	21,5	15,9-28,3
			p <sub>1</sub> =0,001		p <sub>1</sub> <0,001	
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,27	0,18-0,39	0,41	0,29-0,60	0,35	0,27-0,52
			p <sub>1</sub> =0,020		p <sub>1</sub> =0,002	
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,50	1,10-1,88	0,89	0,74-1,20	1,16	0,87-1,37
			p <sub>1</sub> =0,002		p <sub>1</sub> <0,001	

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

солютный уровень CD3<sup>+</sup>-клеток.

При исследовании гуморального звена иммунной системы при РА выявлено большее сходство изменений исследуемых показателей у больных с обоими серовариантами РА относительно контрольных уровней (табл. 3). Независимо от серологического варианта РА у больных обнаружено повышение концентрации Ig A, Ig M, Ig G и ЦИК в сыворотке крови. Однако количество ЦИК у больных с серопозитивным вариантом РА повышается статистически значимо выше, чем у больных с серонегативным вариантом РА.

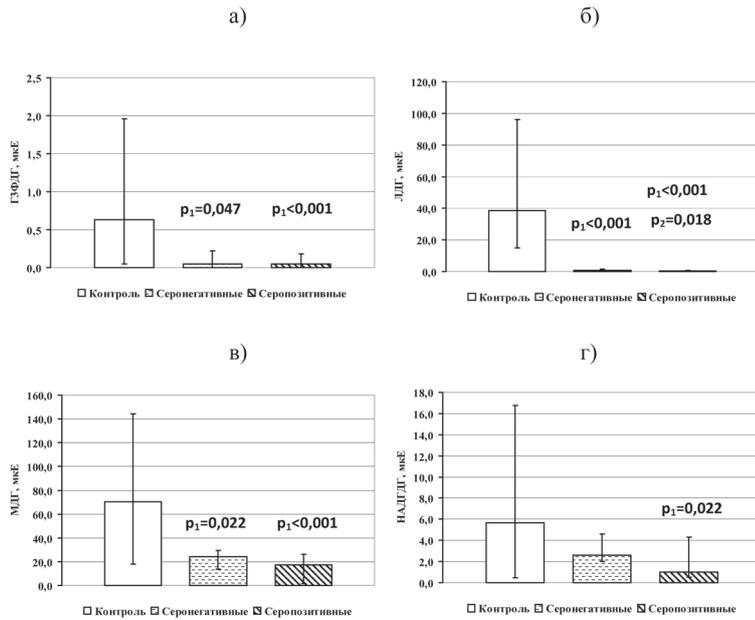
Исследование активности НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови позволило установить, что

При исследовании уровней активности НАДН-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови больных РА обнаружено, что независимо от серологического варианта заболевания снижается активность НАДН-ЛДГ (рис. 3). Только у серопозитивных больных РА в лимфоцитах крови понижается активность НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ.

Анализ полученных результатов позволяет охарактеризовать состояние иммунной системы и метаболизма лимфоцитов у больных РА, в том числе с учётом серологического варианта. Со стороны клеточного звена иммунной системы у больных РА выявляется дисбаланс популяционного состава лимфоцитов крови: снижение содержания Т-лимфоцитов и повышение количества В-лимфоцитов. Причем снижение количества Т-лимфоцитов осуществляется за счет фракций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, но с более выраженным понижением последних, в результате чего снижается величина коэффициента CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Такие изменения в популяционном составе лимфоцитов крови характерны для больных РА [10,14]. Высокий уровень иммуноглобулинов связан с увеличением количества В-лимфоцитов. Патогенетически определяется высокий уровень ЦИК.

Выраженных характерных особенностей со стороны иммунологических показателей у больных с серопозитивным вариантом РА не обнаружено. Характерным для данного типа заболевания является снижение содержания лимфоцитов в периферической крови и более высокая, чем у больных с серонегативным вариантом РА, концентрация ЦИК.

В то же время со стороны метаболизма лимфоцитов обнаружены более выраженные различия в зависимости от серологического варианта РА. В целом, метаболизм лимфоцитов крови у больных РА характеризуется низкой активностью ГЗФДГ – фермента, который осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на реакции гликолиза [1,13]. При этом низкая активность субстратного потока по гликолизу характеризуется пониженным уровнем анаэробной реакции ЛДГ. Только при серопозитивном варианте РА в цитоплаз-



Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  $p_2$  – с показателями серонегативных больных РА.  
 Рис. 1. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у серонегативных и серопозитивных больных РА.

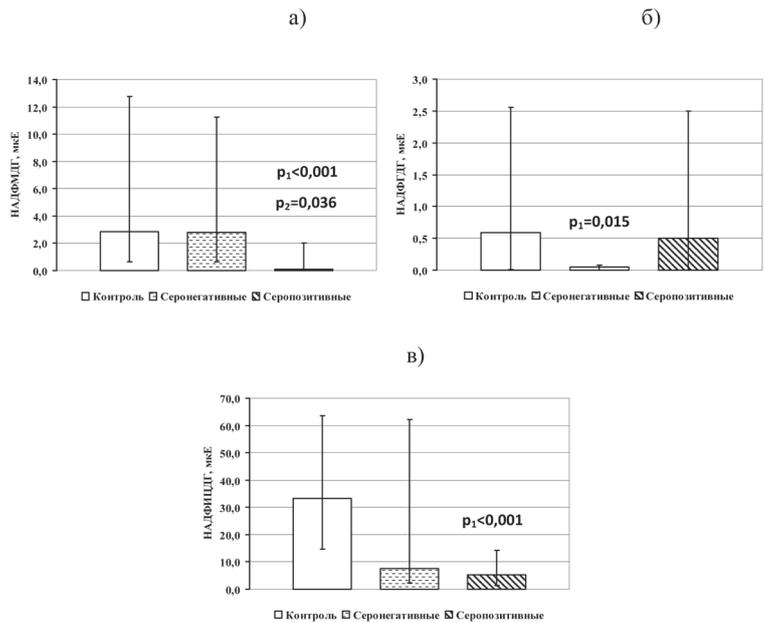
матическом компартменте лимфоцитов обнаружено снижение активности НАДФМДГ – фермента, который определяется как ключевой в реакциях липидного анаболизма [15]. Следовательно, у больных серопозитивным вариантом РА в лимфоцитах крови нарушены реакции липидного обмена.

Лимфоциты являются клетками, энергетические потребности которых реализуются не только за счет анаэробных процессов, но и аэробного дыхания. При этом субстратный поток для ферментативных реакций митохондриального компартмента связан не только с аэробным гликолизом (снижен у больных РА), но и аэробной реакцией ЛДГ, активность, которой понижена в лимфоцитах больных, и минимальный её уровень выявляется у больных с серопозитивным РА. В связи с недостаточностью субстратных потоков неудивительно, что в лимфоцитах больных РА выявляется низкая активность МДГ – фермента цикла трикарбоновых кислот. Особенностью метаболизма митохондриального компартмента лимфоцитов у больных серонегативным вариантом РА является низкая активность НАДФДГ, которая осуществляет НАДФ-зависимый перенос субстратов с реакций аминокислотного обмена на цикл трикарбоновых кислот.

Характерным только для серопозитивного варианта РА является выраженное снижение активности НАД-зависимого субстратного взаимодействия между циклом Кребса и реакциями аминокислотного обмена через НАДФДГ. Также только в лимфоцитах больных серопозитивным вариантом РА снижена ключевая реакция малат-аспартатного шунта – НАДН-МДГ [1,11]. Можно предположить, что у больных серопозитивным вариантом РА в митохондриальном компартменте лимфоцитов нарушен комплекс НАД- и НАДН-зависимых ферментативных реакций, что, безусловно, отрицательно повлияет на уровень аэробной энергетики. Кроме того, только при серопозитивном варианте РА снижена одна из вспомогательных дегидрогеназных реакций цикла трикарбоновых кислот – НАДФИЦДГ, что уменьшает компенсаторные возможности при нарушении НАД-зависимого субстратного потока по циклу

Кребса. Можно предположить, что при серопозитивном РА развиваются регуляторно-компенсаторные процессы, направленные на ингибирование функциональной активности лимфоцитов. При этом мишенью таких процессов является митохондриальный компартмент, который за счет аэробных процессов и интеграции всех видов обмена во многом определяет функционально-метаболические возможности лимфоцитов.

Таким образом, РА в целом характеризуется дисбалансом популяционного состава лимфоцитов крови (снижение содержания Т-лимфоцитов и повышением количества В-лимфоцитов) и увеличением концентрации иммуноглобулинов основных классов и ЦИК. При серопозитивном варианте РА отмечается низкое количество лимфоцитов крови и более выраженное увеличение содержания ЦИК. Изменения в метаболизме лимфоцитов крови у больных РА определяются недостаточностью субстратного переноса продуктов липидного обмена на гликолиз, интенсивностью терминальных реакций самого гликолиза и снижением активности МДГ. Характерной особенностью метаболизма лимфоцитов при серопозитивном варианте РА является снижение реакций липидного обмена, НАД-зависимого субстратного взаимодействия между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена, понижением интенсивности малат-аспартатного шун-

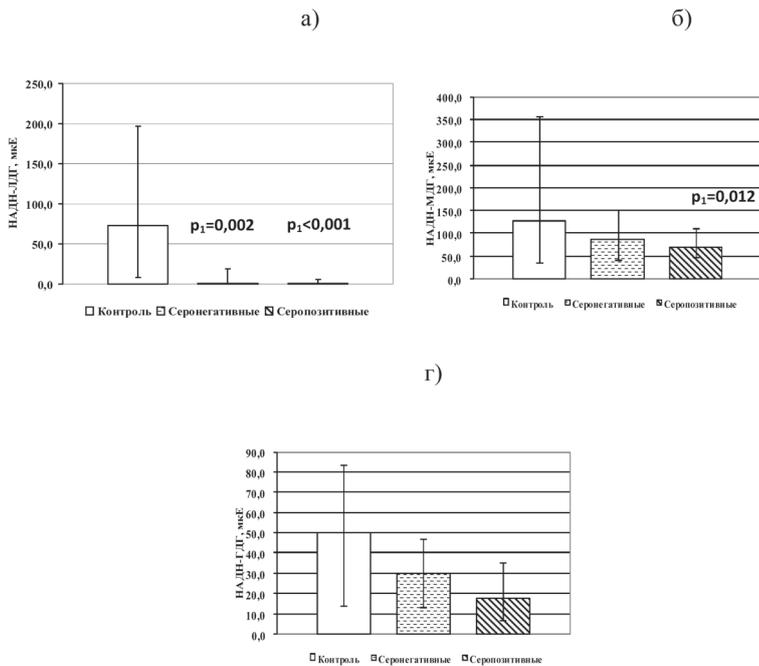


Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  $p_2$  – с показателями серонегативных больных РА.  
 Рис. 2. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у серонегативных и серопозитивных больных РА.

та и вспомогательной дегидрогеназной реакций цикла Кребса. Данные изменения отражают роль иммуновоспалительных механизмов в генезе заболевания и являются метаболическими маркерами серовариантов ревматоидного артрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия / под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.  
 2. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Тер. архив. – 2009. – №6. – С.5-10.



Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p<sub>2</sub> – \* с показателями серонегативных больных РА.

Рис. 3. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у серонегативных и серопозитивных больных РА.

3. Савченко А.А., Сунцова Л.И. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биolumинесцентным методом // Лаб. дело. – 1989. – №11. – С.23-25.

4. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания): Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 640 с.

5. Эрдес Ш., Фоломеева О.М. Проблема ревматических заболеваний в России // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 20. – С.1121-1122.

6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., et al. 2010 Rheumatoid

arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P.1580-1588.

7. Araujo J, Zocher M, Wallace K., et al. Increased rheumatoid factor interference observed during immunogenicity assessment of an Fc-engineered therapeutic antibody // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2011. – Vol. 55. №5. – P.1041-1049.

8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. – 1988. – Vol. 31. – P.315-324.

9. Barra L., Pope J., Bessette L., et al. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50. №2. – P.311-316.

10. Coaccioli S., Pinoca F., Giuliani M., et al. Definition of adult-onset rheumatoid arthritis from elderly-onset rheumatoid arthritis by studying T-lymphocyte subpopulations, their soluble receptors and soluble receptor of interleukin-2. // Clin Ter. – 2007. – Vol. 158. №4. – P.303-306.

11. Contreras L., Gomez-Puertas P., Iijima M., et al. Ca<sup>2+</sup> activation kinetics of the two aspartate-glutamate mitochondrial carriers, aralar and citrin: role in the heart malate-aspartate NADH shuttle // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. №10. – P.7098-7106.

12. Jacobs S.R., Rathmell J.C. Lymphocyte selection by starvation: glucose metabolism and cell death // Trends Immunol. – 2006. – Vol. 27. №1. – P.4-7.

13. Jeong D.W., Cho I.T., Kim T.S. Effects of lactate dehydrogenase suppression and glycerol-3-phosphate dehydrogenase overexpression on cellular metabolism // Mol. Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 284. №1-2. – P.1-8.

14. La D.T., Collins C.E., Yang H.T., et al. B lymphocyte stimulator expression in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: differential effects between good and poor clinical responders // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. №8. – P.1132-1138.

15. Ohno Y., Nakamori T., Zheng H., Suye S. Reverse reaction of malic enzyme for HCO<sub>3</sub>-fixation into pyruvic acid to synthesize L-malic acid with enzymatic coenzyme regeneration // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2008. – Vol. 72. №5. –P.1278-1282.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г, e-mail: aasavchenko@yandex.ru, Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор руководитель лаборатории НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, заведующий кафедрой; Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: grinst@online.ru; Потапова Маргарита Валерьевна – научный сотрудник, e-mail: valma1999@rambler.ru

© ДЬЯКОВИЧ О.А., ЧЕРНЯК Ю.И. – 2012  
УДК: 615.9:577.1

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ 2-Й ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНИЛХЛОРИДА

Ольга Александровна Дьякович, Юрий Ильич Черняк  
(Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, Ангарск, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников)

**Резюме.** Исследовано состояние 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков печени крыс, подвергнутых хроническому ингаляционному воздействию винилхлорида. В изученных условиях установлено влияние данного соединения на содержание конечных продуктов основных реакций конъюгации в моче и уровень конъюгирующих агентов в гомогенате печени. Разнонаправленные изменения показателей, характеризующих состояние названной фазы биотрансформации, могут быть результатом компенсаторных механизмов.

**Ключевые слова:** винилхлорид, 2-я фаза биотрансформации ксенобиотиков, продукты реакций конъюгации, конъюгирующие агенты.

## ASSESSMENT OF THE PHASE II XENOBIOTICS BIOTRANSFORMATION IN RATS EXPOSED TO VINYL CHLORIDE INHALATION

О.А. Dyakovich, Yu.I. Chernyak  
(Institute of Occupational Health & Human Ecology SB RAMS, Angarsk, Russia)

**Summary.** The study presents Phase II xenobiotics biotransformation in the liver of rats exposed to chronic inhalation of vinylchloride. The impact of vinylchloride on the content of final products of major conjugation reactions in urine and level of conjugating agents in liver homogenate is determined. Opposite direction changes of indices defining Phase II xenobiotics biotransformation may be considered as the results of compensatory mechanisms.

**Key words:** vinyl chloride, Phase II xenobiotics biotransformation, the products of conjugation reactions, conjugating agents.

Одним из основных органов-мишеней винилхлорида (ВХ) является печень, а его воздействие может обуславливать различные повреждения данного органа (фиброз, цирроз, портальную гипертензию и др.), способствовать развитию новообразований [4,7]. ВХ метаболизируется при участии цитохрома P450E1, в результате чего образуются реактивные промежуточные метаболиты хлорэтиленоксид и хлорацетальдегид, которые либо повреждают клетки печени, либо детоксицируются в реакции конъюгации с глутатионом, катализируемой глутатион-S-трансферазами [6]. Известно, что воздействие липофильных токсикантов приводит к модификации активности ферментов 1-й и 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков. При этом нарушение согласованного процесса детоксикации – один из общих механизмов токсичности, приводящий к нарушению гомеостаза и развитию патологических процессов [2]. В литературе имеются данные, указывающие на критериальную значимость генотипов глутатион-S-трансферазы семейства  $\theta 1$  (*GSTT1*), повышающих восприимчивость человека к воздействию ВХ [6,11]. В целом такие данные определяют актуальность исследований 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков (реакций конъюгации) в модельных экспериментах для уточнения её роли в формировании нарушений, обусловленных воздействием ВХ.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось изучение состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков печени крыс в условиях ингаляционного воздействия винилхлорида.

### Материалы и методы

Исследования выполняли на беспородных белых крысах-самцах ( $n=78$ ) массой около 250 г, выращенных в виварии НИИ МТ и ЭЧ (г. Ангарск) и находившихся на стандартном рационе питания. Моделирование хронического ингаляционного воздействия винилхлоридом выполняли сотрудники лаборатории токсикологии под руководством зав. лабораторией, д.м.н., проф. Л.М. Соседовой. Животные были разделены на 2 группы – контрольную и опытную. Крыс опытной группы подвергали ингаляционному воздействию ВХ в заправочных камерах в течение 4-х недель по 4 часа в сутки 5 раз в неделю. Средняя концентрация ВХ в камерах составляла 1947 мг/м<sup>3</sup>. Животным контрольной группы в камеры подавался чистый воздух в течение аналогичного периода времени. Крыс из обеих групп

помещали в метаболические клетки фирмы "Simax" (при свободном доступе к воде) за сутки перед обследованием, собирали суточную мочу, после чего умерщвляли декапитацией. Обследование животных проводили через две и четыре недели после начала заправки (1 и 2-й срок соответственно), через 5, 22 и 35 дней после окончания заправки (3, 4 и 5-й срок соответственно). Для оценки состояния 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков печени подопытных крыс в суточной моче определяли содержание конечных продуктов основных реакций конъюгации – глюкуронидов (с использованием карбазола), меркаптуровых кислот и сульфатов [8,9,10], в гомогенате печени – содержание конъюгирующих агентов: глюкуроновой кислоты и SH-глутатиона по содержанию небелковых SH-групп с использованием 5,5'-дифенил-бис-(2-нитробензойной кислоты).

Все процедуры и эксперименты осуществляли в соответствии с "Правилами лабораторной практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 г. (заключение № 37 Комитета по биомедицинской этике ВСНЦ СО РАМН от 29.05.2008).

При представлении результатов использовали медиану (Me) и интерквартильный размах в виде верхней границы нижнего квартиля (LQ) и нижней границы верхнего квартиля (UQ). Сравнение групп проводили с использованием U критерия Манна-Уитни и критерия Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, в условиях ингаляционного воздействия ВХ во 2-й срок обследования животных (4 недели после начала заправки) отмечено статистически значимое снижение содержания глюкуроновой кислоты в гомогенате печени крыс опытной группы по сравнению с контрольной. Такие изменения выявлены на фоне

Таблица 1

Показатели, характеризующие состояние 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков печени крыс в условиях хронического ингаляционного воздействия винилхлорида (Me, LQ-UQ)

Срок обследования	Группа животных	Меркаптуровые кислоты, ммоль SH-групп/г креатинина в суточной моче	Сульфаты, мг в суточной моче	Глюкурониды, мг в суточной моче	Глюкуроновая кислота, мг/г печени	SH-глутатион, мкмоль/г печени
1	Контроль (n=7)	660,3 (423,2-761,0)	40,0 (33,1-46,1)	12,7 (12,4-15,9)	31,3 (22,4-32,0)	6,5 (6,4-8,2)
	Опыт (n=7)	455,3 (338,3-565,5)	37,5 (36,3-44,5)	13,3 (11,2-16,6)	27,0 (17,3-31,8)	9,1 <sup>xx</sup> (6,6-10,3)
2	Контроль (n=8)	475,7 (315,7-566,4)	33,1 (26,5-49,6)	13,0 (5,3-25,8)	19,0 (15,8-21,1)	6,7 (5,8-7,8)
	Опыт (n=8)	394,8 (322,2-600,5)	32,9 (26,1-36,9)	17,5 (6,8-28,3)	13,5* (11,6-15,1)	8,7 <sup>**</sup> (6,5-9,1)
3	Контроль (n=8)	241,8 (219,8-286,7)	33,8 (31,1-40,5)	9,5 (5,9-20,9)	10,8 (6,0-18,4)	6,1 (5,3-7,3)
	Опыт (n=8)	242,1 (232,7-288,6)	29,0 (24,3-35,0)	6,9 (5,2-18,5)	10,4 (5,5-16,5)	6,4 (5,5-7,3)
4	Контроль (n=8)	311,0 (254,7-413,5)	20,8 (17,8-22,0)	5,2 (4,0-5,6)	13,6 (12,2-16,0)	5,6 (5,4-6,6)
	Опыт (n=8)	335,9 (274,1-481,6)	17,6 <sup>**</sup> (15,1-19,8)	6,4 <sup>x</sup> (5,6-7,3)	16,4 (14,2-22,0)	6,9 (5,8-7,4)
5	Контроль (n=8)	483,0 (459,1-569,2)	16,2 (13,7-22,8)	5,5 (4,3-6,8)	19,5 (16,1-22,0)	6,4 (6,1-7,6)
	Опыт (n=8)	465,5 (321,4-561,2)	17,2 (15,4-17,7)	6,1 (5,1-7,5)	18,5 (16,5-20,9)	7,8 (6,7-8,0)

Примечание: \*, <sup>x</sup> – различия между группами статистически значимы по обоим использованным критериям при  $p<0,05$  и  $p<0,1$  соответственно; \*\*, <sup>xx</sup> – при  $p<0,1$  по критерию Колмогорова-Смирнова и U критерию Манна-Уитни соответственно.

тенденции к повышению ( $p < 0,1$ ) уровня восстановленного глутатиона в гомогенате печени животных опытной группы. Отметим, что в этих условиях в суточной моче крыс наблюдалось снижение содержания меркаптуровых кислот и повышение содержания глюкуроноидов (оба статистически не значимы), характеризующих глутатионовый и глюкуроноидный пути конъюгации соответственно. Через 22 дня после завершения затравки (4-й срок обследования) в моче экспериментальных животных было выявлено снижение ( $p < 0,1$ ) содержания конечных продуктов сульфатной конъюгации, сопровождающееся повышением ( $p < 0,1$ ) активности реакции с глюкуроновой кислотой. В остальных сроках обследования животных не было выявлено каких-либо статистически значимых изменений изученных показателей.

Анализ данных свидетельствует о том, что в изученных условиях наиболее значимые результаты были получены во 2-й срок обследования животных. Так, через 4 недели после начала затравки были выявлены разнонаправленные изменения содержания меркаптуровых кислот и глюкуроноидов, характеризующих глутатионовый и глюкуроноидный пути конъюгации соответственно. Уменьшение содержания меркаптуровых кислот в моче крыс на фоне увеличения содержания восстановленного глутатиона в печени указывает на торможение реакций глутатионовой конъюгации, в то время как на-

блюдалась активация глюкуроновой конъюгации. Такие изменения могут быть отражением "принципа дублирования", который лежит в основе функционирования типичных компенсаторно-приспособительных реакций конъюгации [1]. Аналогичный механизм может быть причиной изменений, отмеченных в 4-м сроке обследования животных, когда снижение активности сульфатной конъюгации активизировало действие другой реакции – с глюкуроновой кислотой.

Принципиально, что моделирование на животных позволяет получить достаточное объективное представление об эффектах, обусловленных воздействием токсиканта. В случае обследования человека приходится учитывать совокупность целого ряда факторов (возраста, вредных привычек, полиморфизмов генов и т.д.), способных существенно модифицировать активность ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, как это было показано нами на примере одной из изоформ цитохрома P450 [3].

В целом полученные результаты свидетельствуют о влиянии винилхлорида на состояние 2-й фазы системы биотрансформации липофильных ксенобиотиков в печени подопытных животных. Разнонаправленные изменения показателей, характеризующих реакции конъюгации, могут быть результатом компенсаторных механизмов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тиунов Л.А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при воздействии на организм химических веществ // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – С.366-381.
2. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестн. РАМН. – 1995. – №3. – С.9-13.
3. Черняк Ю.И., Ицкович В.Б., Колесников С.И. Влияние генетических полиморфизмов гена CYP1A2 на CYP1A2-зависимый метаболизм антипирин // Бюл. экпер. биол. – 2011. – Т. 151. №4. – С.427-430.
4. Attarchi M.S., Aminian O., Dolati M., Mazaheri M. Evaluation of liver enzyme levels in workers exposed to vinyl chloride vapors in petrochemical complex: a cross-sectional study // J. Occup. Med. Toxicol. – 2007. – Vol. 2. – 6 p. (doi: 10.1186/1745-6673-2-6).
5. Bolt H.M. Vinyl chloride – a classical industrial toxicant of new interest // Crit. Rev. Toxicol. – 2005. – Vol. 35. №4. – P.307-323.

6. Huang C.Y., Huang K.L., Cheng T.J., et al. The GSTT1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function // Arch. Toxicol. – 1997. – Vol. 71. №8. – P.482-488.
7. Sherman M. Vinyl chloride and the liver. // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. №6. – P.1074-1081.
8. Voegeli C.J., Burkart G.J. Determination of thioethers in urine // Clin. Chem. – 1982. – Vol. 28. №1. – P.248-250.
9. Welie R., Marrewijk C., Wolff F., Vermeulen N. Thioether excretion in urine of applicators exposed to 1,3-dichloropropene: a comparison with urinary mercapturic acid excretion // Brit. J. Industr. Med. – 1991. – Vol. 48. – P.492-498.
10. Yuki H., Fishman W.H. A carbazole method for the differential analysis of glucuronate, glucosiduronate and hyaluronate // Biochem. Biochem. Acta. – 1969. – Vol. 69. – P.576-578.
11. Zhu S.-M., Ren X.-F., Wan J.-X., Xia Z.-L. Evaluation in vinyl chloride monomer (VCM)-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11. №37. – P.5821-5827.

**Информация об авторах:** 665827, г. Ангарск, а/я 1170, НИИ медицины труда и экологии человека, Дьякович Ольга Александровна – аспирант; Черняк Юрий Ильич – д.б.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: yuri\_chernyak@hotmail.com, тел. (3955) 559663.

© РАДАЕВА Е.В., ГОВОРИН А.В., ЧИСТЯКОВА М.В. – 2012  
УДК 616.1/4, 616.3

#### ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Евгения Владимировна Радаева, Анатолий Васильевич Говорин, Марина Владимировна Чистякова (Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра терапии ФПК и ППС с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики, зав. – д.м.н. Н.В. Ларева)

**Резюме.** Обследовано 45 больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) из них 13 с авиремией после проведенной противовирусной терапии. Оценивались качество жизни больных и распространенность тревожно-депрессивных расстройств. У большинства больных выявлены депрессивные проявления. Распространенность депрессии зависела от семейного положения больного, длительности заболевания, наличия внепеченочных поражений, а тяжесть от наличия или отсутствия противовирусного лечения. Тревожные расстройства чаще наблюдались у женщин. У больных ХВГ страдает качество жизни за счет психологического компонента здоровья, у больных после противовирусного лечения в основном из-за физического компонента.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, противовирусная терапия, тревога, депрессия, качество жизни.

## ANXIOUS DEPRESSION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS

E. V. Radayeva, A. V. Govorin, M. V. Chistyakova  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** 45 patients with chronic virus hepatitis (13 subjects with aviremia after antiviral therapy) were examined. The aim was to assess quality of life and incidence of anxious depression. Depression was revealed in most patients, with incidence associated with family status, illness duration, and presence of extrahepatic involvement. Severity was due to treated/untreated condition with antiviral therapy. Women developed anxious depression more frequently. Quality of life tends to decrease due to psychological factors in patients with chronic virus hepatitis and due to physical factors in patients after antiviral therapy.

**Key words:** virus hepatitis, antiviral therapy, anxiety, quality of life.

Вирусные гепатиты – важнейшая медикосоциальная проблема не только для здравоохранения Российской Федерации, но и всего мира. По данным ВОЗ, более 500 млн. человек в мире хронически инфицированы вирусами гепатитов В или С. По общей численности и распространенности инфекции в России до сих пор нет надежных данных [8]. Тот факт, что возрастной ценз больных в большинстве случаев не достигает 50 лет, придает этой проблеме особое социальное значение [6].

Изменения психической сферы часто бывают первыми и единственными проявлениями хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Обнаружение инфекции, «заразного» заболевания, госпитализация в инфекционный стационар, изоляция от близких, чувство страха или стыда, что «он заразный и опасный для окружающих» будет влиять не только на эмоциональную составляющую, но и на поведение больного [1]. Аффективные расстройства, формирующиеся у данной категории больных, значительно отягощают клиническое течение заболевания, затрудняют лечение, проведение реабилитации и вторичной профилактики, ухудшают качество жизни больных и отрицательно влияют на прогноз [9].

В настоящее время единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении хронических вирусных гепатитов является интерферон, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами в течение длительного времени [10]. Лечение больных хроническим вирусным гепатитом препаратами интерферона может осложняться нежелательными побочными эффектами. По данным литературы, более чем у половины больных применение интерферонов провоцирует возникновение психопатологической симптоматики, при этом наиболее часто отмечается развитие депрессивной симптоматики, что в некоторых случаях требует даже отмены терапии [2].

Однако, психическим нарушениям при ХВГ до сих пор не уделяют должного внимания, считая этот аспект заболевания малосущественным. До настоящего времени нет четкого ответа на вопрос, а влияет ли на психический статус и качество жизни этих больных соматические проявления болезни, активность заболевания, осведомленность больного о заболевании, изменяются ли они после элиминации вируса. В литературе практически нет сведений о распространенности психопатологических расстройств и качестве жизни тех больных, кому была проведена специфическая терапия. В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучить распространенность тревожно-депрессивных расстройств и качество жизни (КЖ) у больных хроническими вирусными гепатитами с учетом клинических характеристик заболевания и проведенной успешной противовирусной терапии.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 45 больных хроническим вирусным гепатитом (27 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил  $36,1 \pm 8,1$ . Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Подавляющее большин-

ство больных были инфицированы вирусом гепатита С – 37, вирусом гепатита В – 6, В+С – 2. Диагноз хронического вирусного гепатита был верифицирован выявлением серологических маркеров HCV и HBV-инфекции методом ИФА, результатами ПЦР-исследования. Функциональное состояние печени оценивали с помощью определения содержания в сыворотке крови ряда биохимических показателей регламентированных стандартами ведения больных с заболеваниями печени. 13 больных, ранее (от 1 до 12 месяцев), получили противовирусную терапию (ПВТ) (12 – пегилированными  $\alpha 2$ -интерферонами в сочетании с аналогами нуклеозидов в течение 24-48 недель, 1 – энтекавир в течение 48 недель). У всех больных был получен устойчивый вирусологический ответ. Критериями исключения из исследования явились: возраст старше 50 лет, эссенциальная и симптоматические артериальные гипертензии, заболевания сердца (стенокардия; инфаркт миокарда; реваскуляризация коронарных артерий), хронический алкоголизм и другая тяжелая сопутствующая патология.

Исследование психического состояния проводилось совместно с психиатром при помощи расспроса больных и клинико-психологических методов обследования. Выраженность депрессии определяли при психометрическом тестировании по шкале Бека [5]. Кроме того, всем больным определяли уровень личностной и ситуационной тревожности при помощи шкалы самооценки Спилберга-Ханина [7]. Оценка качества жизни проводилась с помощью адаптированного и рекомендованного к использованию Международным центром по исследованию КЖ русскоязычного опросника SF-36 [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы «Biostat». Применялись непараметрические методы обработки данных (Манна-Уитни). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Результаты представлены как  $M$  (медиана)  $\pm [25$ -й; 75-й перцентили]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p = 0,05$  [3].

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования установлено, что подавляющее большинство опрошенных являлись социально адаптированными – 95% имели работу и жилье, 49% – имели семью, 29% – высшее образование, 48% – средне-специальное. У 20% больных диагноз был поставлен в срок менее года назад, у 46% – в срок от 1 до 5 лет и у 34% обследуемых продолжительность заболевания составила более 5 лет. В большинстве случаев (88%) больные предъявляли жалобы астенического характера: на общую слабость, чувство разбитости, недомогание, быструю утомляемость, снижение работоспособности. Около 35% опрошенных отмечали нарушения сна. У 13% больных имели место те или иные внепеченочные поражения (аутоиммунный тиреоидит, суставной синдром, псориаз, поражение сердца).

Расстройства депрессивного спектра были выявлены у 56% больных ХВГ. В большинстве случаев эти расстройства носили легкий характер (субдепрессия)

– 54%. В 46% случаев наблюдалась умеренная (23%) и выраженная (23%) депрессия. Чаще депрессивные нарушения наблюдались у больных семейных и имевших высшее образование, более длительный анамнез заболевания, а также у больных с внепеченочными проявлениями гепатита. Наибольшее количество баллов отмечалось в когнитивно-аффективной субшкале. Не выявлено зависимости между наличием и тяжестью депрессии и биохимической активностью гепатита.

В группе больных, получивших ранее ПВТ, частота депрессивных расстройств встречалась немногим реже – в 50% случаев. В 83% они носили характер субдепрессии и наблюдались в равной степени как у мужчин, так и у женщин. Все больные с диагностированными депрессивными расстройствами, получили противовирусную терапию от 1 до 6 месяцев до проведения исследования, имели вирусологический ответ на 4, 24 или 48 неделях лечения, однако в личной беседе высказывали опасения о рецидиве заболевания и страха перед исследованием вiremии через 6 месяцев после окончания лечения.

При анализе опросника Спилберга-Ханина 46% обследуемых показали высокий уровень ситуативной и 38% – личностной тревожности. Наиболее высокие показатели диагностировались у женщин. 64% женщин имели высокий уровень личностной тревожности, 57% женщин – ситуативной. Среди мужчин высокая ситуативная тревожность выявлена у 36% обследуемых, личностная – у 23%. Не получено различий в показателях между группами: средний балл реактивной тревожности в группе больных ХВГ – 45[38;51], личностной – 42[37;46], в группе больных после ПВТ – 43[34;49] и 45[37;52], соответственно. Тем не менее, во 2 группе значимо чаще наблюдался высокий уровень личностной тревожности (67% против 35% ( $p < 0,05$ )), что можно объяснить преобладанием женщин в этой выборке, а также спецификой отбора кандидатов на ПВТ (больные с ожидаемым комплаенсом).

Качество жизни больных оценивалось с помощью опросника SF-36. Оценивались следующие показатели: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование,

обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH), суммарный физический компонент здоровья (PH) и суммарный психологический компонент здоровья (MHs). Снижение показателей ниже нормального 50% порогового уровня отмечалось следующим образом: PF – 10% в 1-ой и 8% во 2-ой группах обследуемых, RP – 27% и 25%, соответственно, BP – по 18% в той и другой группах, GH – 36% и 50%, соответственно, VT – 23% и 33%, SF – 33% и 25%, RE – 24% и 50%, MH – 18% и 25%, соответственно. Таким образом, у большинства больных отмечается снижение показателей общего здоровья и жизненной активности, что указывает на стойкую астенизацию данной группы больных, что влечёт за собой их социальную дезадаптацию (снижение показателей социального и ролевого функционирования). В обеих группах больных был так же снижен суммарный психологический компонент здоровья. Чаще это наблюдалось у больных с активным ХВГ (64% против 46% обследуемых 2 группы), тогда как у больных после ПВТ значимо чаще наблюдалось снижение физического компонента здоровья (58% – во 2 группе и 38% – в 1-ой). Ухудшение физического компонента здоровья вероятнее всего связано с тем, что многие больные этой группы были обследованы в ранние сроки после окончания химиотерапии, которая, как известно, имеет массу побочных эффектов, влияющих на качество жизни (гриппоподобный синдром, анемия, сопровождающаяся астеническим синдромом и т.д.).

Таким образом, у 56% больных ХВГ выявлены депрессивные расстройства, преимущественно в виде субдепрессий, имеющие связь с социальным статусом больного, длительностью заболевания, наличием внепеченочных поражений и независимые от тяжести цитолита. Установлено повышение уровня как ситуативной, так и личностной тревожности, которое чаще наблюдалось у больных ХВГ женского пола, а также снижение качества жизни. В ранние сроки после проведенной успешной ПВТ (до 12 месяцев) у больных наблюдается стойкая астенизация и сохраняются выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Рекомендуется поиск оптимальных путей коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных хроническим вирусным гепатитом, в том числе и пациентов после ПВТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Психические расстройства в общемедицинской практике и их лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
2. Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., Волков А.В. и др. Лечение депрессий у больных хроническим гепатитом С // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – №5. – С.9-14.
3. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л.Шевченко. – 2-е изд. – М.: ОЛМАПРЕСС, 2007. – 320 с.
5. Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф., Колчев А.И., Лытаев С.А. Основы клинической психологии и медицинской психологии.

диагностики. – СПб.: Элби-СПб, 2005. – 315 с.

6. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – С.151-156.
7. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга. – Л.: Ленингр. НИИ физ.культуры, 1976. – 25 с.
8. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – №6. – С.12-14.
9. Шевченко В.В. Психосоматический статус больных вирусными гепатитами В и С на стационарном этапе лечения: Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2008. – 199 с.
10. Ющук Н.Д., Климов Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2010. – №6. – С.4-60.

**Информация об авторах:** Радаева Евгения Владимировна – ассистент, к.м.н., e-mail: evgenika075@mail.ru;  
 Говорин Анатолий Васильевич – ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;  
 Чистякова Марина Владимировна – ассистент, к.м.н.

## ДИСТРОФИЯ ВУЛЬВЫ ИЛИ ХРОНИЧЕСКИЙ ВУЛЬВИТ? МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Марина Анатольевна Реуцкая, Светлана Ивановна Кулинич

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

**Резюме.** Проведено обследование 209 пациенток с заболеваниями вульвы, в 99,33% случаев выявлена генитальная инфекция с преобладанием грибов рода *Candida*. У всех пациенток заболевание носило хронический характер, что подтверждено вульвоскопическим и бактериологическим исследованиями.

**Ключевые слова:** хронический вульвит, генитальный кандидоз, вульвоскопия, заболевания вульвы.

## VULVAR DYSTROPHY OR CHRONIC VULVITIS? MICROBIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL JUSTIFICATION

M.A. Reutskaya, S.I. Culinich

(Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** 209 patients with vulvar disease were examined, 99.33% of the women were identified to have genital infection with prevalence of fungi *Candida*. All the patients' diseases were of a chronic nature, which was confirmed by bacteriological and vulvoscopy exams.

**Key words:** chronic vulvitis, Candidal infection, vulvoscopy, vulvar diseases.

Дистрофические заболевания вульвы – один из самых сложных разделов гинекологии [5,8]. Наш интерес к данной проблеме продиктован, прежде всего, низкой эффективностью стандартной терапии [2,6,7], значительным нарушением качества жизни женщины, а также неоднозначным взглядом на причины возникновения заболевания [1,3,4]. Появление современных методов диагностики позволили нам определить возможную причину заболевания и составить алгоритм обследования и лечения пациенток с данной патологией.

Цель исследования – определить специфические вульвоскопические символы при дистрофических заболеваниях вульвы, связанных с хроническим воспалением, разработать протокол вульвоскопии, составить алгоритм лечения пациенток с данной патологией и оценить эффективность этиотропного лечения.

### Материалы и методы

Проведено обследование 209 пациенток с жалобами на зуд, жжение, дискомфорт в области вульвы различной степени выраженности (пациенты обследованы на базе Иркутского городского центра Молекулярной диагностики, городского Перинатального Центра г.Иркутска и кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО).

Жалобы были обусловлены длительно беспокоившим женщин заболеванием вульвы. До момента наблюдения пациентки проходили стандартное лечение в условиях женских консультаций и Областного онкологического диспансера и в дальнейшем обратились в вышеуказанные лечебные учреждения в период с января 2008 по январь 2010 года. Критерием отбора пациенток были хронические, длительно текущие, рецидивирующие, не поддающиеся консервативной терапии заболевания вульвы и отсутствие сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Из ретроспективных пациенток сформировано 2 группы: I-ая основная (проспективная) – группа из 148 женщин, прошедших обследование и лечение по предложенной нами схеме (противовоспалительное лечение, согласно выявленному возбудителю (бактериологическим, бактериоскопическим методами, методом ПЦР-диагностики) и чувствительности к лекарственному препарату); II-ая (ретроспективная) – группа сравнения из 61 пациентки, получивших лечение соответственно имеющимся стандартам.

В дальнейшем, после скринингового обследования

на инфекции I (проспективная) группа была разделена на 3 подгруппы соответственно выявленному возбудителю: Ia подгруппа из 77 пациенток с генитальным кандидозом; Ib – 52 женщины с генитальной вирусной инфекцией и Ic – 19 пациенток с бактериальной инфекцией. Кроме того, нами взяты на обследование 42 здоровые женщины для сравнения иммуноглобулинов и цитокинов цервикальной слизи.

Пациентки основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы с целью оценки частоты встречаемости заболевания в различных возрастных категориях от 30 до 39, от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет. Средний возраст женщин с заболеваниями вульвы составил  $48,3 \pm 2,5$  года в основной группе, в группе сравнения –  $49,2 \pm 3,1$ , в группе здоровых женщин –  $48,7 \pm 2,1$ . Здоровые женщины были подобраны в соответствии с возрастом. При изучении репродуктивного анамнеза пациенток основной группы и группы сравнения выявлено: в основной группе медицинских аборт не проводили 14 (9,45%) пациенток, у 87 (58,7%) было от 1 до 5 медицинских абортов в анамнезе, 5 и более – у 47 (31,7%). В группе сравнения эти показатели были у 8 (13,1%), у 37 (60,6%), у 16 (26,2%) соответственно, т.е. статистически значимой разницы в возрасте в сравниваемых группах практически не выявлено. При анализе статистических показателей всех групп выявлено, что по возрастному критерию группы были статистически однородны ( $p > 0,001$ ). Перед исследованием у пациенток было взято письменное согласие на проведение обследования и лечения согласно требованиям, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Полученные результаты исследования подвергались сопоставлению и статистической обработке методами параметрической и непараметрической статистики.

### Результаты и обсуждение

Из 209 пациенток, обратившихся с заболеваниями вульвы, мы взяли для проведения комплексного обследования и лечения 148 женщин, которые были разделены на 3 подгруппы соответственно выявленной микрофлоры:

Ia подгруппа – с кандидозной инфекцией (*Candida albicans*, *Candida crusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*) – 77 (52,02%);

Ib подгруппа – с вирусной инфекцией (вирус папил-

ломы человека 6, 11, 18 и 33 генотипы, вирус генитального герпеса и цитомегаловирус) – 52 (35,13%);

Ис подгруппа – с бактериальной флорой – 19 (12,83%).

В Ia исследуемой подгруппе различные типы кандидозной инфекции имели место в виде: *Candida albicans* – у 57(38,51%) пациенток, *Candida tropicalis* – у 8 (5,40%), *Candida crusei* – у 7 (4,72%) и *Candida glabrata* – у 5 (3,37%) женщин.

Во Ib подгруппе выделены: вирус папилломы человека (6, 11, 18 и 33) выявлены у 39 (26,35%) пациенток, вирус генитального герпеса – у 8 (5,40%), цитомегаловирус – у 5 (3,37%) пациенток.

В Ic подгруппе обнаружена бактериальная флора, распределенная следующим образом: хламидиоз – у 3 пациенток, что составило 2,02% случаев, микоплазмоз – у 5 (3,37%), уреаплазмоз – у 7 (4,72%), трихомониаз – у 3 (2,02%). И только у 1 (0,67%) женщины не выявлен инфекционный агент.

Таким образом, при наличии заболеваний вульвы наиболее выявляемым инфекционным агентом оказалась кандидозная инфекция (*Candida albicans*), на втором месте – генитальная вирусная инфекция, с преобладанием вируса папилломы человека.

**Анализ вульвоскопических картин**

В результате исследования нами предложен протокол вульвоскопии. Вульвоскопия проводилась всем пациенткам через каждые 3 месяца наблюдения на кольпоскопе «Olympus» с увеличением 1 x 8 и 1 x 28. При исследовании оценивались: цвет, состояние сосудистого рисунка, поверхность и уровень МПЭ, стык эпителиев (локализация и характер), наличие и форма желез, реакция на раствор уксуса, реакция на раствор Люголя, границы образований (четкие или размытые), тип эпителия. При проведении вульвоскопического исследования нами определены вульвоскопические символы, согласно которым формировалось вульвоскопическое заключение.

Использованы следующие символы: СС – усиленная сосудистая сеть; Тр – трещины многослойного плоского неороговевающего и ороговевающего эпителиев; А – атрофия многослойного плоского неороговевающего и ороговевающего эпителиев; О – отёк многослойного плоского неороговевающего и ороговевающего эпителиев; Л – лейкоплакия; М – мозаика; МПЭ – многослойный плоский эпителий; П – пунктация; ОК – остроконечная кондилома.

Вульвоскопическое заключение было сформировано следующим образом:

1. При наличии I и более вульвоскопических символов СС, ТР, А или О, заключение – **хронический вульвит**;

2. При наличии вульвоскопического символа Л, заключение – **лейкоплакия вульвы**, сочетание Л и любого I и более символов (СС, ТР, А, О) – **лейкоплакия вульвы, хронический вульвит**;

3. Вульвоскопический символ М или П свидетельствует о подозрении на VIN I–III, сочетание М или П и любого из символов СС, ТР, А, О, формирует вульвоскопическое заключение – подозрение на **VIN I–III на фоне хронического вульвита**;

4. Вульвоскопический символ ОК свидетельствует о заключении – остроконечная кондилома, при сочетании с любым из символов СС, ТР, А, О, вульвоскопическое заключение звучит как **остроконечные кондиломы на фоне хронического вульвита**.

В результате исследования нами предложен протокол вульвоскопии.

В процессе лечения пациенток основной группы (после элиминации возбудителя инфекции и хирургического лечения) морфологическое состояние кожно-



Примечание:  
1 – уретра  
2 – половая щель  
3 – многослойный плоский ороговевающий эпителий  
4 – многослойный плоский неороговевающий эпителий.  
5 – гребень большой половой губы

**Протокол вульвоскопии**

Описание:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Расширенная вульвоскопия**

(РВС): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Заключение:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Рекомендации:**

\_\_\_\_\_

слизистого покрова вульвы было восстановлено и не изменилось в процессе наблюдения (в течение 12 месяцев) у большинства пациенток, и только у 6 женщин наблюдались незначительные признаки хронического воспаления вульвы. Динамика изменения вульвоскопических картин в процессе лечения отражена в таблице 1.

Таблица 1

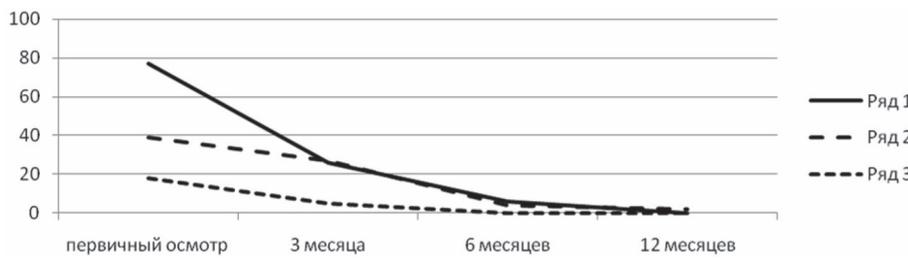
Динамика изменений вульвоскопических картин в процессе лечения у пациенток основной группы

Вульвоскопические символы (n – количество пациенток, у которых выявлены изменения эпителия)	Месяцы наблюдения				
	0	3	6	12	
Истончение МПЭ	n	20*	15	3	1*
Утолщение МПЭ	n	24*	19	2	2*
Отёк МПЭ и усиление типичного сосудистого рисунка	n	31*	12	1	1*
Подслизистые кровоизлияния	n	19*	10	2	2*
Наличие характерного творожистого налёта	n	15**	4**	0	0
Трещины слизистой вульвы	n	29**	8	3**	0
Лейкоплакия вульвы	n	8***	2***	0	0
Пунктация и мозаика	n	2	0	0	0

Примечание: \*p<0,005; \*\*p< 0,001; \*\*\*p<0,05.

**Сравнительная характеристика результатов лечения пациенток с хроническим вульвитом**

Проводимое лечение пациенток с заболеваниями вульвы считалось эффективным при отсутствии рецидивов или недолеченности заболевания в течение 12 месяцев наблюдения. Все женщины с дисплазией вульвы I и II степени основной группы и группы сравнения были пролечены комплексно: этиотропная терапия с зависимости от вида выявленного возбудителя, иммунокорректирующая терапия и хирургическое лечение в объёме иссечения очагов дисплазии с захватом здоровых тканей, при множественных очагах произведена простая вульвоэктомия. Тем пациенткам, особенно из группы вирусных инфекций, при нормальном состоянии кожно-слизистого покрова вульвы, но с сохранением симптомов зуда, были дополнительно применены спирто-новокаиновые блокады 1:15 по Меламеду от 1 до 3 процедур через неделю. После этого явления зуда исчезли. Динамика изменений микробиологического фона гениталий женщин основной группы выглядела следующим образом. Число выявленной *Candida albicans* к 3 месяцу наблюдения снизилось до 20 случаев, к 6 – 3, к 12 месяцу – инфекция обнаруживалась также у 3 пациенток. *Candida tropicalis* первоначально выявлена у 8 женщин основной группы, через 3 месяца от нача-



Примечание: Ряд 1 – генитальная кандидозная инфекция. Ряд 2 – вирус папилломы человека. Ряд 3 – генитальная бактериальная инфекция.

Рис. 1. Динамика изменений микробиологического фона генитального тракта женщин основной группы при хронических вульвитах за 12 месяцев наблюдения.

ла лечения частота её составила – 2 случая, к 6 месяцев достоверно определена у 1 пациентки, к 12 месяцу – не выявлялась. *Candida crusei* изначально определялась у 7 женщин, к 3 месяцу наблюдения – у 3 пациенток, к 6 – у 1 и 12 месяцу не регистрировалась. *Candida glabrata* первоначально выявлена у 5 женщин, к 3 месяцу наблюдалась у 1, к 6 месяцу – проявилась у 1 пациентки и к 12 месяцу не выявлялась. Вирус папилломы человека изначально выявлен у 39 пациенток основной группы, к 3 месяцу число инфицированных составило 27 женщин, через 6 месяцев – 4, через 12 месяцев – обнаруживалась у 2 пациенток. Число выявленной герпетической инфекции составило 8 случаев первоначально, к концу 3 месяца – 4, через 6 месяцев – 1 и через 12 месяцев – регистрировалась у одной женщины. Цитомегаловирусная инфекция выявлена у 5 женщин, к 3, 6 и 12 месяцу – не регистрировалась. Сопутствующие хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная и трихомонадная инфекции были элиминированы у всех пациенток к 6 месяцу наблюдения.

Таким образом, к 6 месяцу наблюдения нами выявлено только 11 рецидивов хронической генитальной инфекции, а к 12 месяцу – 6, что составило 7,43 % и 4,05% соответственно.

Частота рецидивов хронических вульвитов в исследуемых группах

Частота рецидивов вульвитов у пациенток основной группы и группы сравнения свидетельствует о том, что в основной группе пациенток с заболеваниями вульвы число рецидивов было значимо ниже, чем у женщин группы сравнения. Эффективность лечения пациенток основной группы составила 95,95%, что значимо выше стандартного лечения, эффективность которого привела к улучшению процесса у 42,7%.

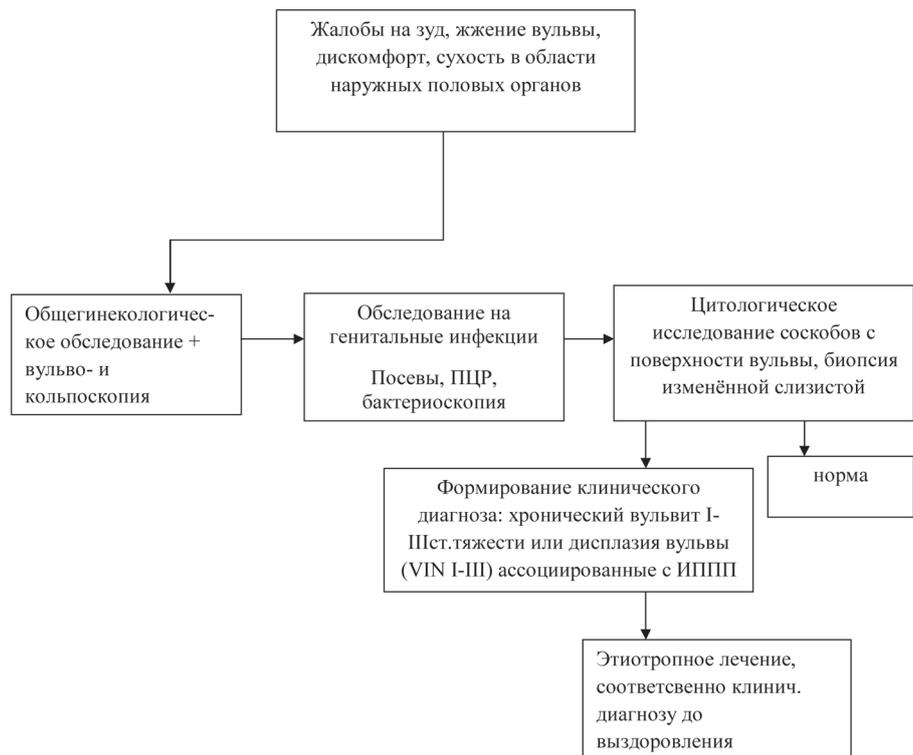
В результате нашего исследования нами предложен алгоритм обследования и лечения пациенток с хрониче-

скими заболеваниями вульвы.

Таким образом, у пациенток с хроническими длительно текущими заболеваниями вульвы, получавших неоднократные курсы симптоматического лечения, при бактериологическом, бактериоскопическом и ПЦР-исследованиях выявлены различные виды инфекций, преобладающим из них оказался генитальный кандидоз у 52,02% и вирус папилломы человека у 26,35% и бактериальная флора имела место у 12,8% женщин.

Выявление инфекционных возбудителей вульвитов в проспективной группе больных и проведение этио-

#### Алгоритм обследования и лечения пациенток с заболеваниями вульвы



тропной терапии позволило снизить число рецидивов с 57,3% до 4,05% и получить эффект от этиотропного лечения в 95,95% (p<0,005).

Таким образом, поражение вульвы воспалительным процессом носит типичный характер, ранее представленных картин (крауроза, лейкоплакии, склеротического лихена и т.д.). Однако, на наш взгляд, вполне доказательным выглядит признание диагноза хронический рецидивирующий вульвит I-III степени тяжести, так как этиотропная терапия привела к получению 95,9% эффективности лечения и позволила добиться восстановления нормального анатомо-морфологического состояния кожно-слизистого покрова вульвы. Доказательством явились исчезновения вульвоскопических изменений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – Минск: Выш. шк., 2002. – 416 с.
2. Кира Е.Ф., Муслимова С.З. Современный взгляд на не-трансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2008. – №1. – С.3-6.
3. Кулазин В.И., Маркина Е.И. Этиология и патогенез склеро-атрофического лихена вульвы // Рос. журн. кожных и

4. Левончук Е.А. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз: этиология, патогенез, лечение // Мед новости. – 2001. – №4. – С.40-43.
5. Лопатина Т.Н., Муслимова С. Урогенитальный кандидоз: современные представления // Врач. – 2008. – №2. – С.16-18.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Грибковые инфекции в гинекологии. Принципы лечения // Гинекология. – 2007. – Т. 9, №6. – С.4-6.

7. Русакевич П.С. Заболевания вульвы: Практическое рук-во. – М.: МИА, 2007. – С.73-1414.

8. Zarcone R., et al. Current etiopathogenetic views in vulvar cancer // Panminerva med. – 1997. – Vol. 39, №1. – P.30-34.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ГБОУ ИГМАПО, e-mail: eremeeva71@mail.ru, Реуцкая Марина Анатольевна – аспирант, Кулинич Светлана Ивановна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГАЙДАРОВ Г.Г., БАРДЫМОВА Е.В. – 2012  
УДК 614.2:616.379-008.64-084.3 (571.53)

### О ВЫЯВЛЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ РАБОТАЮЩИХ ГРАЖДАН ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В 2006-2010 ГГ.

*Гайдар Мамедович Гайдаров, Елена Владиславовна Бардымова*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – проф., д.м.н. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – проф., д.м.н. Г.М. Гайдаров)

**Резюме.** В статье представлены некоторые показатели, характеризующие выявление сахарного диабета среди работающего населения в рамках реализации дополнительной диспансеризации работающих граждан, обозначенной Приоритетным Национальным Проектом «Здоровье». В 2010 г. выявляемость сахарного диабета составила 0,03 на 100 осмотренных граждан против 0,7 в 2006 г. Доля сахарного диабета на поздних стадиях снизилась с 15,6% в 2006 г. до 0,5% в 2010 г. Охват диспансерным наблюдением лиц с сахарным диабетом увеличился с 67,0% в 2006 г. до 71,0% в 2010 г., при этом доля сахарного диабета, выявленного в течение 6 месяцев после прохождения дополнительной диспансеризации, выросла с 0,007% до 0,01%.

**Ключевые слова:** Приоритетный Национальный Проект «Здоровье», дополнительная диспансеризация, сахарный диабет, выявленная заболеваемость.

### ABOUT REVEALING OF A DIABETES DURING CARRYING OUT ADDITIONAL DISPANSERIZATSII WORKING CITIZENS OF THE IRKUTSK REGION IN 2006-2010 YEARS

*G.M. Gajdarov, E.V. Bardymova*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In article some indicators characterizing revealing of a diabetes among the working population within the limits of realization additional dispanserizatsii, are presented by the designated Priority National Project “Health”. In 2010 detectability of a diabetes has made 0,03 on 100 examined citizens against 0,7 in 2006, the diabetes share at late stages has decreased from 15,6% to 0,5%. Coverage dispanser supervision of persons with a diabetes has increased from 67,0% in 2006 to 71,0% in 2010, thus the share of the diabetes revealed within 6 months after passage additional dispanserizatsii has grown from 0,007% to 0,01%.

**Key words:** Priority National Project “Health”, an additional clinical examination, diabetes, identified morbidity.

Негативные тенденции в формировании демографической ситуации, рост общей заболеваемости населения, опережающие темпы роста сверхсмертности лиц трудоспособного возраста по сравнению с населением в целом требовали активного вмешательства со стороны государственных структур в сфере здравоохранения, что нашло отражение в принятии Приоритетного Национального Проекта «Здоровье» в 2006 г. Одним из основных направлений Проекта явилась дополнительная диспансеризация (ДД), направленная на раннее выявление заболеваний, в которой особая роль принадлежит профилактическим осмотрам различных контингентов экономически активного населения [5].

Программа ДД работающего населения направлена на раннее выявление и эффективное лечение заболеваний, в том числе социально значимых (сахарного диабета, туберкулеза, онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, поражений опорно-двигательного аппарата и др.). Этот факт тем более актуален, поскольку сахарный диабет давно уже приобрел размеры эпидемии среди неинфекционных заболеваний и рассматривается как медико-социальная проблема в силу нарастающей заболеваемости, в том числе среди лиц молодого возраста, ранней инвалидизации и высокой ле-

тальности больных [1].

По данным имеющихся публикаций, анализ хода реализации Проекта в субъектах РФ осуществляется преимущественно на основании оценки объемов выделяемых финансовых и технических средств, их распределения, оценки количественных показателей, характеризующих уровень выполнения мероприятий Проекта, достижения запланированных Министерством здравоохранения и социального развития РФ целевых параметров.

В отдельных работах отражены результаты контрольных проверок органами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития с указанием на недостатки, нарушения и некоторые проблемы выполнения тех или иных мероприятий Проекта в отдельных субъектах РФ [6]. В данной статье была предпринята попытка проанализировать результаты выявления сахарного диабета среди населения Иркутской области в период реализации данного направления с 2006-2010 гг.

#### Материалы и методы

Анализ выявляемости заболеваний в ходе проведения

ДД работающих граждан Иркутской области осуществлен на основании изучения сводных форм № 12-Д-1, 12-Д-1-07, 12-Д-1-08, 12-Д-1-09, 12-Д-1-10 «Сведения о дополнительной диспансеризации» и форм № 12-Д-02, 12-Д-2-07, 12-Д-2-08, 12-Д-2-09, 12-Д-2-10 «Результаты дополнительной диспансеризации», дополненных и измененных приказами Минздравосразвития России [2,3,4]. При анализе полученных данных использованы разнообразные способы статистической обработки материала: группировка и сводка материала в таблицы, расчет интенсивных и экстенсивных показателей.

**Результаты и обсуждение**

В 2006 г. ДД подлежали граждане, работающие в учреждениях бюджетной сферы в возрасте от 35 до 55 лет. Согласно плану ДД подлежало 99,7% работников бюджетной сферы, фактически из них прошли диспансеризацию 92,2%. В 7,5% случаев ДД была проведена, но не в полном объеме, что в конечном итоге не позволило определить группу здоровья. В 2007 г. ДД подлежали граждане, работающие в учреждениях бюджетной сферы всех возрастных групп, из них прошли ее 99,8%. В 2008 г. из числа подлежащих ДД работников бюджетной сферы 79,8% прошли диспансеризацию. В итоге, в 2006 г. в Иркутской области план по фиксированному пофамильному количеству прошедших ДД работников бюджетной и внебюджетной сферы был выполнен на 78,6%, в 2007 г. – 65,3%, в 2008 г. – 82,3%, в 2009 г. – 94,5%, в 2010 г. – 100,9%.

Уровень впервые выявленной заболеваемости увеличился с 71,2 на 100 осматриваемых в 2006 г. до 78,0 на 100 осматриваемых в 2010 г., с наибольшим значением показателя (91,8 на 100 осматриваемых) в 2008 г. (рис. 1). Изучение динамики структуры регистрируемой патологии по классам МКБ-10 показало, что болезни системы кровообращения занимали 1-е ранговое место ежегодно, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ были на 2-м месте до 2009 г., однако переместились на 3-е в 2010 г., уступив классу болезней глаза и придаточного аппарата, при этом последние оказались в 2010 г. на 2-м месте зарегистрированной патологии. При прохождении ДД доля заболеваний, выявленных на поздних стадиях, уменьшилась с 6,7% в 2006 г. до 0,9% в 2010 г. Увеличился процент госпитализации больных в стационары с 0,4% в 2006 г. до 0,8% в 2010 г., в том числе в специализированные медицинские учреждения (для оказания высокотехнологичной

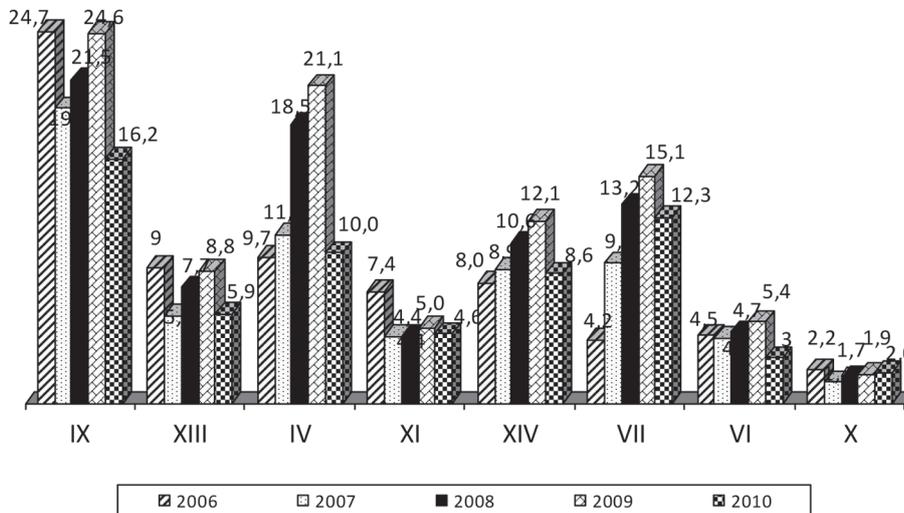


Рис. 1. Уровни первичной заболеваемости по классам болезней МКБ-10 в 2006-2010 гг. (на 100 осматриваемых).

медицинской помощи) – с 0,002% в 2006 г. до 0,02% в 2010 г.

За анализируемый период уровень выявленной заболеваемости напротив снизился с 275,5 на 100 осматриваемых в 2007 г. до 200,7 на 100 осматриваемых в 2010 г. Наибольшее значение данного показателя выявлялось в 2008 г. (293,5 на 100 осматриваемых) (рис. 2). Превышение впервые выявленной патологии над выявленной заболеваемостью при проведении медицинских осмотров в рамках ДД может свидетельствовать о недостаточном охвате выявленных больных дальнейшим динамическим наблюдением. В 2010 г. на первом месте по числу выявленных заболеваний были болезни глаза и придаточного аппарата (41,3 на 100 осматриваемых), на втором – болезни системы кровообращения (31,5), на третьем – болезни мочеполовой системы (26,4), далее – болезни костно-мышечной системы (22,9), болезни органов пищеварения (16,8), болезни эндокринной системы (13,2), нервной системы (13,0), органов дыхания (6,7).

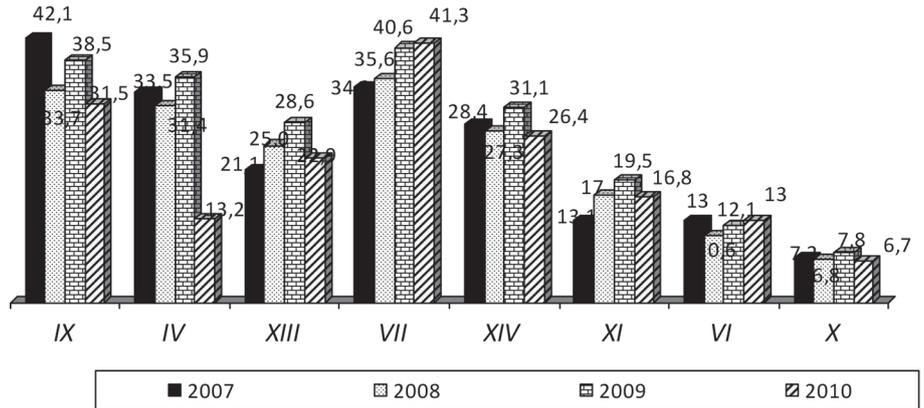


Рис. 2. Уровни выявленной заболеваемости по классам болезней в 2006 – 2010 гг. (на 100 осматриваемых).

Выявляемость сахарного диабета за 2006-2010 гг. снизилась с 0,7 до 0,03 на 100 осматриваемых граждан. Доля больных диабетом на поздних стадиях (вероятно – наличие поздних осложнений диабета) снизилась с 15,6% в 2006 г. до 0,5% в 2010 г., что при регистрируемом росте общей заболеваемости в регионе и в целом нельзя признать удовлетворительным. Снижился удельный вес госпитализированных в стационары с 4,1% в 2006 г. до 0,5% в 2010 г.

Окончательные итоги диспансеризации, когда ответственным терапевтом определяется группа здоровья, показали, что у лиц прошедших ДД из года в год преобладает III группа состояния здоровья (нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в амбулаторно-поликлинических учреждениях) и за 5 лет проведения диспансеризации составила наибольший удельный вес, далее – II группа состояния здоровья (граждане, имеющие риск развития заболевания), 3-е ранговое место составила I группа (практически здоровые), далее – IV группа здоровья (нуждающиеся в дополнительном обследовании и лечении в стационаре) и последнее место – V группе (нуждающиеся в высокотехнологичной медицинской помощи).

Из числа граждан, прошедших ДД, доля нуждающихся в санаторно-курортном лечении снизилась с 9,5% в 2006 г. до 5,3% в 2010 г. Незначительно изменилась с 0,5% в 2006 г. до 0,6% в 2010 г. доля направленных в стационары на дополнительное обследование. Увеличилась доля лиц, направленных на получение высокотехнологичной медицинской помощи, с 0,005% в 2006 г. до 0,02% в 2010 г.

По итогам ДД в 2006 г. охват диспансерным наблюдением снизился в 1,4 раза с 27,8% в 2006 г. до 19,7% в 2010 г. В отношении лиц с сахарным диабетом охват диспан-

серным наблюдением незначительно вырос с 67,0 % в 2006 г. до 71,0% в 2010 г. Полученные данные все же позволяют сделать предположение о том, что несмотря на все проводимые мероприятия в рамках ДД конечные или запланированные результаты могут быть не достигнутыми, т.е. медико-социальная эффективность будет низкой.

В тоже время выявляемость заболеваний в течение 6 месяцев после прохождения ДД увеличилась с 0,2 случая заболеваний на 100 прошедших осмотр в 2006 г. до 0,8 на 100 диспансеризуемых в 2010 г., при этом доля сахарного диабета изменилась с 0,007% до 0,01%. Возможно, это объясняется тем, что учреждение здравоохранения, проводившее дополнительную диспансеризацию не по месту жительства гражданина, после определения группы состояния здоровья

передает копию заполненной «Карты учета дополнительной диспансеризации работающего гражданина» (с результатами лабораторных и функциональных исследований) в учреждение здравоохранения по месту жительства для дальнейшего динамического наблюдения и формирования сводных сведений о состоянии здоровья.

Таким образом, данные проведенного исследования позволяют признать результаты реализации профилактических осмотров в рамках ДД работающих граждан недостаточно эффективными в плане выявления сахарного диабета среди населения, и рост отдельных показателей диктует необходимость ускоренной разработки методических материалов на федеральном уровне по дальнейшему наблюдению контингента больных, выявленных в результате ДД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдаров Г.М., Абашинов Н.Н., Скрипко А.А. Обязательное медицинское страхование в России: Учебное пособие. – Иркутск, 2008. – 192 с.
2. Исаева У.С., Асхабова Л.М. Эндокринологическая заболеваемость и медико-социальная характеристика больных // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – №2. – С.65-69.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. №188 «О порядке и объеме проведения дополнительной диспансеризации граждан, работающих в государственных и муниципальных учреждениях сферы образования, здравоохранения, социальной защиты, культуры, физической культуры и спорта и в научно-исследовательских учреждениях».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.01.2007 г. №47 «О проведении дополнительной диспансеризации

граждан, работающих в государственных и муниципальных учреждениях образования, здравоохранения, социальной защиты, культуры, физической культуры и спорта и в научно-исследовательских учреждениях».

5. Приказ Минздравсоцразвития России от 20.02.2008 г. №80н «О проведении в 2008-2009 гг. дополнительной диспансеризации работающих граждан».

6. Честикова Е.В. Основные результаты и перспективы диспансеризации населения в свете Национального проекта «Здоровье» (на примере крупной городской поликлиники Санкт-Петербурга): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 22 с.

7. Юргель Н.В., Никонов Е.Л. Мониторинг реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2007. – №2. – С.3-7.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 2, e-mail: evbardymova@mail.ru, тел. (3952) 201082, Бардымова Елена Владиславовна – ассистент, к.м.н.; Гайдаров Гайдар Мамедович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

© ЛОПУХОВА В.А. – 2012  
УДК 616.248-08

### БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: РЕГИОНАЛЬНАЯ СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

*Виктория Александровна Лопухова*

(Волгоградский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Петров, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Петров)

**Резюме.** С целью получения современных данных о качестве фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) впервые проведено региональное фармакоэпидемиологическое исследование структуры потребления лекарственных средств (ЛС) при лечении среднетяжелой БА в реальной клинической практике. В работе была использована методология «определенной суточной дозы» – Defined Daily Dose (DDD). Данные о потреблении ЛС для стационаров выражались в виде DDD/100 койко-дней, для амбулаторно-поликлинических учреждений – DDD/100 больных. Полученные данные свидетельствуют об имеющихся отличиях в клинико-фармакологических подходах к выбору и применению ЛС между врачами различных специальностей на уровне первичного звена здравоохранения, а также между стационарами различного уровня.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, структура потребления, фармакотерапия.

### BRONCHIAL ASTHMA: REGIONAL STRUCTURE OF MEDICATIONS CONSUMPTION IN MEDICAL DEPARTMENTS

*V.A. Lopukhova*

(Volgograd State Medical University)

**Summary.** For the purpose of modern reception data about quality of pharmacotherapy of a bronchial asthma for the first time it is spent regional pharmacoepidemiological research of the medications consumption structure at patients with bronchial asthma in real clinical practice. The obtained data testify to available differences in clinic-pharmacological approaches to a choice and application the medications between doctors of various specialties specialties in out-patient department, and also between hospitals of various level.

**Key words:** bronchial asthma, consumption structure, pharmacotherapy.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний. По статистическим данным Минздравсоцразвития России число больных этим заболеванием ежегодно увеличивается в среднем на 7% [5]. БА входит в число десяти главных неинфекционных

хронических заболеваний, являющихся основной причиной смерти в среднем и пожилом возрасте, сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года, женщин – на 13,5 лет [7]. При этом продолжительность жизни лиц, страдающих хроническими респираторными заболеваниями,

в РФ на 10-15 лет меньше, чем в развитых странах Европы. Основной причиной наступления неблагоприятного исхода заболевания является отсутствие адекватного лечения больных, отсутствие систематического врачебного наблюдения, тяжелое течение заболевания. Плохая первичная диагностика заболевания обусловлена недостаточной осведомленностью врачей первичного звена здравоохранения о критериях диагностики и стандартах лечения, недостаточной материально-технической базой лечебных учреждений [5]. Проблема рационального использования ЛС является одной из наиболее актуальных в современном практическом здравоохранении [4]. Совершенствование лекарственного обеспечения в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) необходимо начинать с анализа имеющихся ресурсов, эффективное и рациональное перераспределение которых позволит в значительной степени повысить качество оказания медицинской помощи больным БА [1]. Обзоры потребления ЛС позволяют получить количественные данные о структуре использования ЛС на разных уровнях (ЛПУ или организация, город, область, регион, государство) [2]. Для получения современных данных о качестве фармакотерапии БА в реальной клинической практике возникла необходимость в проведении методологически корректных исследований структуры потребления ЛС [8] у больных БА в лечебных учреждениях различных регионов РФ.

Цель работы: Изучить региональную структуру потребления ЛС, используемых для базисной терапии среднетяжелой БА в лечебных учреждениях.

### Материалы и методы

В рамках ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования была использована методология «определенной суточной дозы» – Defined Daily Dose (DDD). Данные о потреблении ЛС для стационаров выражались в виде DDD/100 койко-дней, для амбулаторно-поликлинических учреждений – DDD/100 больных. Величина DDD для каждого конкретного препарата была взята из информации центра потребления ЛС ВОЗ [6]. В качестве источника информации о потреблении ЛС при фармакотерапии среднетяжелой БА были использованы данные 527 историй болезней и амбулаторных карт больных за период 2009-2010 гг. Выбор источников первичной медицинской документации проводился на основании критериев включения / исключения. Больные с сопутствующими заболеваниями, которые могли существенно повлиять на характер течения заболевания и проводимую медикаментозную терапию, в исследование не включались. Ретроспективный анализ выполнен с использованием специально разработанной индивидуальной регистрационной карты (ИРК), в которую переносились данные из первичной медицинской документации в случае соответствия критериям включения в исследование. Для этого были проанализированы данные около 5 000 больных. В ИРК содержались вопросы, касающиеся демографических, анамнестических данных больных, тактике лечения БА врачами различных специальностей (участковыми терапевтами и пульмонологами) Курского региона, наблюдавших больных во время амбулаторно-поликлинического, стационарного лечения по поводу БА, а также рекомендаций, которые получили больные после выписки из соответствующего стационара.

Работа с данными проводилась при помощи электронных таблиц Microsoft® Excel 2003. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Для статистической обработки данных применялись методы описательной статистики.

### Результаты и обсуждение

Выявленная структура потребления ЛС при фармакотерапии БА в исследуемых стационарах характеризуется широким использованием фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА). При количественном анализе установлено, что в пульмонологическом отделении областной больницы при лечении среднетяжелой БА симбиоркорт назначался 54% больных с интенсивностью использования 5,5 DDD/100 койко-дней и в 27% случаев применялся серетид (7,6 DDD/100 койко-дней). В городском стационаре

комбинированные препараты назначались в 91,6% случаев с применением симбиоркта у 58,3% больных (6,3 DDD/100 койко-дней) и серетидом с интенсивностью 10,1 DDD/100 койко-дней.

Объем потребления ИГКС в стационаре областного уровня составил 8,4 DDD/100 койко-дней, чаще назначались беклометазон (9,8%) и будесонид (6,7%), реже флутиказон пропионат (2,5%), предписываемые дозы этих ЛС находились в диапазоне преимущественно средних доз. Аналогичная структура применения ИГКС установлена в городской больнице, при этом достоверных отличий в частоте и интенсивности назначения ЛС между исследуемыми ЛПУ установлено не было ( $p > 0,05$ ). Обращает на себя внимание частое назначение пролонгированных препаратов теофиллина (теопек / теотард) как в областной больнице (43,8%), так и в городском стационаре (41,7%) с интенсивностью не более 15 DDD/100 койко-дней.

В исследовании установлены достоверные различия по применению системных глюкокортикостероидов (СГКС) между исследуемыми ЛПУ ( $p < 0,05$ ). Из препаратов данной группы преимущественно назначался преднизолон с интенсивностью применения 43 DDD/100 койко-дней в областном стационаре и 67 DDD/100 койко-дней в городской больнице, где использовался в большинстве случаев одновременно с парентеральным введением верапамила (32 DDD/100 койко-дней) и аминофиллина (6 DDD/100 койко-дней).

Следует отметить, что в областной больнице небулайзерная терапия комбинацией  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического средства (ипратропия бромид) назначалась достоверно чаще (81%) по сравнению с городским стационаром ( $p < 0,05$ ).

Анализ эффективности рекомендаций при выписке из пульмонологических отделений для амбулаторной терапии позволил установить назначение 90% больных в качестве базисной терапии фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА в дозах, обеспечивающих контроль над заболеванием, а также практически полный отказ от использования метилксантинов и кетотифена.

Выявленная структура потребления ЛС на уровне первичного звена здравоохранения характеризуется преимущественным предпочтением в использовании комбинированных ЛС (симбиоркт / серетид) как участковыми терапевтами, так и пульмонологами, объем потребления которых составил не менее 10 DDD/100 больных. Вместе с тем, в исследовании установлены различия в характере базисной терапии среднетяжелой БА, проводимой врачами различных специальностей первичного звена здравоохранения. Так, пульмонологи в 1,3 раза чаще применяли комбинированные ЛС по сравнению с участковыми терапевтами ( $p < 0,05$ ), которые в большинстве случаев назначают данные ЛС по инициативе пульмонологов, проводивших консультацию и обследование больного в лечебных учреждениях. Следует отметить, что участковые терапевты 37% больным назначали в виде монотерапии различные дозы ИГКС (низкие – 34%, средние – 53% и высокие дозы – 13%), а так же их комбинации с ингаляционными ДДБА. Объем потребления ИГКС при фармакотерапии среднетяжелой БА составил 7,8 DDD/100 больных, при этом чаще назначались будесонид (5,4 DDD/100 больных) и флутиказон пропионат (3,2 DDD/100 больных). Анализ первичной документации пациентов, включенных в исследование, показал, что врачи пульмонологи при фармакотерапии среднетяжелой БА более грамотно подошли к выбору противоастматических средств, в дозах, обеспечивающих контроль над заболеванием. При этом ассортимент ЛС, используемый пульмонологами, отличался от назначений участковыми терапевтами, которые применяли при фармакотерапии БА ЛС, не имеющие доказанной клинической эффективности: кетотифен, бромгексин, теофедрин, аминофиллин (таб.), что косвенно указывает на сложившиеся стереотипы назначения малоэффективных препаратов участковыми терапевтами. Однако интенсивность применения данных ЛС не превышала 10 DDD/100 больных. С другой стороны, обращает внимание неоправданно интенсивное (26,7 DDD/100 больных) применение участковыми терапевтами пролонгированных препаратов теофиллина (теопек, теотард).

Исходя из вышеизложенного, количественное исследование структуры потребления ЛС при фармакотерапии среднетяжелой БА в реальной клинической практике позволило

выявить и оценить основные проблемные аспекты, связанные с использованием противоастматических препаратов. Полученные данные свидетельствуют об имеющихся отличиях в клинико-фармакологических подходах к выбору и применению ЛС между врачами различных специальностей на уровне первичного звена здравоохранения, а также между стационарами различного уровня, что обуславливает необ-

ходимость проведения целенаправленных образовательных программ по вопросам рациональной фармакотерапии БА. На основании проведенного фармакоэпидемиологического исследования определен масштаб, аналитическая перспектива и адекватный выбор метода последующего клинико-экономического анализа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лопухова В.А. Анализ рациональности использования финансовых ресурсов лечебно-профилактических учреждений при фармакотерапии бронхиальной астмы // Ремедиум. – 2011. – №4. – С.166-167.
2. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
3. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 336 с.
4. Ростова Н.Б., Солонина А.В. О рациональном использовании лекарственных средств // Здравоохранение РФ.

– 2008. – №3. – С.42-44.

5. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы). – М., 2009.
6. About ATC/DDD system. Oslo: World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd>.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). – National institutes of health Heart, Lung, and Blood Institute, 2009.
8. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. – Oslo, Norway, 2003. – P.1-47.

**Информация об авторе:** 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, e-mail: lovictorial@gmail.com, Лопухова Виктория Александровна – докторант, к.м.н.

© ТАРАСЕНКО И.В. – 2012

УДК 366.626:661.12:616.24-007.272-036.12

#### ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНЫХ И ВРАЧЕЙ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*Иван Викторович Тарасенко*

(Волгоградский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Петров, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Петров)

**Резюме.** В целях изучения приверженности больных и врачей к проводимой и назначаемой фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) проведено одномоментное аналитическое региональное фармакоэпидемиологическое исследование путем интервьюирования больных в условиях амбулаторного приема и анонимного анкетирования участковых терапевтов поликлиник городских лечебно-профилактических учреждений и центральных районных больниц. Полученные результаты позволили выявить и оценить факторы комплайенса и возможности его улучшения у больных ХОБЛ в лечебных учреждениях.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, приверженность лечению, комплайнс.

#### PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH OF PATIENTS' AND DOCTORS' ADHERENCE TO PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*I.V. Tarasenko*

(Volograd State Medical University)

**Summary.** For the purpose of studying the patients and doctors adherence to conducting and prescribing pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease the regional pharmacoepidemiological research has been conducted. The results obtained have allowed to reveal and estimate compliance factors and possibilities of its improvement in the patients with chronic obstructive pulmonary disease in medical institutions.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, adherence to treatment, compliance.

Внедрение концепции доказательной медицины знаменовало появление качественно нового подхода к поиску, оценке и использованию медицинской информации. В этой связи основными инструментами наравне с рандомизированными клиническими исследованиями оказались фармакоэпидемиология и фармакоэкономика, основной задачей которых является обеспечение рационального использования лекарственных средств (ЛС) [4]. Качественные исследования потребления ЛС позволяют оценить особенности отношения медицинского персонала и больных к применению препаратов (анализ практики назначений препаратов, изучение приверженности к лечению и др.), которые ставят своей целью оценить, является ли данная лекарственная терапия рациональной или нет [7]. По данным ВОЗ, длительное соблюдение назначений врача при хронических заболеваниях наблюдается лишь в 50% случаев [8]. Низкая приверженность больных к лечению является одной из наиболее важных проблем как в практическом здравоохранении в целом, так и в

отношении рациональной фармакотерапии ХОБЛ. При этом большинство факторов низкой приверженности больных к терапии являются управляемыми [5]. Следует отметить, что оценка знаний врачей современных рекомендаций по лечению ХОБЛ, их приверженность к дифференцированному выбору различных препаратов является отправной точкой рациональной фармакотерапии, от которой зависят конечные результаты лечения [6]. Вместе с тем, в ходе проведенного фармакоэпидемиологического исследования между стационарами различного уровня Курского региона выявлены различия в качестве, количестве и интенсивности применения ЛС при лечении больных ХОБЛ и установлены тенденции потребления в наиболее значимых фармакотерапевтических группах [2]. Исходя из вышеизложенного, весьма актуальным является оценка предпочтений промежуточных и конечных потребителей ЛС при фармакотерапии ХОБЛ в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) различных регионов РФ.

Цель работы: провести исследование приверженности больных и врачей к проводимой и назначаемой фармакотерапии ХОБЛ, определить факторы комплайенса и возможности его улучшения.

### Материалы и методы

В исследование было включено 152 больных III-IV стадией ХОБЛ (средний возраст  $52,3 \pm 7,8$  лет) и 63 врача-терапевта первичного звена здравоохранения, имеющих постоянную практику лечения больных ХОБЛ. Исследование приверженности больных и врачей к проводимой и назначаемой фармакотерапии проводилось путем интервьюирования больных в условиях амбулаторного приема и анонимного анкетирования участковых терапевтов поликлиник городских ЛПУ (59%) и центральных районных больниц (41%) в течение 2010 г. В ходе работы изучались: клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование; структура реально используемых больными ХОБЛ препаратов; факторы, влияющие на комплайнс и способы его улучшения, а также субъективная оценка больными эффективности проводимого лечения.

При анкетировании врачей оценивалась приверженность к дифференцированному выбору ЛС, их комбинаций, в том числе частота использования различных фармакологических групп ЛС, которые, по мнению респондентов, способны обеспечить контроль над симптомами заболевания, а также изучались вопросы, касающиеся тактики изменения фармакотерапии при развитии обострения заболевания или утяжеления его формы.

Данные, полученные в ходе исследования, заносились в электронные таблицы Microsoft® Excel 2003, с последующим анализом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Для статистической обработки данных применялись методы описательной статистики, корреляционный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных установлено, что с Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [1] знакомы 92% опрошенных врачей, а используют ее в повседневной практике – 87%. При этом значимых отличий в степени информированности между врачами ЛПУ различного уровня установлено не было ( $p>0,05$ ). Главным вопросом анкет было изучение применения лекарственных препаратов по отдельным фармакологическим группам, которые используются врачами и больными для лечения ХОБЛ. Так, при оценке приверженности врачей к назначению разных ЛС оказалось, что терапевты городских ЛПУ, по сравнению с врачами ЦРБ, в 1,8 раза чаще рекомендуют использование комбинированных ЛС (симбикорт, серетид) для терапии ХОБЛ III-IV стадии ( $p<0,05$ ). Вместе с тем, не более трети терапевтов городских поликлиник и стационаров считают необходимым назначение этих ЛС, а 50% опрошенных считают основными препаратами М-холиноблокаторы,  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и их комбинацию (беродуал). Тем не менее, 78% терапевтов амбулаторно-поликлинического звена назначают комбинированные ЛС по инициативе врачей-пульмонологов, которые проводили консультацию и обследование больного, а врач-терапевт продолжал назначенную фармакотерапию. Более 70% врачей городских ЛПУ считают необходимым назначение таблетированных бронходилататоров, отдавая предпочтение пролонгированным препаратам теофиллина (теопек, теотард), при этом значимых отличий по использованию этих ЛС между ЛПУ различного уровня установлено не было ( $p>0,05$ ). Однако 18% врачей

ЦРБ не исключают возможность использования аминофиллина. В качестве вспомогательной терапии все респонденты отметили возможным применение муколитических средств в комплексной терапии заболевания. Среди антимикробных препаратов (АМП) врачи городских ЛПУ отдают предпочтение цефалоспорином III поколения, фторхинолонам (преимущественно ципрофлоксацин), макролидам (азитромицин, кларитромицин). Из АМП терапевты ЦРБ назначают цефалоспорины II и III поколений, макролиды (эритромицин, азитромицин), антибиотики из группы пенициллинов (полусинтетические и ингибитор-защищенные).

При оценке мнений врачей об эффективных способах улучшения приверженности к лечению, выявлено, что наибольшее значение в достижении комплайенса респонденты придают хорошей информированности больных ХОБЛ о заболевании, способах лечения и профилактики. При этом установлена значимая положительная корреляционная зависимость между данным мнением и стажем работы врача ( $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ), а также квалификационной категорией ( $r=0,53$ ,  $p=0,04$ ). Необходимо отметить, что большинство терапевтов первичного звена к основным причинам низкой приверженности лечению ХОБЛ относят высокую стоимость ЛС, недостаточную информированность больных, возникновение нежелательных лекарственных реакций (НЛР), неудовлетворенность результатами лечения, особенности характера и личности больного.

При исследовании приверженности больных ХОБЛ врачебным предписаниям оказалось, что 52% больных ХОБЛ не строго следуют рекомендациям лечащего врача в большинстве случаев в связи с высокой стоимостью ЛС (54%); из-за сложившихся стереотипов лечения у больных (недоверие к ЛС и/или к врачу) – 21%; в 10% случаев – по причине недостаточной информированности о заболевании, способах лечения; забывчивости – 10%; в связи с развитием побочных эффектов – 5%. Следует отметить, что факт самолечения подтвердили 24% больных с ХОБЛ.

Выявленная структура потребления лекарственных препаратов у больных III-IV стадией ХОБЛ характеризуется широким использованием пролонгированных форм теофиллина (теопек / теотард), комбинированных ЛС (ингаляционные глюкокортикостероиды +  $\beta_2$ -агонист длительного действия). Также наиболее востребованными являются, муколитические средства (амброксол, бромгексин), комплексный препарат – беродуал. Вместе с тем обращает на себя внимание применение антимикробных препаратов без назначения врача в более чем 20% случаев.

При сравнительном анализе данных о средних розничных ценах на лекарственные препараты в аптечной сети и вариантах предпочтений приобретения их больными ХОБЛ, установлено, что наиболее востребованы препараты с невысокой стоимостью, более дешевые аналоги (генерики), чем оригинальные ЛС.

Таким образом, проведенное одномоментное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование свидетельствует о различиях в предпочтениях врачей при назначении лекарственной терапии больным ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях ЛПУ различного уровня. Следует отметить, что опрос больных представляет собой важное звено в достижении стратегических задач лечения ХОБЛ, и позволяет оценить не только медицинские, но и медико-социальные аспекты, связанные с доступностью лекарственного обеспечения и удовлетворенностью лечением. Вместе с тем, изучение реального применения лекарственных препаратов показало, что около половины больных ХОБЛ не строго следовали врачебным предписаниям, при этом большинство из этих больных приобретали более дешёвые аналоги рекомендованных врачами ЛС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2007.
2. Лопухова В.А., Тарасенко И.В. Фармакоэпидемиологическое исследование потребления лекарственных средств у больных хронической обструктивной болезнью лёгких в стационарных условиях // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т. 35. №3. – С.87-89.

3. Решетько О.В., Луцевич К.А., Луцевич Т.С., Ардентова Н.Н. Отсутствие приверженности к лечению как проблема рациональной фармакотерапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т. 1. №2. – С.75-80.
4. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
5. Прикладная фармакоэпидемиология / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.

6. Пульмонология / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 336 с.

7. Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России //

Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18. №1. – С.86-92.

8. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2005.

**Информация об авторах:** 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, e-mail: tarivanvik@gmail.com, Тарасенко Иван Викторович – докторант, к.м.н.

© КАРЕВА Н.Н., БААТАР Б. – 2012  
УДК 614.27: 614.39

## К ВОПРОСУ РЕГУЛИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ АПТЕЧНОЙ СЛУЖБЫ (НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И УЛАН-БАТОРА)

*Нина Николаевна Карева, Бадамцэцэг Баатар*

(Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н. И.А. Наркевич; кафедра управления и экономики фармации, зав. - д.ф.н. И.А. Наркевич)

**Резюме.** Изучение и обобщение литературных данных по теме позволило установить, что на всех этапах развития аптечной службы России (кроме настоящего времени), размещение аптек подлежало регулированию со стороны государства, а также то, что в современных условиях размещение аптечных организаций подлежит государственному регулированию в большинстве зарубежных стран. В ходе исследования определены радиусы обслуживания населения аптеками, число жителей, приходящихся на одну аптеку, по каждому административно-территориальному району С-Петербурга и Улан-Батора. Проведены картографический анализ всех районов С-Петербурга и Улан-Батора и натурный эксперимент по шаговому замерам расстояния между аптеками на отдельном участке С-Петербургского района. Доказана ошибочность регулирования размещения аптек через радиус обслуживания и целесообразность регулирования через расстояние между аптеками.

**Ключевые слова:** регулирование развития аптечной службы, размещение аптечных организаций, радиус обслуживания аптеки, расстояние между аптеками.

## ON THE REGULATION OF PHARMACY SERVICES DEVELOPMENT (IN REGIONS OF THE SAINT-PETERSBURG AND ULAN-BATOR)

*N.N. Kareva, B. Baatar*

(Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy)

**Summary.** Studying and generalization of literature data on a theme has allowed to establish, that at all stages of pharmacy services development in Russia (except present time), regulation of pharmacy location was mandated by State. In the course of research, radius of the service by pharmacies and a number of inhabitants per pharmacy in administrative division of S-Petersburg and Ulan Bator have been defined. The cartographical analysis of all regions of S-Petersburg and Ulan Bator and field observation by step-by-step gauging of distance between pharmacies at oneregion of S-Petersburg have been carried out. The inaccuracy of regulation pharmacy location through radius of service and expediency of regulation through distance between pharmacies have been proved.

**Key words:** regulation of the pharmacy services, location of pharmacies, radius of the services, distance between pharmacies.

Одним из направлений государственной политики в области лекарственного обеспечения населения является совершенствование механизмов государственного регулирования. Один из аспектов государственного регулирования связан с развитием и размещением аптечных организаций на территории субъекта.

Аптечная служба как в России, так и в Монголии, в течение последних двух десятилетий развивалась стихийно без должного действия специфических входных барьеров.

Вышеизложенное позволяет считать вопрос регулирования размещения аптек актуальным для обоих государств.

Целью настоящего исследования является изучение размещения аптек в городах: Санкт-Петербурге и Улан-Баторе, которые являются одними из наиболее развитых, региональных рынков обоих государств.

### Материалы и методы

Объектом исследования являлась организация размещения аптек Санкт-Петербурга и Улан-Батора по административно-территориальным районам. 824 аптеки Санкт-Петербурга и 475 аптек Улан-Батора составили генеральную выборку исследования.

Работа выполнена с применением современных методов: ретроспективного анализа, математико-статистических

методов исследования, картографического анализа, сравнительного анализа и натурного эксперимента.

### Результаты и обсуждение

Для решения поставленных задач нами проведены изучение и ретроспективный анализ законодательных и нормативных документов России и Монголии по вопросу регулирования аптечной службы, а также изучен зарубежный опыт.

Изучение нормативных и законодательных документов в ретроспективе показало, что первым законом, положившим начало фармацевтической правовой базе на Руси, стал Указ Петра I от 22 ноября 1701 г. Указ преследовал цель – создать благоприятные условия для будущих владельцев аптек: устранить конкурентную торговлю лекарствами за пределами аптек, ввести аптечную монополию на количество аптек. Петровская монополия призвана была служить стимулом роста городской аптечной организации.

Сущность аптечной монополии сводилась к тому, что производство и продажа лекарственных препаратов должны были осуществляться только посредством аптек, причем в каждом районе города разрешалось открывать только одну аптеку, а на открытие другой аптеки требовалось разрешение владельца уже имевшейся. Это обстоятельство гарантировало аптекарям высокий и постоянный доход [1].

Установлено, что в России за период с 1701 по 1997 гг., вопрос размещения аптечных организаций регламентировался на каждом этапе развития аптечной службы, при этом менялся лишь один показатель – число жителей на одну аптечную организацию, а такой норматив, как радиус обслуживания одной аптеки, не изменялся. В последние 2 десятка лет размещение аптечных организаций в России не регулируется.

В Монголии вопросу регулирования размещения аптек значения не придавалось до 2011 г. В 2011 г. национальным стандартом ГОСТ 5260:2011 «Единые требования к аптечным организациям» утверждены 2 норматива: расстояние между аптеками, которое должно быть не менее 0,5 км, и число жителей, приходящихся на одну аптеку, должно составлять 5000 человек.

Изучение зарубежного опыта по вопросу организации размещения аптек показало, что в большинстве зарубежных стран правила и нормы размещения аптек подлежат государственному регулированию. В разных странах в качестве нормативов выступают различные показатели: в частности, в Англии существуют определенные нормы расположения аптечных организаций, открытие аптек «дверь в дверь» не допускается, за этим следят органы местной власти, и они определяют, насколько необходима в том или ином районе дополнительная аптека. В Финляндии разрешают открытие аптеки только на месте бывшей аптеки; в Марокко основным критерием является расстояние между аптеками (которое может составлять от 200 до 500 м); в Португалии и Испании минимальное расстояние между аптеками не должно быть менее 250 м. В Германии число открываемых аптек зависит от числа врачей (на одну аптеку должно приходиться три врача). В Бельгии на одну аптечную организацию должно приходиться не менее 2 тыс. жителей, во Франции – не менее 2,5 тыс., в Хорватии и Венгрии – 5 тыс., в Швеции – 10,4 тыс. жителей [2,3].

Таким образом, в большинстве стран размещение аптечных организаций регулируется, но по разным показателям.

Поскольку количество жителей, приходящихся на одну аптеку, являлось в России одним из ранее действовавших нормативов, а в Монголии – действующим в настоящее время, нами было рассчитано фактическое количество жителей, приходящихся на одну аптеку в Санкт-Петербурге и Улан-Баторе, что представлено на рисунках 1 и 2. Количество аптечных организаций, определенных и ранжированных нами в каждом из районов Санкт-Петербурга и Улан-Батора, представлено в таблицах 1 и 2. Статистические данные по количеству жителей в районах, по площадям районов Санкт-Петербурга и Улан-Батора получены из официальных порталов [5,6].

Наименьшее количество жителей на одну аптеку в Санкт-Петербурге приходится в Центральном районе – 2935, Кронштадтском – 3193, Курортном – 3750, Адмиралтейском – 3854 и Петроградском – 4706 человек. Наибольшее количество жителей на одну аптеку приходится во Фрунзенском

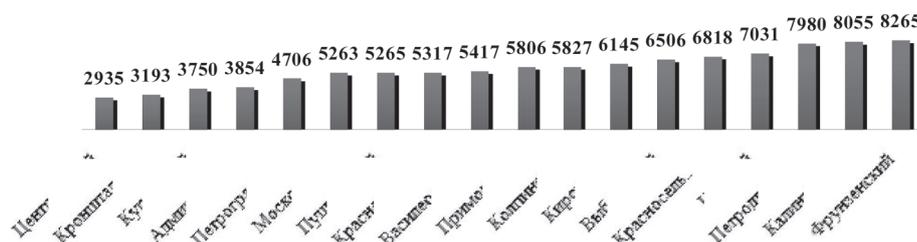


Рис. 1. Количество жителей С-Петербурга, приходящихся на одну аптеку.

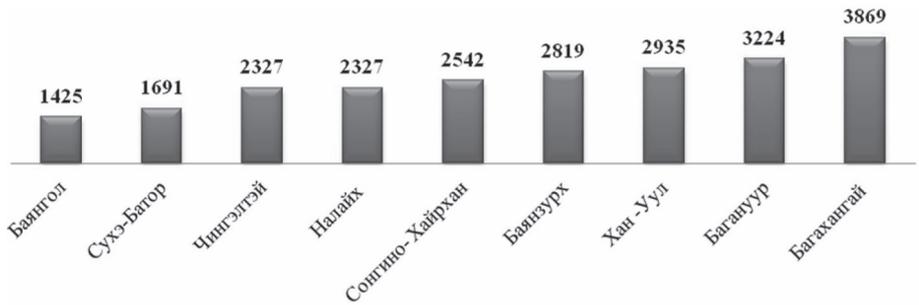


Рис. 2. Количество жителей Улан-Батора, приходящихся на одну аптеку.

районе – 8265, Калининском – 8055 и Петродворцовом – 7980 человек. В среднем в Санкт-Петербурге количество жителей, приходящихся на одну аптеку – 5,7 тыс. Сравнительный анализ числа жителей, приходящихся на одну аптеку в разных районах города, не позволил выявить закономерности развития аптечной службы Санкт-Петербурга: нельзя утверждать, что в районах, где больше аптек, там меньше число жителей, приходящихся на одну аптеку, и наоборот.

Из рисунка 2 видим, наименьшее количество жителей на одну аптеку приходится в таких районах Улан-Батора как: Баянгол – 1425, Сухэ-Батор – 1691, Чингэлтэй и Налайх – 2327 человек. Наибольшее количество жителей на одну аптеку приходится в районах: Багахангай – 3869, Багануур – 3224 и Хануул – 2935 человек.

В среднем в Улан-Баторе количество жителей, приходящихся на одну аптеку, – 2,5 тыс. Полученные результаты по Улан-Батору значительно ниже действующего норматива (5000 жителей на одну аптеку), что свидетельствует о необходимости внесения коррективы в национальный стандарт Монголии.

Радиусы обслуживания аптек в Санкт-Петербурге

№ п/п	Районы	Площадь района (кв.км)	Кол-во аптек	Площадь обслуживания одной аптеки (км²)	Радиус обслуживания одной аптеки (км)
1	Адмиралтейский	13,82	41	0,34	0,329
2	Василеостровский	14,64	36	0,41	0,361
3	Выборгский	115,38	68	1,70	0,735
4	Калининский	40,12	58	0,69	0,468
5	Кировский	48,00	62	0,77	0,495
6	Колпинский	106,00	30	3,54	1,063
7	Красногвардейский	56,83	60	0,95	0,550
8	Красносельский	115,00	44	2,61	0,911
9	Кронштадтский	19,35	13	1,49	0,688
10	Курортный	282,00	18	15,67	2,233
11	Московский	71,00	57	1,25	0,630
12	Невский	62,00	64	0,97	0,555
13	Петроградский	24,00	34	0,71	0,475
14	Петродворцовый	115,34	15	7,69	1,564
15	Приморский	109,87	71	1,55	0,702
16	Пушкинский	239,95	23	10,43	1,822
17	Фрунзенский	36,00	49	0,73	0,482
18	Центральный	17,00	81	0,21	0,258
ИТОГО		1439,00	824	48,86	3,944

Таблица 1

Установлено, что в Улан-Баторе число жителей, приходящихся на одну аптеку, в 2,3 раза меньше, чем в Санкт-Петербурге, таким образом, можно сказать, что лекарственная помощь населению по этому показателю в Улан-Баторе более доступна.

Далее мы перешли к изучению второго норматива – радиуса обслуживания одной аптеки. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

Видим, что наименьший радиус обслуживания одной аптеки С-Петербурга в Центральном районе – 0,258 км, Адмиралтейском – 0,329 км, Василеостровском – 0,361 км, и Колпинском – 0,386 км. В Калининском районе – 0,468 км, Петроградском – 0,475 км,

Радиусы обслуживания аптек в Улан-Баторе

№ п/п	Районы	Площадь района (кв.км)	Кол-во аптек	Площадь обслуживания одной аптеки (км <sup>2</sup> )	Радиус обслуживания одной аптеки (км)
1	Баянгол	29,50	115	0,26	0,3
2	Сонгино-Хайрхан	1200,60	86	13,96	2,1
3	Чингэлтэй	89,30	58	1,54	1,7
4	Баянз рх	1244,10	78	15,95	2,3
5	Хан-Уул	484,70	32	15,15	2,2
6	С хбаатар	208,40	76	2,75	1,8
7	Багануур	620,20	8	77,53	4,9
8	Багахангай	140,00	10	14,00	2,1
9	Налайх	687,00	12	57,25	4,2
Итого		4704,40	475	9,91	1,77

Фрунзенском – 0,482 км, Кировском – 0,495 км, в этих районах радиус обслуживания одной аптеки меньше чем ранее действовавший норматив (не более 0,5 км). Наибольший радиус обслуживания жителей одной аптекой в пригородных районах: в Курортном районе – 2,233 км, Пушкинском – 1,822 км, Петродворцовом – 1,564 км и Колпинском – 1,063 км.

Как видим из таблицы 2, наименьший радиус обслуживания одной аптеки в районе Баянгол – 0,3 км. Наибольший радиус обслуживания жителей одной аптекой в районе Багануур – 4,9 км; радиусы обслуживания в других районах равны: Баянзурх – 2,3 км, Хан-Уул – 2,2 км, Сонгино-Хайрхан и Багахангай – 2,1 км.

Полученные результаты свидетельствуют, что регулировать размещение аптечных организаций следует дифференцированно для каждого района с учетом особенностей и плотности населения.

Поскольку в некоторых странах регулируется расстояние между аптеками, нам представлялось интересным провести в Санкт-Петербурге натурный эксперимент и осуществить замеры расстояний между аптеками. Эксперимент проводился на участке одного из районов, который застроен многоэтажными жилыми домами, с высотой зданий от 9 до 18 этажей. Участок имеет развитую инфраструктуру, ограничен основными транспортными артериями, рядом с каждой аптекой, попавшей в наш эксперимент (на экспериментальном участке находятся 11 аптек), располагаются остановки общественного транспорта.

Выбранный нами для эксперимента участок, является типичным для Санкт-Петербурга.

В ходе натурного эксперимента, нами проведены шаговые замеры расстояния между всеми аптеками, находящимися на выбранном участке. С целью получения однородных результатов, шаговые замеры были переведены в метры (длина шага равна 0,71 м) [4]. Данные представлены в таблице 3.

Результаты проведенного эксперимента показывают большой разброс цифровых значений расстояний между аптеками, а именно от минимального расстояния 79 шагов или 56,09 м (расстояние от аптеки А<sub>5</sub> до А<sub>6</sub>) до максимального 1388 шагов или 985,48 м (расстояние от аптеки А<sub>7</sub> до А<sub>10</sub>).

Таблица 2

Установлено, что в Санкт-Петербурге имеют место быть случаи, при которых аптеки открываются в непосредственной близости от других, что приводит к жесткой борьбе аптек за увеличение товарооборота, борьбе за клиентов и, в конечном счёте приводит к неисполнению требований законодательных и нормативных документов, в частности к нарушениям отпуска лекарственных препаратов по рецептам врачей.

Вышеизложенное позволяет считать целесообразным установление нижнего предела (не менее) расстояния между аптеками, которое будет способствовать интересам аптечного бизнеса. С другой стороны, фармация, как и все здравоохранение в целом, является социально-ориентированной отраслью и тесно связана с характером общественных отношений через доступность лекарственной помощи, следова-

Таблица 3

Расстояния между аптеками (в шагах и в метрах)

№ п/п	Расстояние		№ п/п	Расстояние		№ п/п	Расстояние	
	в шагах	в метрах		в шагах	в метрах		в шагах	в метрах
A <sub>1</sub> -A <sub>2</sub>	505	358,55	A <sub>2</sub> -A <sub>3</sub>	192	136,32	A <sub>3</sub> -A <sub>4</sub>	293	208,03
A <sub>1</sub> -A <sub>3</sub>	592	420,62	A <sub>2</sub> -A <sub>4</sub>	378	268,38	A <sub>3</sub> -A <sub>5</sub>	613	435,23
A <sub>1</sub> -A <sub>4</sub>	833	591,43	A <sub>2</sub> -A <sub>5</sub>	798	566,58	A <sub>3</sub> -A <sub>6</sub>	631	448,01
A <sub>1</sub> -A <sub>5</sub>	1168	829,28	A <sub>2</sub> -A <sub>6</sub>	818	580,78	A <sub>3</sub> -A <sub>7</sub>	650	461,5
A <sub>1</sub> -A <sub>6</sub>	1159	822,89	A <sub>2</sub> -A <sub>7</sub>	844	599,24	A <sub>3</sub> -A <sub>8</sub>	700	497
A <sub>1</sub> -A <sub>7</sub>	1152	817,92	A <sub>2</sub> -A <sub>8</sub>	893	634,03	A <sub>3</sub> -A <sub>9</sub>	579	411,09
A <sub>1</sub> -A <sub>8</sub>	1038	736,98	A <sub>2</sub> -A <sub>9</sub>	766	543,86	A <sub>3</sub> -A <sub>10</sub>	759	538,89
A <sub>1</sub> -A <sub>9</sub>	933	662,43	A <sub>2</sub> -A <sub>10</sub>	593	421,03			
A <sub>1</sub> -A <sub>10</sub>	279	198,09						
	в шагах	в метрах		в шагах	в метрах		в шагах	в метрах
A <sub>4</sub> -A <sub>5</sub>	445	315,95	A <sub>5</sub> -A <sub>6</sub>	79	56,09	A <sub>6</sub> -A <sub>7</sub>	96	68,16
A <sub>4</sub> -A <sub>6</sub>	483	342,93	A <sub>5</sub> -A <sub>7</sub>	185	131,35	A <sub>6</sub> -A <sub>8</sub>	436	309,56
A <sub>4</sub> -A <sub>7</sub>	531	377,01	A <sub>5</sub> -A <sub>8</sub>	514	364,94	A <sub>6</sub> -A <sub>9</sub>	381	270,51
A <sub>4</sub> -A <sub>8</sub>	705	500,55	A <sub>5</sub> -A <sub>9</sub>	453	321,63	A <sub>6</sub> -A <sub>10</sub>	1369	971,99
A <sub>4</sub> -A <sub>9</sub>	586	416,06	A <sub>5</sub> -A <sub>10</sub>	1369	971,99			
A <sub>4</sub> -A <sub>10</sub>	980	695,8						
	в шагах	в метрах		в шагах	в метрах		в шагах	в метрах
A <sub>7</sub> -A <sub>8</sub>	321	227,91	A <sub>8</sub> -A <sub>9</sub>	123	87,33	A <sub>9</sub> -A <sub>10</sub>	1197	849,87
A <sub>7</sub> -A <sub>9</sub>	294	208,74	A <sub>8</sub> -A <sub>10</sub>	1298	921,58			
A <sub>7</sub> -A <sub>10</sub>	1388	985,48						

тельно, необходимо установить и верхний предел (не более) расстояния между аптеками.

На следующем этапе исследования нами по каждому

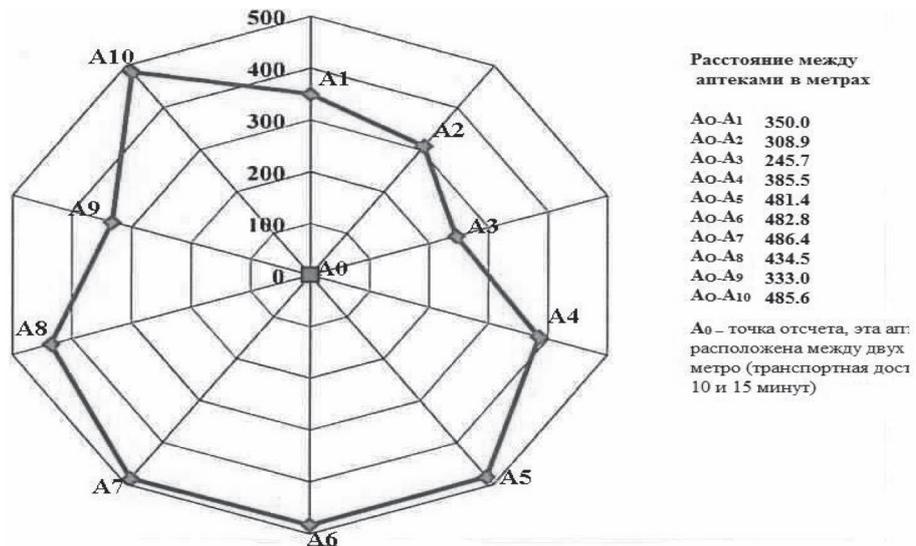


Рис. 3. Схема-карта месторасположения аптек на экспериментальном участке.

району Санкт-Петербурга был проведен картографический анализ, были составлены схемы-карты, фрагмент одной из которых представлен на рисунке 3.

Схема показывает, что в радиусе до 0,5 км (ранее дей-

ствовавший норматив) находятся 11 аптек.

Полученные результаты доказывают ошибочность регулирования размещения аптек через радиус обслуживания и целесообразность регулирования через расстояние между аптеками.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коротеева Н.Н. Аптечное дело в России в XVIII – начале XX в. // Вопросы истории. – 2008. – №2. – С.125-129.
2. Элиас М., Моника М., Том У. Регулирование фармацевтического сектора в Европе // Серия публикаций Европейской обсерватории по системам здравоохранения. – 2004. – С.218-220.
3. Mossialos E., Monique M. The regulation of pharmacies in six countries // Report prepared for the office of Fair trading, London, UK. – 2003. – January. – P.27-69.

Таким образом, на изучаемых территориях необходимо провести дальнейшие исследования с целью определения адекватных показателей по вопросу регулирования размещения аптек с учетом интересов общества и бизнеса в их взаимосвязи.

4. Информация об измерении расстояний шагами. Топография: [сайт]. URL: <http://miltop.narod.ru/Distance/other.htm> (дата обращения: 20.09.2011).
5. Официальный портал администрации С-Петербурга. Информация о районах: [сайт]. URL: <http://www.gov.spb.ru/gov/admin>. (дата обращения: 24.10.2011).
6. Официальный портал администрации Улан-Батора. Информация о районах [сайт]. URL: <http://ulaanbaatar.mn/content/view/458/238/> (дата обращения: 18.02.2011).

**Информация об авторах:** 197376 г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Карева Нина Николаевна – д.ф.н., профессор; Баатар Бадамцэцэг – аспирант, e-mail: [bbadam@inbox.ru](mailto:bbadam@inbox.ru)

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЧЕРКАСОВ С.В., СЕМЕНОВ А.В. – 2012  
УДК 579.264 + 616.34

### МИКРОБНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛАКТОБАКТЕРИЙ

Сергей Викторович Черкасов<sup>1</sup>, Александр Васильевич Семенов<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, директор – член-корр. РАН, акад. РАН, д.м.н., проф. О.В. Бухарин, лаборатория по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека, зав. – к.м.н., доц. С.В. Черкасов; <sup>2</sup>Оренбургская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, зав. – член-корр. РАН, акад. РАН, д.м.н., проф. О.В. Бухарин)

**Резюме.** Изучено влияние ассоциативных микроорганизмов различных таксонов на антагонистическую активность лактобактерий. Исследование проведено на микроорганизмах, выделенных из женского репродуктивного тракта, кишечника, пробиотиков и продуктов питания. Установлена выраженная способность *Bifidobacterium spp.* и грампозитивной кокковой флоры стимулировать, а *Candida spp.* ингибировать проявление антагонизма *Lactobacillus spp.* Показана возможность участия ассоциативных микроорганизмов в поддержании колонизационной резистентности организма хозяина. Стимуляторы антагонизма предложено использовать для получения новых биопрепаратов, повышающих защитный потенциал нормофлоры и эффективность пробиотиков.

**Ключевые слова:** колонизационная резистентность, антагонизм, *Lactobacillus*, ассоциативные микроорганизмы, пробиотик, пребиотик.

### MICROBIAL REGULATION OF ANTAGONISTIC ACTIVITY OF LACTOBACILLI

S. V. Cherkasov<sup>1</sup>, A. V. Semenov<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Orenburg Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the RAS; <sup>2</sup>Orenburg State Medical Academy)

**Summary.** The influence of associative microorganisms of various taxons on the antagonistic activity of *lactobacilli* has been studied. The research was performed on microorganisms, isolated from the female reproductive tract, the intestines, probiotics and food products. There has been revealed stable ability of *Bifidobacterium spp.* and grampositive coccal flora stimulate, and *Candida spp.* inhibit the manifestation of antagonism of *Lactobacillus spp.* The possibility of involvement of associative microorganisms in maintaining colonization resistance of the host has been shown. Stimulators of antagonism are proposed to use for development of new biopreparations, that enhance the protective ability of normal flora and the efficiency of probiotics.

**Key words:** colonization resistance, antagonism, *Lactobacillus*, associative microorganisms, probiotic, prebiotic.

В природных условиях бактерии обитают не обособленно, а в составе сообщества, поэтому свойства бактерий, следовательно, и их функции в присутствии других микроорганизмов, могут изменяться, что диктует необходимость в исследовании свойств микроорганизмов при межмикробных взаимодействиях. Антагонизм – тип симбиотических отношений между организмами, в результате которых один из участников взаимодействий (антагонист) получает селективное преимущество в борьбе за выживание за счет

конкурентных свойств: высоких ростовых и адаптационных возможностей, продукции антибиотических веществ. Антагонистические свойства бактерий являются одним из механизмов колонизационной резистентности биотопа [14], а также используются при получении противомикробных средств.

Исследование антагонизма в условиях межмикробных отношений позволило нам обосновать положение, что антагонистическая активность (АА) штамма – результат

межмикробных отношений, при которых возможность и выраженность продукции антимикробных веществ активным штаммом определяются ассоциативными микроорганизмами (АМ). Установлено, что АМ влияют на антагонизм по направлениям: индифферентное, стимулирующее, ингибирующее и инвертирующее. Эффекторами регуляции выступают клеточные компоненты ассоциантов. Полученные результаты позволили предложить новые механизмы колонизационной резистентности биотопа, связанные со стимуляцией защитного потенциала автохтонной микрофлоры ассоциативными микроорганизмами и заложить фундамент разработки новых противомикробных биопрепаратов, на основе микробных стимуляторов бактериального антагонизма [4,9-12].

Однако явление регуляции антагонизма мало исследовано. Не определены таксономические особенности указанных взаимодействий. Изучение этого вопроса позволит установить потенциальную роль определенных видов микроорганизмов в поддержании колонизационной резистентности организма хозяина и предложить таксоны бактерий наиболее перспективные для получения новых биопрепаратов. Учитывая, что одними из доминантных микросимбионтов человека являются лактобактерии, которые также используются для получения пробиотиков, то представляло интерес изучить регуляцию АА именно у этой группы микроорганизмов.

Цель исследования: изучить влияние ассоциативных микроорганизмов различных таксонов на антагонистическую активность лактобактерий.

### Материалы и методы

В работе использовали штаммы-антагонисты, из числа доминантных представителей микрофлоры человека – *Lactobacillus sp.*, выделенные из вагинального биотопа, штаммы-пробиотики *L. plantarum* («Лактобактерин», «Микроген», Россия) и *L. acidophilus* («Аципол», «Лекко», Россия), а также *L. casei* («Actimel», «Данон», Россия). В качестве ассоциантов использовали микроорганизмы различных таксонов, изолированные из различных источников.

Штаммы, выделенные из женского репродуктивного тракта: *L. casei*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter agglomerans*, *Candida spp.*

Штаммы, выделенные из кишечника: *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli* (культуры любезно предоставлены сотрудниками лаборатории дисбиозов ИКВС УрО РАН).

Штаммы, выделенные из коммерческих пробиотиков: *L. acidophilus* («Аципол», «Лекко», Россия), *L. plantarum* («Лактобактерин», «Микроген», Россия), *Bifidobacterium bifidum* («Бифидумбактерин», «Партнер», Россия), *B. longum* («Бифиформ», «Ферросан А/С», Дания), *E. coli faecium* («Бифиформ», «Ферросан А/С», Дания), *E. coli* («Кוליбактерин», «Микроген», Россия), *Bacillus subtilis* («Споробактерин», «Бакорен», Россия) и *Saccharomyces boulardii* («Энтерол», «Биокодекс», Франция), а также кисломолочных продуктов питания: штаммы не идентифицированных дрожжеподобных грибов и *Vacillus sp.*

Тест-культура, в отношении которой изучали антагонизм, – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

Идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами по Берджи [8], с использованием тест-систем Ари («Bio Merieux», Франция) и дифференциально-диагностической среды для кандид *Nickerson* (Bi.G.G.Y-agar, «HiMedia», Индия). В некоторых случаях таксон микроорганизма определяли только до рода (sp.).

Культивирование микроорганизмов проводили в микроаэрофильных условиях, при 37°C, 20-24 часа, на среде Манна-Рогоза-Шарпа (МРС, «HiMedia», Индия). Бифидобактерии культивировали 72 часа, в анаэробных условиях, с использованием «GasPakPlus» («Vecton Dickinson», США). Микроорганизмы предварительно адаптировали к МРС.

Антагонизм выражали в процентах угнетения прироста КОЕ тест-культуры, при действии метаболитов антагониста, по сравнению с приростом КОЕ при влиянии среды роста антагониста, без его метаболитов (бактерицидность за 1,5 часа инкубации).

Для определения влияния ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность бактерий использовали оригинальный метод [3], основанный на тестировании антимикробной активности исследуемого антагониста, выращенного с метаболитами культуры-ассоцианта. Метаболиты получали центрифугированием культуральной жидкости при 3000g 20 мин, обеззараживали фильтрованием (0,30 мкм, «Millipore»).

Для изучения возможного усиления (потенцирования) антимикробного действия метаболитов антагониста метаболитами ассоцианта определяли антагонизм смеси культуральных жидкостей антагониста и ассоцианта, выращенных отдельно. Соотношение метаболитов ассоциативного штамма к общему объему среды культивирования равнялось их соотношению в опытных пробах при регуляции признака.

Влияние ассоциативных микроорганизмов на ростовые свойства антагониста оценивали по приросту оптической плотности (ОП) его бульонной культуры, измеренной при 492 нм в стандартных 96-луночных планшетах и выражали в процентах прироста ОП культуры при инкубации с метаболитами ассоцианта, по сравнению с приростом ОП культуры при влиянии среды роста ассоцианта. Методом секторных посевов по Gould оценивали количество КОЕ/мл культуры. Данные методики использовали для изучения связи между изменением антагонизма и ростовых свойств активного штамма.

Результаты обрабатывали с использованием U-критерия Манна-Уитни и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения (M±u). В качестве максимально допустимого использовали уровень значимости p<0,05. Существенных отличий между данными, полученными в повторных экспериментах, не обнаружено.

### Результаты и обсуждение

В результате исследований было установлено, что АА лактобактерий подвержена регуляции со стороны микроорганизмов различных таксонов. Данные представлены на рисунке 1. В большинстве случаев изменение антагонизма не было связано с изменением прироста биомассы антагониста или потенцированием.

Антагонизм индигенной *Lactobacillus sp.* ингибировали изученные лактобактерии, бациллы, *S. aureus*, *E. faecalis* и, в особенности, грибы. Наибольшее снижение АА наблюдали при действии *L. casei*, выделенных из женского репродуктивного тракта и продукта питания «Actimel», с 46,0±2,0% в контроле, до 25,0±1,0%, и 30,5±1,5%, соответственно, в опыте, при влиянии *Bacillus sp.* – до 29,0±2,0%, *B. subtilis* №534 – до 21,0±5,0%, дрожжеподобных грибов из продуктов питания – до 10,0±2,0% и 27,0±1,0% (для всех p < 0,05), а также *Candida spp.*, с заменой антагонизма на стимуляцию роста тест-культуры (отрицательные значения антагонистической активности), в частности, штамм *Candida sp. 2* инвертировал активность с 46,0±2,0% до -23,5±2,5% (p < 0,05), т.е. приводил к стимуляции роста патогена на 23,5±2,5%.

Способностью повышать АА исследуемых лактобацилл обладали изученные бифидо- и коринебактерии, *E. agglomerans*, *S. boulardii* и представители грампозитивной флоры. Так, например, *Bifidobacterium sp.*, в т.ч. пробиотические, повышали активность антагониста до 55-61±3,0%, энтеро- и стрептококки – до 62-72±2,0 (для всех p < 0,05).

Как уже было упомянуто, штаммы-стимуляторы антагонизма можно использовать для получения новых биопрепаратов, усиливающих антагонизм нормальной микрофлоры макроорганизма или существующих пробиотиков. Ранее нами были сформулированы критерии отбора ассоциантов-стимуляторов для доминантных антагонистов: отсутствие выраженной АА в отношении друг друга, способность повышать ростовые характеристики и АА доминантного(ых) антагониста(ов) [4], исходя из которых был отобран штамм энтерококка, оптимально подходившего для указанных целей.

Изучали антагонизм ассоциации *Enterococcus sp.* со штаммами-пробиотиками *L. plantarum* («Лактобактерин»), *L. acidophilus* («Аципол») и *L. casei* («Актимел»).

При исследовании композиции из *L. plantarum* и *Enterococcus sp.* обнаружено, что уровень АА лактобациллы составил 49,0±2,0%, энтерококка – 44,0±0,5%, а активность

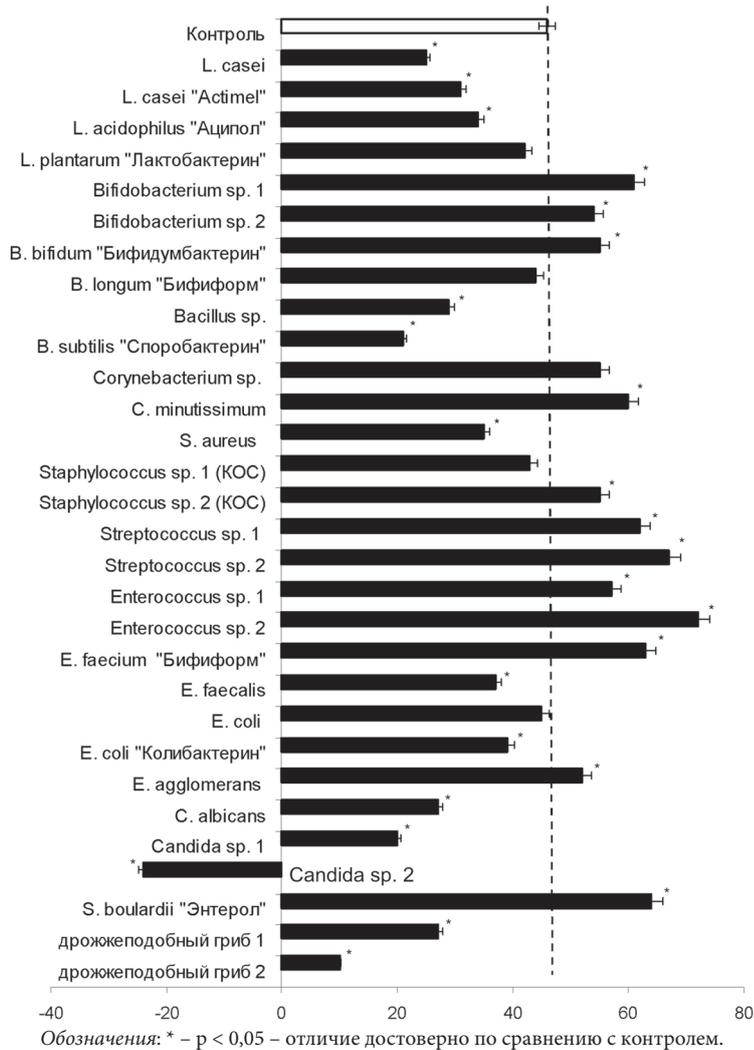


Рис. 1. Влияние микроорганизмов различных таксонов на антагонистическую активность *Lactobacillus sp.*

смешанной культуры –  $62,5 \pm 1,5\%$  (рис. 2, а). Изучение механизма отношений в данной ассоциации показало, что, как и предполагалось, энтерококк усиливал антагонизм лактобациллы до  $55,0 \pm 1,0\%$  ( $p > 0,05$ ). Данное повышение не было связано с дополнительным антимикробным действием метаболитов ассоцианта или изменением ростовых характеристик антагониста. В свою очередь, энтерококк также обладал выраженной АА, проявление которой стимулировали лактобациллы с  $44,0 \pm 0,5\%$  в контроле, до  $50,5 \pm 0,5\%$  в опыте ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что метаболиты *L. plantarum* потенцировали бактерицидность культуральной жидкости энтерококка. Количество бактерий в смеси составляло  $10^7$  КОЕ/мл для каждой культуры в соотношении 1:1. Однако в монокультурах количество бактерий было выше, и составило не менее  $10^8$  КОЕ/мл. Таким образом, активность ассоциации «*L. plantarum* – *Enterococcus sp.*» связана с антагонизмом обоих штаммов, которые стимулировали проявление активности и/или усиливали бактерицидность антимикробных веществ друг друга. Следует отметить, что данный пример демонстрирует возможность того, что ассоциант может быть одновременно и антагонистом и стимулятором антагонизма.

При исследовании композиции из *L. acidophilus* и *Enterococcus sp.* наблюдали, что уровень АА лактобациллы составил  $46,0 \pm 2,0\%$ , энтерококка –  $44,0 \pm 0,5\%$ , а активность смешанной культуры –  $52,0 \pm 1,0\%$  (рис. 2, б). Изучение механизма отношений в данной ассоциации показало отсутствие стимулирующих рост и антагонизм эффектов, однако метаболиты энтерококка потенцировали бактерицидность культуральной жидкости лактобациллы, повышая её до значения активности смешанной культуры –  $51,0 \pm 1,0\%$ . Количество бактерий в смеси составляло  $10^8$  КОЕ/мл для каждой культуры в соотношении 1:1, что не отличалось от значений в монокультурах. Таким образом, повышенный антагонизм

ассоциации «*L. acidophilus* – *Enterococcus sp.*» вероятнее всего связан с суммированным действием антимикробных веществ обоих штаммов.

При исследовании композиции из *L. casei* и *Enterococcus sp.* выявлено, что уровень активности обоих антагонистов был на уровне  $39,0 \pm 1,0\%$ , а активность смешанной культуры –  $53,0 \pm 1,0\%$  (рис. 2, в). Изучение механизма отношений в данной ассоциации показало наличие стимулирующего действия только у энтерококка в отношении антагонизма лактобактерий. Потенцирования не наблюдали, напротив метаболиты ассоцианта выражено ингибировали бактерицидность антагониста. Ассоцианты незначительно ингибировали ростовые свойства друг друга. Количество бактериальных клеток лактобактерий в смеси преобладало, составляя  $10^8$  КОЕ/мл, по сравнению с энтерококком –  $10^7$  КОЕ/мл. Таким образом, активность ассоциации «*L. casei* – *Enterococcus sp.*» связана с антагонизмом лактобацилл, стимулируемых энтерококком.

Межмикробные взаимодействия между вагинальными *Lactobacillus sp.* и штаммом-стимулятором *Enterococcus sp.* были сходными с отношениями в ассоциации «*L. casei* – *Enterococcus sp.*». Уровень активности лактобациллы составил  $46,0 \pm 2,0\%$ , энтерококка –  $44,0 \pm 0,5\%$ , а активность смешанной культуры –  $59,0 \pm 1,0\%$ .

В итоге, установлено, что АА лактобактерий подвержена регуляции со стороны АМ различных таксонов, действие которых было разнонаправленным. Отмечена выраженная способность бифидобактерий и грампозитивной кокковой флоры стимулировать, а грибов ингибировать проявление антагонизма лактобацилл. Способность регулировать антимикробную активность индигенных бактерий является новым свойством пробиотических микроорганизмов.

При сокультивировании штамма-стимулятора с клиническими и производственными штаммами лактобацилл показало, что смешанные культуры исследуемых микроорганизмов обладают большим антагонизмом по сравнению с монокультурами, что обосновывает возможность использования штаммов-стимуляторов антагонизма для получения препаратов, повышающих защитный потенциал нормофлоры и эффективность пробиотиков.

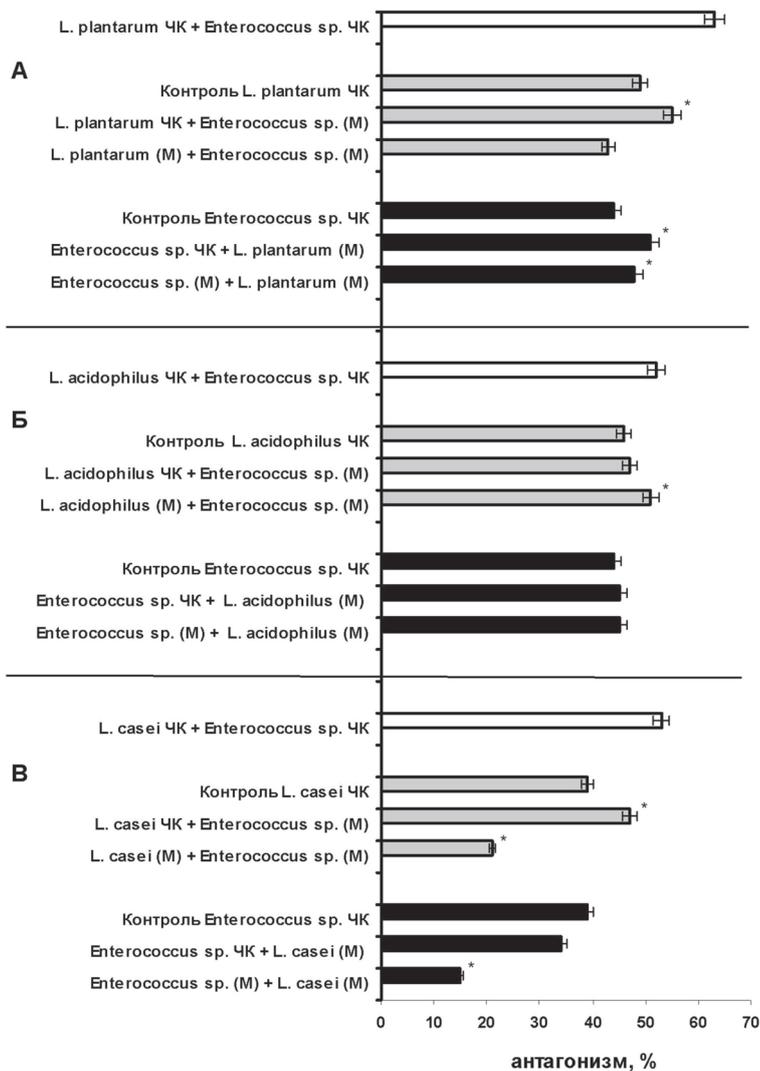
В результате проведенных исследований выявлена микробная регуляция антагонистической активности лактобактерий, механизмы которой могут быть разнообразными, и условно их можно объединить в три группы.

1. Изменение продукции антимикробных веществ антагониста.

Увеличение или снижение метаболических и ростовых свойств антагониста может привести, соответственно, к повышению или понижению уровня продукции его антимикробных веществ, и изменению АА.

Ингибирование указанных свойств возможно при наличии у ассоцианта антимикробной активности в отношении доминантного антагониста. Среди изученных АМ таким свойством обладали только лактобактерии и бациллы, что совпадало с падением активности лактобацилл. Остальные АМ действовали индифферентно.

Повышение концентрации антимикробных веществ возможно при увеличении биомассы антагониста или при улучшении метаболизма продуцента. Подобным действием обладают «обычные» продукты обмена веществ, такие как кофакторы, аминокислоты и карбоновые кислоты [5,15] и глобальные регуляторы генов, такие как цАМФ [18]. Специализированные индукторы, например, молекулы кворум сенсинг, запускают конкретный путь синтеза антибиотика [21]. Получены прямые доказательства способности различных видов микроорганизмов индуцировать у лактобактерий выработку антимикробных веществ [17,20]. Данным свойством обладали преимущественно грамположительные кокки и лактобактерии. Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными другими авторами, а также позволяют дополнить список штаммов-стимуляторов бифидобактериями,



Обозначения: ЧК – чистая культура, М – метаболиты. \* –  $p < 0,05$  – отличие достоверно по сравнению с соответствующим контролем.

Рис. 2. Характеристика антагонистической активности бактерий при их взаимодействии: А – в ассоциации «*L. plantarum* – *Enterococcus sp.*», Б – в ассоциации «*L. acidophilus* – *Enterococcus sp.*», В – в ассоциации «*L. casei* – *Enterococcus sp.*».

коринебактериями, *S. boulardii*, *E. agglomerans* и расширить варианты возможного влияния ассоциантов на антагонизм активного штамма.

## 2. Изменение активности антимикробных веществ антагониста.

Микроорганизмы обладают способностью инактивировать антибиотики, что в условиях межмикробных отношений может приводить к снижению АА. Хорошо известно о пенициллиназах, разрушающих в-лактамы [13] или о факторах инактивации литических ферментов [1]. Также, микроорганизмы обладают способностью потенцировать действие антимикробных веществ, что может приводить к повышению антагонизма активного штамма. Известно, что действие бактериоцинов может усиливаться совместно с лизоцимом [19], антибиотиками [6] или кислотами [16]. Следует отметить, что, несмотря на очевидность данного механизма повышения АА, синергизм действия антимикробных веществ как механизм АА нормофлоры или пробиотиков ранее не рассматривался. В настоящем исследовании усиление бактерицидности культуральной жидкости антагониста при добавлении метаболитов ассоцианта, наблюдали только при влиянии *Streptococcus sp.* 1 на антагонизм индигенной

*Lactobacillus sp.*, а также при действии пробиотических лактобацилл-ассоциантов *L. plantarum* и *L. acidophilus* на АА автохтонного энтерококка. Остальные ассоцианты бактерицидность культуральной жидкости антагониста не потенцировали.

## 3. Повышение чувствительности тест-культуры к антимикробным веществам.

Действие веществ, повышающих чувствительность культуры к антимикробным факторам, сводится к облегчению доступа антибиотика к своей мишени или ингибированию механизмов защиты. Классическим примером является клавулановая кислота, ингибирующая пенициллиназу [13]. Известно о микробных ингибиторах каталазы, повышающих чувствительность бактерий к действию перекиси водорода [2] или веществ, увеличивающих проницаемость мембраны для антибиотиков [16].

Заканчивая описание возможных механизмов микробной регуляции бактериального антагонизма, следует особо отметить роль органических кислот, которые в зависимости от их вида и концентрации могут стимулировать или ингибировать проявление антагонизма. Все изученные АМ, в разной степени, способны образовывать кислоты, например, лактат и ацетат [7,8], что могло бы объяснить наблюдаемые эффекты.

Исследованные АМ не стимулировали ростовые свойства лактобацилл и в своём большинстве не потенцировали бактерицидность их культуральной жидкости, что позволяет предположить, что наблюдаемая стимуляция АА, преимущественно связана с повышением продукции антимикробных веществ.

Оценивая теоретическую и практическую значимость полученных материалов, следует отметить следующее.

На примере антагонистической активности лактобацилл показано, что ассоциативные микроорганизмы за счет способности регулировать биологические свойства бактерий могут играть активную роль в процессах формирования и функционирования микробиоценозов.

Ассоцианты, стимулируя или ингибируя антагонистическую активность доминантов в отношении аллохтонных микроорганизмов, могут повышать или понижать колонизационную резистентность биотопа, тем самым способствуя подавлению или развитию инфекции.

Полученные результаты обосновывают использование микробных стимуляторов бактериального антагонизма (МСБА) на практике для усиления противoinфекционной устойчивости макроорганизма. Предложено использовать МСБА для получения новых лечебно-профилактических средств, механизм действия которых основан на способности стимулировать продукцию антимикробных веществ у определенных представителей индигенной микрофлоры индивидуума или пробиотических бактерий [12]. Учитывая, что антагонизм нормофлоры складывается из всех свойств, придающих ей конкурентное преимущество в борьбе за выживание, то стимуляторы антагонизма могут составить группу новых биопрепаратов, повышающих защитный потенциал индигенной микробиоты хозяина и включающих, помимо стимуляторов продукции антимикробных веществ, стимуляторы адгезии, роста, биопленкообразования, устойчивости к условиям макроорганизма, и продукции веществ, повышающих чувствительность патогенов к антимикробным факторам.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект 10-04-96100-р\_а и УрО РАН - грант по поддержке молодежных инновационных проектов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 366 с.
- Бухарин О.В., Сгибнев А.В., Черкасов С.В., Иванов Ю.Б.

Изменение активности каталазы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Р под влиянием метаболитов микроорганизмов, выделенных из разных экотопов // Микробиология. – 2002. – Т. 71. №2. – С.183-186.

3. Бухарин О.В., Семенов А.В., Черкасов С.В., Сгибнев А.В. Способ определения способности микроорганизмов регулировать антагонистическую активность бактерий: Патент РФ №2376381 от 20.12.2009. – Бюл. №35.
4. Бухарин О.В., Семенова А.В., Черкасов С.В. Характеристика антагонистической активности пробиотических бактерий при их взаимодействии // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. – Т. 12. №4. – С.347-352.
5. Вахитов Т.Я. Регуляторные функции бактериальных экзосоматобитов на внутривидовом и межвидовых уровнях: Дисс. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2007. – 40 с.
6. Коробов В.П., Лемкина Л.М., Полюдова Т.В., Акименко В.К. Выделение и характеристика нового низкомолекулярного пептида семейства лантибиотиков // Микробиология. – 2010. – Т. 79. №2. – С.228-238.
7. Мецлер Д. Биохимия: в 3 тт. Т.2. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – 608 с.
8. Определитель бактерий Берджи: В 2-х тт. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1984.
9. Семенов А.В. Характеристика антагонистической активности бактерий при межмикробных взаимоотношениях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Оренбург, 2009. – 24 с.
10. Семенов А.В. Исследование роли чувствительных тест-культур в проявлении антагонизма бактериями-симбионтами человека // Саратовский научно-мед. журнал. – 2011. – №2. – С.441-445.
11. Семенов А.В., Черкасов С.В. Влияние ассоциативных микроорганизмов на антагонистическую активность бактерий // Вестник Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биол. клин. мед. – 2011. – Т. 9. №3. – С.20-26.
12. Семенов А.В., Черкасов С.В. Микробные стимуляторы бактериального антагонизма – новые противоионификон-ные биопрепараты / Материалы всероссийской конференции «Инновации РАН – 2010». – Казань, 2010. – С.248-250.
13. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биол. химии. – 2004. – №44. – С.263-306.
14. Черкасов С.В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности // Журн. микробиол. – 2006. – №4. – С.100-105.
15. Экологическая роль микробных метаболитов / Отв. ред. Д.Г. Звягинцев. – М.: МГУ, 1986. – 240 с.
16. Ananou S., Maqueda M., Martinez-Bueno M., et al. Bactericidal synergism through enterocin AS-48 and chemical preservatives against *Staphylococcus aureus* // Lett. Appl. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. №1. – P.19-23.
17. Barefoot S., Chen Y., Hughes T., et al. Identification and purification of a protein that induces production of the *Lactobacillus acidophilus* bacteriocin lactacin B // Appl. Environ. Microbiol. – 1994. – Vol.60. №10. – P.3522-3528.
18. Bruns A., Cypionka H., Overmann J. Cyclic AMP and acylhomoserine lactones increase the cultivation efficiency of heterotrophic bacteria from the central Baltic Sea // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – №68. – P.3978-3986.
19. Chun W., Hancock R. Action of lysozyme and nisin mixtures against lactic acid bacteria // International J. Food Microbiol. – 2000. – №60. – P.25-32.
20. Maldonado A., Ruiz-Barba J., Jimenez-Diaz R. Production of plantaricin NC8 by *Lactobacillus plantarum* NC8 is induced in the presence of different types of gram-positive bacteria // Arch. Microbiol. – 2004. – №181. – P.8-16.
21. Shapiro J. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms // Annu. Rev. Microbiol. – 1998. – №52. – P.81-104.

**Информация об авторах:** 460000, г. Оренбург ул. Пионерская, 11, тел/факс (раб.): (3532) 77-44-63, e-mail: cherkasovsv@yandex.ru, Черкасов Сергей Викторович – заведующий лабораторией, к.м.н., доцент; Семенов Александр Васильевич – старший научный сотрудник, ассистент, к.б.н., e-mail: lever3@yandex.ru

© ГОРИНА А.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., БОРМОТОВА Н.Н. – 2012  
УДК 577112.3:616.89

## СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ И НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ / ГИПЕРАКТИВНОСТИ

Анна Сергеевна Горина<sup>1</sup>, Лариса Станиславовна Колесниченко<sup>2</sup>, Наталья Николаевна Бормотова<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Sick Children Hospital, Research Institute, 555 University Ave, Toronto, ON M5G Canada; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; <sup>3</sup>Иркутский областной психоневрологический диспансер, гл. врач – )

**Резюме.** Дисбаланс аминокислот, серотонина и катехоламинов может играть ключевую роль в патологии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Измерялись концентрации аминокислот, серотонина, кинуренина и кинурениновой кислоты в сыворотке крови и катехоламинов в плазме крови у детей с СДВГ. Обнаружено снижение концентрации норадреналина и дофамина, а также отношения возбуждающих нейромедиаторных аминокислот к тормозным, что может быть причиной нарушения способности к поддержанию внимания, снижения функциональной активности головного мозга и задержке его развития. Снижение содержания серотонина, вероятно, связано с повышенной агрессией и нарушением трофической функции и пластичности головного мозга. Понижение концентрации таурина и повышение концентрации кинуренина может свидетельствовать о повышенной нейротоксичности при СДВГ.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания / гиперактивности, аминокислоты, серотонин, кинуренин, кинурениновая кислота, дофамин, норадреналин, адреналин.

## CONCENTRATION OF AMINOACIDS AND NEUROMEDIATORS IN SERUM OF CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

A.S. Gorina<sup>1</sup>, L.S. Kolesnichenko<sup>2</sup>, N.N. Bormotova<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Sick Children Hospital, Research Institute, 555 University Ave., Toronto, ON M5G Canada; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Irkutsk Regional Psychoneurological Clinic)

**Summary.** Disbalance of amino acids, serotonin and catecholamines may be crucial in pathology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). We measured concentrations of amino acids, serotonin, kynurenin and kynurenic acid in serum and catecholamines in plasma of children with ADHD. A decrease in norepinephrine and dopamine as well as in the excitatory to inhibitory amino acids ratio was observed that can result in disturbed ability to attention control, to decreased functional activity of brain and delay in its development. A decrease in serotonin may be associated with increased aggression and disturbed trophic function and plasticity of brain. Decreased taurin and increased kynurenin may indicate increased neurotoxicity in ADHD.

**Key words:** attention deficit hyperactivity disorder, amino acids, serotonin, kynurenin, kynurenic acid, dopamine, norepinephrine, epinephrine.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – неврологическо-поведенческое расстройство развития, начинающееся в детском возрасте и проявляющееся в трудности концентрации и поддержания внимания, гиперактивности, импульсивности, нарушениях обучения, памяти и обработки экзогенной и эндогенной информации и стимулов. Частота СДВГ составляет до 18% у детей школьного возраста [3]. Этиология СДВГ изучена недостаточно. Пониженная активность ретикулярной формации при СДВГ (возможно, связанная с пониженным уровнем норадреналина) приводит к нарушению координации восприятия стимулов, памяти, поддержания внимания [3] и вызывает беспокойство, раздражение и агрессивность. Дефицит серотонина при СДВГ может не только негативно влиять на эмоциональный фон, но и задерживать развитие, дифференциацию и созревание центральной нервной системы [10]. Наконец, в патогенезе СДВГ может также играть роль дисбаланс аминокислот, которые играют ключевую роль в развитии, созревании, адаптации и функционировании нервной системы. Несмотря на то, что существуют сведения о роли ГАМКергической и глицинергической систем в отклонениях поведения и эмоционального фона при СДВГ [4], роль аминокислот в развитии СДВГ изучена недостаточно. Ранее нами исследовались уровни аминокислот и ограниченного числа их метаболитов в крови и моче у детей с СДВГ [1], однако на сравнительно малой группе детей.

Цель настоящей работы – выявление ассоциации между СДВГ и изменениями профиля нейромедиаторных аминокислот, метаболитов триптофана и моноаминов в крови, с вовлечением большего числа метаболитов и с использованием расширенной выборки пациентов (включающей детей из разных стран). Для этого проводился анализ изменений содержания нейромедиаторных аминокислот и метаболитов триптофана в сыворотке крови и катехоламинов в плазме крови у детей с СДВГ.

### Материалы и методы

Было обследовано 74 ребенка с СДВГ в возрасте от 3 до 16 лет из детского областного реабилитационного центра и Иркутского областного психоневрологического диспансера и клиники медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Диагноз СДВГ определялся с использованием критериев МКБ-10. Группу контроля составили 150 детей. Проводился перекрестный анализ проб крови, отобранных в России и Германии, с применением двойного слепого метода. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Для получения сыворотки и плазмы венозная кровь собиралась утром натощак (для получения сыворотки – в 10 мл ЭДТА пробирки). Пробы крови центрифугировались в течение 30 мин после взятия, при 1500 g в течение 10 мин при температуре 4°C, супернатант отделялся и смешивался с 50 мкл 5 мМ метабисульфата натрия (для предотвращения окисления катехоламинов), после чего немедленно замораживался в пластиковых пробирках при -20°C и хранился при -70°C.

Аминокислоты, их метаболиты и катехоламины разделялись на системе высокопроизводительной жидкостной хроматографии (HPLC-725 САII; Tosoh Corp, Japan) и измерялись с использованием флуорометра Шимадзу RF-10AXL. Использовались реактивы фирм Beckman и Sigma. Анализ производился согласно Биркрофту с соавторами [5]. Данные представлялись как среднее ± стандартная ошибка. Для сравнения средних применялся критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p = 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При СДВГ обнаружено снижение концентрации аспартата на 21% и глутамата на 45% (табл. 1). Содержание пролина понижено на 11%, тирозина – на 16% и триптофана – на 11%.

Концентрации глицина и ГАМК повышались (соответственно на 11% и 80%), а таурина понижалась на 14%. В крови происходило снижение серотонина (на 17%) и кинурениновой кислоты (на 21%), а также повышение кинуренина (на 35%). Параллельно снижению тирозина (предшественника катехоламинов в сыворотке крови), уменьшается концентрация катехоламинов: норадреналина (на 35%), адреналина (на 31%) и дофамина (на 16%).

Таблица 1

Содержание аминокислот и метаболитов триптофана в сыворотке крови и катехоламинов в плазме крови у детей с синдромом дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ), М ± m

	Контроль n=150	СДВГ n=74
Аминокислоты (мкмоль/л)		
Аспаргат	21,70±0,42	17,14±0,99***
Глутамат	78,22±2,22	42,75±4,11***
ГАМК	0,41±0,01	0,74±0,02***
Глицин	252,79±5,94	280,31±7,85*
Таурин	119,62±3,37	102,64±6,94*
Пролин	147,84±4,77	131,24±5,33**
Тирозин	80,23±2,18	67,31±3,32**
Триптофан	80,07±2,21	71,33±3,03**
Метаболиты триптофана (мкмоль/л)		
Серотонин	0,76±0,01	0,63±0,05**
Кинуренин	1,77±0,04	2,39±0,1***
Кинурениновая кислота	0,024±0,0004	0,019±0,001***
Ксантуреновая кислота	0,014±0,0004	0,013±0,0009
Катехоламины (нмоль/л)		
Дофамин	0,461±0,012	0,387±0,025**
Норадреналин	0,823±0,020	0,531±0,025***
Адреналин	0,390±0,014	0,269±0,016***

Примечания: а – концентрация ГАМК в нмоль/л. Уровни статистической значимости отличия от контроля \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

При СДВГ в крови снижались концентрации аспартата, глутамата, таурина, пролина, тирозина и триптофана и повышались концентрации глицина и ГАМК. Эти изменения подтверждают результаты, полученные нами ранее на малой группе детей [1]. Снижение тирозина может приводить к дефициту катехоламинов и к нарушению процессов адаптации в детском возрасте [12]. Недостаток возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата связан с ухудшением памяти, дисрегуляцией мотивации поведения и сенсорного восприятия [2]. Дефицит триптофана и его метаболитов также отрицательно влияет на память и мотивацию поведения и, кроме того, на эмоциональный фон [9].

Повышенное содержание тормозящего медиатора глицина в крови при СДВГ может сопровождаться энцефалопатией [4]. Снижение отношения возбуждающих аминокислот (глутамат + аспаргат) к тормозящим (ГАМК + глицин) может означать снижение активности головного мозга. Таурин – не только тормозной нейромедиатор, но и нейропротектор, и его дефицит может способствовать нейротоксическим процессам при СДВГ.

Понижение серотонина, повышение кинуренина и понижение кинурениновой кислоты могут быть признаками усиления кинурениновой ветви метаболизма триптофана, за счет серотониновой. Серотонин – преимущественно тормозной нейротрансмиттер, снижающий агрессивность и страх [11], важный фактор нейротрофики и пластичности нервной системы [6], играет ключевую роль в процессах обучения, памяти и абстрактного мышления [7]. Кинуренин подавляет серотонинергические процессы в головном мозге, токсичен для нервной системы [8], и его повышение, параллельно со

снижением серотонина, может стимулировать негативные эмоции (такие как агрессивность) и нейротоксические явления при СДВГ.

Дефицит норадреналина в головном мозге может быть связан с подавлением активности ретикулярной формации и, следовательно, нарушением нормальной координации обучения и памяти, поддержания внимания и обработки поступающей информации [3].

Таким образом, выявлена ассоциация между СДВГ у детей и изменениями в их крови профиля нейромедиаторных аминокислот, метаболитов триптофана и катехоламинов. Обнаружен дисбаланс аминокислот, выраженный в пониже-

нии концентраций возбуждающих аминокислот и повышении концентраций большинства тормозящих аминокислот. Кроме того, понижены концентрации серотонина, катехоламинов и аминокислот – их метаболических источников. Понижена концентрация нейропротекторной аминокислоты таурина, тогда как концентрация нейротоксического метаболита триптофана – кинуренина повышена. Обнаруженные изменения могут быть причиной дисрегуляции поведения, негативных эмоций (таких как агрессивность и страх), нарушений памяти, поддержания внимания, процессов адаптации, снижения функциональной активности головного мозга, нарушения его нейротрофики и пластичности и, в конечном итоге, задержки его развития.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Горина А.С. Аминокислоты и их метаболиты в крови и моче у детей с минимальной церебральной дисфункцией // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45. Вып. 1. – С.58-64.
2. Раевский К.С., Неруш П.А. Оценка эффектов пираретама и N-ацетиласпарагиновой кислоты на память и содержание медиаторных аминокислот в мозге при модельном невротическом состоянии у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – № 11. – С.19-24.
3. Abnormal child psychology [Text] / Eds. E.J. Mash, D.A. Wolfe. – 4th edition. – Belmont, CA: Wadsworth Publications, 2010. – 557 p. – ISBN 978-0-495-50627-0.
4. Agamonolis D.P., Potter J.L., Lundgren D.W. Neonatal glycin encephalopathy: biochemical and neuropathologic findings // Pediatric neurology. – 1996. – Vol. 9. №2. – P.140-143.
5. Bearcroft C.P., Farthing M.J.G., Perret D. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and tryptophan in plasma and urine by HPLC with fluorimetric detection // Biomedical chromatography. – 1995. – №9. – P.23-27.
6. Chugani D.C. Serotonin in autism and pediatric epilepsies

// Mental retardation and developmental disabilities research reviews. – 2004. – №10 – P.112-116.

7. Essman W.B. Brain 5-hydroxytryptamine and memory consolidation // Advances in biochemical psychopharmacology. – 1995. – Vol. 49. – P.267-274.

8. Lapin I.P. Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety // Advances in experimental medicine and biology. – 2003. – Vol. 527. – P.121-125.

9. Miller H.L. Acute tryptophan depletion: a method of studying antidepressant action // Journal of clinical psychiatry. – 1992. – Vol. 53. – P.28-35.

10. Oades R.D., et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication // Behavioral and brain functions. – 2010 a. – Vol. 6. – P.29.

11. Popova N.K. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin // Neuroscience and behavioral physiology. – 2008. – Vol. 38. №5. – P.471-475.

12. Shervin A.L., Vernet O., Dubeau F. Biochemical markers of excitability in human neocortex // Canadian journal of neurological sciences. – 1991. – Vol. 18. – P.640-604.

**Информация об авторах:** Горина Анна Сергеевна – к.б.н., нс, Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave, Toronto, ON M5G Canada; Колесниченко Лариса Станиславовна – проф., заведующая кафедрой, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра химии и биохимии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел. 8 (3952) 24-36-61, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru; Бормотова Наталья Николаевна – врач, Иркутский областной психоневрологический диспансер, 664022, г. Иркутск, пер. Гагарина, 6.

© МЕЩАКОВА Н.М., ШАЯХМЕТОВ С.Ф., КОЖЕВНИКОВ В.В. – 2012  
УДК 678.743.22: 613.164

#### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ШУМОВОГО ФАКТОРА В СОВРЕМЕННЫХ КРУПНОТОННАЖНЫХ ПРОИЗВОДСТВАХ ВИНИЛХЛОРИДА И ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА

Нина Михайловна Мещакова<sup>1</sup>, Салим Файзыевич Шаяхметов<sup>1,2</sup>, Валерий Вениаминович Кожевников<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека, директор – член-корр. РАМН В.С. Рукавишников, лаборатория медицины труда, зав. – д.м.н. В.А. Панков; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра гигиены и профпатологии, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Лахман; <sup>3</sup>Бурятский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, директор – член-корр. РАМН В.С. Рукавишников)

**Резюме.** Дана гигиеническая оценка шумового фактора в современных крупнотоннажных производствах винилхлорида и поливинилхлорида. Установлено, что эквивалентные уровни звука в производственных помещениях указанных производств значительно превышают нормативные показатели, а в спектре шума преобладают высокочастотные составляющие. У стажированных работников, испытывающих воздействие интенсивного шума, имеется риск формирования профессиональной нейросенсорной тугоухости.

**Ключевые слова:** производства винилхлорида, производства поливинилхлорида, оценка шумового фактора.

#### HYGIENIC ASSESSMENT OF NOISE FACTOR IN MODERN LARGE – SCALED PRODUCTION OF VINYL CHLORIDE AND POLYVINYL CHLORIDE

N.M. Meshchacova<sup>1</sup>, S.F. Shayakhmetov<sup>1,2</sup>, V.V. Kozhevnikov<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, <sup>2</sup>Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, <sup>3</sup>Buryatiya branch ESSC HE SB RAMS)

**Summary.** The hygienic assessment of the noise factor in the modern large - scaled production of vinyl chloride (VS) and polyvinyl chloride (PVC) is given in this paper. The equivalent noise levels in the production shops of the production above were significantly found to increase in the normative indices and the components with the high frequencies were revealed to prevail in the noise spectrum. The long-term working employees exposed to the intensive noise were observed to have the risk in forming the occupational cochleoneurites.

**Key words:** productions of vinyl chloride and polyvinyl chloride, noise factor assessment.

Шум является одним из наиболее распространённых неблагоприятных физических факторов производственной среды, приобретающих в настоящее время важное социально-гигиеническое значение в связи с механизацией и автоматизацией технологических процессов, внедрением на производствах оборудования большой единичной мощности. Гигиеническое значение этого фактора в настоящее время значительно возросло и на современных предприятиях химической промышленности в связи с эксплуатацией высокопроизводительного оборудования. Это относится и к современным крупнотоннажным производствам винилхлорида (ВХ) и поливинилхлорида (ПВХ), которые имеют всё большее значение в связи с широким использованием полимерных материалов на их основе в различных отраслях промышленности.

В литературе имеются сведения, касающиеся гигиенических условий труда в производствах ВХ и ПВХ, оценки химического фактора, влияния винилхлорида на организм работающих и животных в эксперименте [2,3,4,6]. Вместе с тем, гигиенической оценке шума в данных производствах до настоящего времени должного внимания не уделялось.

Цель работы: оценка шумового фактора в основных цехах современных производств ВХ и ПВХ, функционирующих на производственном комплексе ОАО «Саянскимпласт» г. Саянска Иркутской области.

### Материалы и методы

В связи с отсутствием в указанных производствах posto-

янных рабочих мест, измерения шумового фактора проводили в производственных помещениях функционирования основных стадий технологического процесса, где периодически пребывают работающие. Замеры и оценку шумового фактора осуществляли согласно действующих методических документов [1,5,7]. Для измерения параметров шума использовали шумомер – анализатор спектра шума SVAN 945 (Польша). Определяли уровни звука (LA дБ) как средние величины частотных характеристик звукового давления, эквивалентные уровни звука (LAэкв. дБА), уровни звукового давления в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 31,5-8000 Гц. Результаты замеров, воспроизведённые в памяти шумомера – анализатора спектра шума, вводились в компьютер, с помощью которого осуществляли обработку данных. Полученные результаты подвергались анализу, изучался спектральный состав шума.

### Результаты и обсуждение

Крупнотоннажные производства ВХ и ПВХ оснащены высокопроизводительным оборудованием, технологические процессы – непрерывные, высокоавтоматизированные, осуществляются в замкнутом цикле производственного оборудования и аппаратуры.

Для получения ВХ используют метод температурного пиролиза дихлорэтана. Технологический процесс многостадийный и включает: окислительное и прямое хлорирование этилена, обезвоживание полученного дихлорэтана, его рек-

Таблица 1

Уровни звука и звукового давления в рабочих помещениях производств ВХ и ПВХ

Место измерения	Уровни звука LA и эквивалентные уровни звука LA экв., дБА	Уровни звукового давления, дБ, в октавных полосах со среднегеометрическими частотами, Гц								
		31,5	63	125	250	500	1000	2000	4000	8000
<b>Производство ВХ</b>										
Отм. 0.0:										
Стадия 100 - 200	<b>83,3</b>	81,1	83,3	83,9	82,1	<b>79,2</b>	<b>76,7</b>	<b>76,8</b>	<b>75,1</b>	66,8
Стадия 300 - 400	<b>83,0</b>	78,9	81,2	80,3	77,5	77,5	<b>78,0</b>	<b>76,8</b>	<b>73,9</b>	<b>70,5</b>
Стадия 500 - 600	<b>93,6</b>	77,3	79,9	76,9	78,0	78,1	<b>79,7</b>	<b>86,2</b>	<b>90,0</b>	<b>86,1</b>
Стадии 700-900	<b>75,7</b>	75,7	76,7	76,6	75,5	74,4	<b>75,9</b>	70,0	65,2	60,5
Насосная	<b>87,9</b>	74,8	83,8	79,6	<b>83,9</b>	<b>82,9</b>	<b>83,0</b>	<b>81,2</b>	<b>78,0</b>	<b>76,8</b>
<b>Отм. 7.2:</b>										
Стадия 100 - 200	<b>78,3</b>	76,0	76,7	76,2	71,7	70,1	70,7	73,1	71,8	66,0
Стадия 300 - 400	<b>79,0</b>	82,6	86,3	77,5	74,2	68,6	68,9	73,5	<b>73,5</b>	69,5
Стадия 500 - 600	<b>93,3</b>	87,0	90,3	86,6	<b>86,8</b>	<b>89,8</b>	<b>89,1</b>	<b>87,2</b>	<b>82,1</b>	<b>70,7</b>
Стадии 700-900	<b>75,9</b>	72,7	69,8	72,4	67,3	62,1	63,4	70,3	69,8	<b>70,6</b>
<b>Отм. 13.2:</b>										
Стадии 100 - 200	<b>91,0</b>	79,7	80,3	83,6	<b>83,1</b>	<b>83,0</b>	<b>85,4</b>	<b>85,8</b>	<b>82,5</b>	<b>79,3</b>
Стадия 300 - 400	<b>84,9</b>	78,1	63,0	80,3	80,6	75,3	<b>79,4</b>	<b>81,0</b>	<b>73,1</b>	63,4
Стадия 500 - 600	<b>79,1</b>	82,0	81,0	79,6	78,5	74,7	74,1	73,0	66,6	56,7
Стадии 700-900	<b>64,4</b>	65,0	64,8	65,2	66,7	65,4	57,6	57,6	52,6	48,1
<b>Производство ПВХ:</b>										
Отм. 0.0.										
стадии 1.100 – 1.800	<b>86,8</b>	75,4	78,7	79,9	78,5	<b>83,5</b>	<b>81,3</b>	<b>80,0</b>	<b>77,0</b>	<b>76,0</b>
Стадия 1.400 Сушка ПВХ	<b>80,0</b>	84,6	83,8	78,5	82,3	<b>79,6</b>	72,6	70,0	66,4	63,8
Компрессорная	<b>92,9</b>	76,5	77,7	83,5	93,7	90,2	88,3	85,1	79,5	75,2
Отм. 7.2:										
Стадии 1.100 – 1.800	<b>82,2</b>	76,7	76,4	77,5	76,0	<b>78,9</b>	<b>76,2</b>	<b>76,3</b>	<b>72,8</b>	63,6
Стадия 1.400, Сушка ПВХ	<b>82,3</b>	89,5	88,1	86,0	<b>84,5</b>	<b>79,9</b>	<b>76,8</b>	73,2	67,8	61,4
<b>Отм. 13.2:</b>										
Стадии 1.100-1.800	<b>79,6</b>	73,5	76,9	76,1	74,3	76,3	74,8	73,1	68,5	62,4
Стадия 1.400 Сушка ПВХ	<b>86,1</b>	84,9	84,7	83,9	<b>87,1</b>	<b>83,0</b>	<b>81,5</b>	<b>78,5</b>	<b>72,2</b>	64,0
<b>Отм. 18.0.</b>										
Стадии 1.100 – 1.800	<b>79,9</b>	73,8	76,5	76,6	75,3	76,3	<b>76,0</b>	<b>72,8</b>	67,7	63,8
<b>Отм. 19.2.</b>										
Стадия 1.400 Сушка ПВХ	<b>85,7</b>	81,9	82,2	78,2	<b>87,3</b>	82,8	<b>82,2</b>	<b>75,3</b>	68,1	61,3
<b>Отм. 26.0</b> Стадия 1.300 -дегазация ВХ	<b>80,7</b>	74,6	77,0	77,2	75,8	75,9	74,7	<b>74,2</b>	<b>73,2</b>	66,6
<b>Предельно допустимый уровень</b>	<b>70*</b>	107	95	87	82	78	75	73	71	69
Пульт управления производства ВХ	57,2	59,4	58,6	56,2	54,7	56,1	51,6	48,5	45,1	41,5
Пульт управления производства ПВХ	59,5	56,5	55,4	55,6	56,8	57,3	54,1	52,5	48,1	41,1
<b>Предельно допустимый уровень</b>	<b>65</b>	96	83	74	68	63	60	57	55	54

Примечание: \* норматив шума дан с учётом тяжести и напряжённости труда работающих в соответствии с «Санитарными нормами СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки». – М., 1997 Жирным шрифтом даны показатели, превышающие нормативные значения.

тификацию и пиролиз, ректификацию ВХ (отделение хлористого водорода, осушка ВХ), сжигание отходов. Процесс получения ПВХ также многостадийный и включает: приготовление водной фазы, полимеризацию ВХ, дегазацию суспензии ПВХ, регенерацию и конденсацию ВХ, полимеризацию и двухступенчатую сушку ПВХ.

Характерной особенностью указанных производств является отсутствие постоянных рабочих мест. Работающие в течение смены периодически присутствуют на всех основных стадиях технологического процесса, оборудование которых смонтировано на разных уровнях (отметках) производственных помещений по вертикальной и горизонтальной схемам.

Основными профессиональными группами в цехах являются: операторы, аппаратчики, слесари по ремонту оборудования и КИП, электромонтеры.

Основными источниками шума в цехах являются многочисленные паро- и трубопроводы, вентили высокого давления, источники давления в сальниках системы выпуска пара, электродвигатели, вентиляционное оборудование.

Установлено, что по временной характеристике шум в производственных помещениях – постоянный, по характеру спектра – широкополосный с непрерывным спектром.

Как показали исследования (табл. 1), в производстве ВХ общие эквивалентные уровни звука на разных отметках и стадиях производства составляли от 64,4 до 93,6 дБА. Превышение нормируемого значения (70 дБА), принятого с учетом тяжести и напряженности труда работников указанных производств согласно Санитарным нормам [7], отмечалось почти на всех стадиях производства и составляло от 5,7 до 23,3 дБ. При этом наибольшие эквивалентные уровни звука (91,0-93,6 дБА) регистрировались на стадии 100.0, 200.0 – отм.13,2 (процессы газоразделения), стадии 500.0-600.0 – отм.7,2 (процессы пиролиза и ректификации ВХ), стадии хлорирования этилена и получения дихлорэтана – отм.0,0), насосной (отм.0.0). В спектре шума преобладали высокочастотные составляющие (1000-4000 Гц) с превышением нормативных уровней звукового давления от 2-х до 19 дБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 12.1.050-86 ССБТ. Методы измерения шума на рабочих местах. - М., 1986.
2. Лемешевская Е.П., Жукова Е.В. Вопросы гигиены труда в крупнотоннажном производстве поливинилхлорида // Мед. труда и промышленная экология. - 1995. - №6. - С.17-20.
3. Мещакова Н.М., Тараненко Н.А., Сорокина Е.В., Есина В.К. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве винилхлорида и поливинилхлорида // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2008. - №5. - С.58-61.
4. Мещакова Н.М., Тараненко Н.А., Сорокина Е.В. Гигиенический мониторинг условий труда в производстве винилхлорида и поливинилхлорида // Гигиена, организация здравоохранения и профпатология: Мат. XLVI научно-

В производстве ПВХ (табл. 1) общие эквивалентные уровни звука на разных отметках и стадиях производства составляли от 79,6 до 92,9 дБА с превышением нормируемого значения на 9,6-22,9 дБ. Наибольшие эквивалентные уровни звука (85,7-92,9 дБА) регистрировались в помещении компрессорной, а также на стадиях 1.100-1.800 – отм. 0,0 (процессы подготовки водных компонентов, полимеризации ВХ), на стадии 1.400 – отм. 13,0 и 19,2 (процессы сушки ПВХ). В спектре шума преобладали средние и высокочастотные составляющие (250-4000 Гц) с превышением нормируемых уровней от 2-х до 14 дБ на частотах 1000-4000 Г и от 2-х до 12 дБ – в среднечастотном спектре (250-500 Гц).

Установлено, что уровни звука и звукового давления в помещениях пультов управления, где постоянно пребывают операторы и периодически – аппаратчики, в обоих производствах не превышали нормативных значений, регламентированных действующими Санитарными нормами [7].

По данным медицинского осмотра 166 работников производств ВХ и ПВХ, проведенного специалистами МСЧ ОАО «Саянскимпласт», у 21 (12,6%) работника указанных производств, в основном у аппаратчиков и слесарей со стажем 14-25 лет, были поставлены предварительные диагнозы двухсторонних кохлеаневритов. Данные лица подлежат углубленному медицинскому обследованию в центре профпатологии с проведением аудиометрических исследований для уточнения профессионального генеза выявленной патологии.

Таким образом, в производствах ВХ и ПВХ шум является одним из основных неблагоприятных производственных факторов. Общие и эквивалентные уровни звука превышают допустимые действующими нормативами значения на 3,7-23,6 дБ с преобладанием в спектре шума средних и высокочастотных составляющих. У стажированных работников указанных производств имеется риск развития профессиональных кохлеаневритов, о чём свидетельствуют результаты гигиенических исследований и предварительного медицинского обследования.

практической конференции с международным участием, Новокузнецк, 2011. - С.148-152.

5. МУ 1844-78 Методические указания по проведению измерений и гигиенической оценке шумов на рабочих местах. - М., 1978.

6. Савченков М.Ф., Лемешевская Е.П. Комбинированное действие винилхлорида и дихлорэтана при длительном поступлении в организм // Мед. труда и промышленная экология. - 2001. - №1. - С.23-26.

7. Санитарные нормы СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки. - М., 1997.

8. Wong O., Whorton M.D., Foliart D.E. Ragland An industry – wide epidemiologic study of vinyl chloride workers // Am. J. Ind. Med. - 1991. - №20(3). - P.317.

Информация об авторах: Мещакова Нина Михайловна – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник, т. (3955) 55-75-52; Шаяхметов Салим Файзыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры, заместитель директора по научной работе, т. (3955) 55-40-77; Кожевников Валерий Вениаминович – д.м.н., директор Бурятского филиала, т. (312)212377

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КОЛЕСНИКОВА О.В., АТАМАНЮК А.Б., ГУБИН Д.Г., КАЛЯГИН А.Н. - 2012  
УДК 612.681:614.2.07

#### РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ТАБАКОКУРЕНИЯ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ (ИНФОРМАЦИЯ К РАЗМЫШЛЕНИЮ)

Ольга Арнольдовна Карабинская, Владимир Григорьевич Изатулин, Олег Александрович Макаров, Оксана Владимировна Колесникова, Александр Болеславович Атаманюк, Дмитрий Георгиевич Губин, Алексей Николаевич Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Рассмотрены основные мотивы приобщения студентов к табакокурению, которое существенно влияет на показатели здоровья, учебной деятельности и процесс адаптации. В результате проведенного обследования 157 студентов медико-профилактического факультета, было установлено следующее: увеличение числа курящих сту-

дентов в 2 раза за период с 2010 по 2011 год. Выявлены основные мотивы, влияющие на распространение курения в студенческой среде: влияние друзей – 56%, любопытство – 18%, желание казаться взрослыми – 14%, проблемы в учёбе – 12%.

**Ключевые слова:** студенты, табакокурение, распространённость.

### PREVALENCE OF TOBACCO SMOKING AMONG STUDENTS (INFORMATION FOR REFLECTION)

*O.A. Karabinskaya, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, O.V. Kolesnikova, A.B. Atamanjuk, D.G. Gubin, A.N. Kalyagin*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The basic motives of familiarizing of students with tobacco smoking which essentially influences indicators of health, educational activity and adaptation process have been considered. As the result of the investigation of 157 medical students of the medical preventive faculty, there has been established the following: 2 times increase in number of smoking students during 2010-2011. The basic motives influencing distribution of smoking in the student's environment have been revealed: influence of friends – 56%, curiosity – 18%, desire to look as adults – 14%, problems with studies – 12%.

**Key words:** students, tobacco smoking, prevalence.

*“Наставник юношества пусть обратит сюда внимание и постарается предупредить безрассудность молодости, еще не знающей цены своему здоровью”*  
Н.И. Лобачевский.

Курение табака – это одна из самых распространенных вредных привычек, приводящих к серьезным нарушениям здоровья. Число курильщиков на планете исчисляется миллионами. Как показывают исследования, каждую минуту выкуривается примерно 30 тыс. сигарет и папирос. По данным ВОЗ (2001), в последние годы резко возросла частота связанных с курением заболеваний. В связи с этим особую тревогу вызывает увеличивающееся число курящей студенческой молодежи в возрасте до 23 лет.

По данным многочисленных исследований, проведенных за рубежом и в нашей стране, от последствий, связанных с курением, умирает больше людей, чем от употребления алкоголя, наркотиков, а также от СПИДа, авто- и авиакатастроф, вместе взятых.

Начало XXI века в России характеризуется высоким уровнем потребления табачных изделий, алкоголя, наркотиков среди населения, большая часть, которых приходится на молодежную среду. Россия уверенно вошла в число стран с высокой распространенностью табакокурения, и занимает седьмое место в мире по числу сигарет, выкуриваемых за год в среднем на душу населения.

Согласно Национальной стратегии по борьбе против табака на 2009-2013 годы в Российской Федерации от болезней, связанных с табакокурением, ежегодно умирает от 400 до 500 тыс. человек.

При этом с употреблением табака связано от 10 до 15 процентов потерянных лет жизни. Глава Минздравсоцразвития России Т.А. Голикова в мае 2009 года заявила, что более 17 % смертей в России связано с табакокурением [2].

По словам главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко [5], «почти 70% мужчин и более 30 % российских женщин курят». Настораживает тот факт, что наибольший рост потребления табака за последние 5 лет (в 3 раза) отмечен среди женщин, детей и подростков.

Распространенность табакокурения среди школьников возрастает от младшего класса к выпускному, при этом мальчики начинают курить раньше девочек и среди них распространенность пристрастия к табакокурению более выражена как на протяжении обучения, так и в среднем за все годы обучения [1].

Статистика показывает, что внезапная смерть среди лиц, выкуривающих в течение дня пачку сигарет и больше, наблюдается в 5 раз чаще, чем в среде некурящих. Курильщики не только подвергают риску свою жизнь, но и жизнь окружающих (пассивное курение увеличивает риск ишемической болезни сердца на 25-30%).

По данным ВОЗ, в мире в среднем каждые шесть секунд умирает один человек от заболеваний, связанных с курением табака, а ежегодно по этой причине умирают пять миллионов человек. «Если тенденции нарастания распространенности курения не будут снижаться, то, по прогнозам к 2020 году, ежегодно будут преждевременно умирать 10 млн. человек, а к 2030 году курение табака станет одним из самых сильных факторов, приводящих к преждевременной смерти» [3].

В связи с этим многочисленные исследования свидетельствуют о глобальной проблеме курения для человечества, которая в последнее десятилетие еще более обострилась, и диктуют необходимость принятия соответствующих широкомасштабных мер, направленных на все курящее население.

Борьба с вредными привычками является одной из государственных проблем, и в нашей стране актуальность, которой обозначил Председатель Правительства России В.В. Путин в выступлении 8 мая 2008 г. «...для нас настоящим бедствием стали курение и пьянство. В России потребляют алкоголь и курят в два раза больше, чем в большинстве развитых стран...» [7].

Поскольку курение является сложным поведенческим актом, в возникновении и становлении которого принимают участие и социально-психологические, и индивидуально-личностные характеристики, курение широко изучают врачи, физиологи, психологи, социологи и педагоги, как в нашей стране, так и за рубежом.

Анализ социально-психологических условий возникновения и распространения курения является этапом разработки эффективных профилактических программ.

Цель работы: изучить и проанализировать распространённость табакокурения в студенческой среде.

#### Материалы и методы

С целью изучения распространенности курения среди студентов ИГМУ было проведено анонимное анкетирование 157 студентов медико-профилактического факультета, среди респондентов 90 студентов первого курса в возрасте от 17 до 18 лет и 67 студентов медико-профилактического факультета 3 курса в возрасте от 19 до 23 лет. Средний возраст респондентов составил – 21 год.

Определение распространённости табакокурения изучали с применением анкет: «Анкета по курению», «Социальная ситуация курения» [8].

Математическая обработка и статистический анализ выполнялся с использованием компьютерных программ Excel, Statgraphics, пакета программ Statistica, с использованием сглаживания методом скользящей средней. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

На основе анонимного опроса было установлено, что среди студентов первого курса медико-профилактического факультета в 2010 году курящие составляли – 18%. Среди первокурсников этого же факультета, поступивших в 2011 году, курят – 25%. Но есть группы, где число курящих студентов достигает – 41%. На вопрос, почему они курят, наибольшее число студентов ответили, что это привычка (в этом-то возрасте!) (рис. 1).

Одновременно отмечается увеличение курящих студентов во время обучения в вузе. Так в 2010 году среди студен-

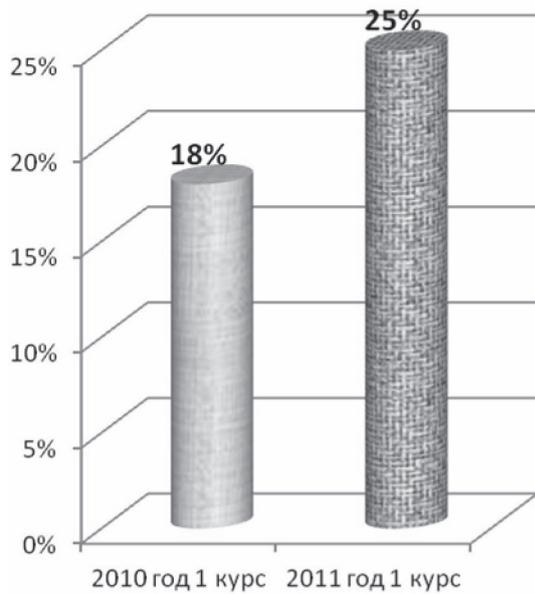


Рис. 1. Курящие первокурсники.

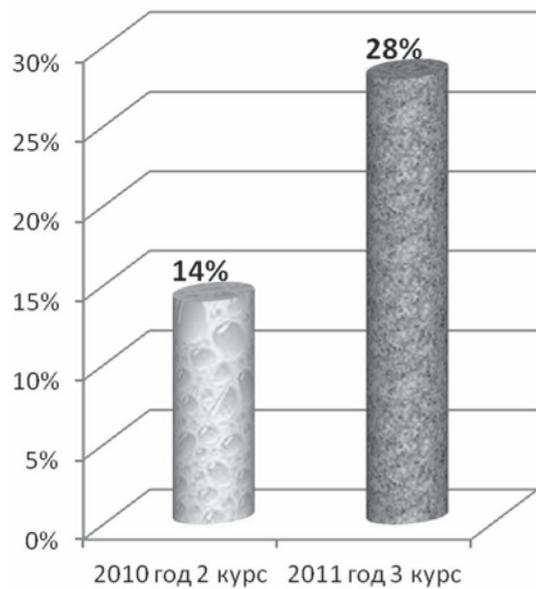


Рис. 2. Курящие студенты 2-3 курсов разных лет поступления в вуз.

тов второго курса, курящие составляли – 14%, то через год обучения (в 2011 году) на этом курсе их количество увеличилось в 2 раза и достигло – 28% (рис. 2).

Формирование основных мотивов способствующих к приобщению молодёжи к вредным привычкам, являются психологические характеристики подросткового возраста: любопытство, курение за компанию, нежелание отставать от друзей.

Основными мотивами, приводящими к началу курения, наши респонденты указывают любопытство, желание казаться взрослыми, «поддержать компанию и находиться в ней» и «неприятности». На вопрос о причинах, повлиявших на на-

жающие, что тебе не с кем поделиться своими личными интересами, что ты – чужой среди своих. На основе этих переживаний возрастает уровень эмоционального напряжения, рискованного поведения и неуверенность в себе.

Результаты исследования показывают, что ещё одним поводом для первой пробы курения послужило любопытство у 18% студентов. Любопытство является одним из основных специфических факторов возрастного-психологического развития молодёжи.

Причину для начала курения – «желание казаться взрослыми» отметили 16% курящих студентов. Высокие показатели подтверждают огромное влияние примеров курения взрослых на приобщение к курению как признаку взрослости в глазах молодёжи. Желание выделиться среди сверстников, улучшить социальный статус в глазах окружения, и в глазах противоположного пола: ведь курение – самый известный, широко разрекламированный, не строго осуждаемый окружающими и не требующий особых усилий атрибут поведения взрослого человека.

По мнению экспертов ВОЗ, главным виновником распространения курения в развитых странах являются табачные компании, навязывающие яркую настойчивую рекламу.

В молодёжной среде распространению курения способствует и наше телевидение, так как во многих зарубежных и отечественных фильмах, демонстрирующихся на экранах телевидения, а иногда и в популярных программах, главные герои курят, при этом они выглядят вполне благопристойными, уважаемыми и благополучными.

Проблемы в учёбе послужили поводом к курению у 12% студентов. Никотин помогает курильщику легко обрести контроль над собой и своими эмоциями, так же никотин считается эффективным и легко доступным средством борьбы со стрессом. Курение – известный способ расслабиться, успокоиться и снять эмоциональное напряжение, релаксационный эффект табакокурения широко известен не только взрослым, но и подросткам.

Среди психологических предпосылок к началу курения можно отметить низкую устойчивость к эмоциональным нагрузкам, повышенную тревожность, акцентуации характера, трудности социальной адаптации, склонность к рискованному поведению, низкую самооценку, ориентацию на мнение большинства [4].

Можно выделить основные условия, влияющие на раннее распространение привычки табакокурения, к ним относятся индивидуально-психологические, возрастностно-психологические, а также социально-психологические.

По результатам анкетного опроса было установлено, что

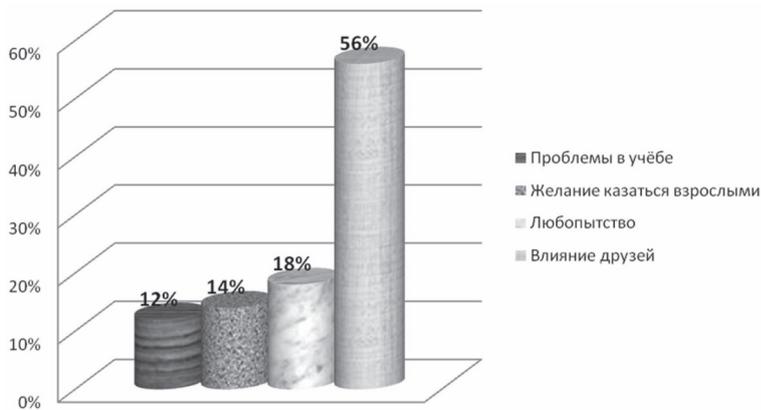


Рис. 3. Основные мотивы.

чало табакокурения, студенты отметили влияние друзей и знакомых, своего ближайшего окружения – 56%, любопытство – 18%, желание казаться взрослыми – 14%, проблемы в учёбе – 12% (рис. 3).

По результатам анкетирования выявлено, что в окружении курящих студентов, только 8% – некурящих, это говорит о давлении группы сверстников, которые уже курят и считают это своеобразной групповой нормой. Базисной возрастностно-психологической особенностью молодёжи является потребность в одобрении своего поведения со стороны сверстников, поэтому курение может являться той минимальной жертвой, на которую молодой человек готов пойти, что бы войти в компанию.

На основании опроса было установлено, что желание «поддержать компанию и находиться в ней» повлияло на начало табакокурения у 56% студентов. Подростки чаще, чем взрослые, испытывают чувство одиночества, необходимо учитывать, что быть одиноким в этом возрасте – значит чувствовать себя исключённым из группы. Вследствие, этого возникают переживания, что тебя не любят и избегают окру-

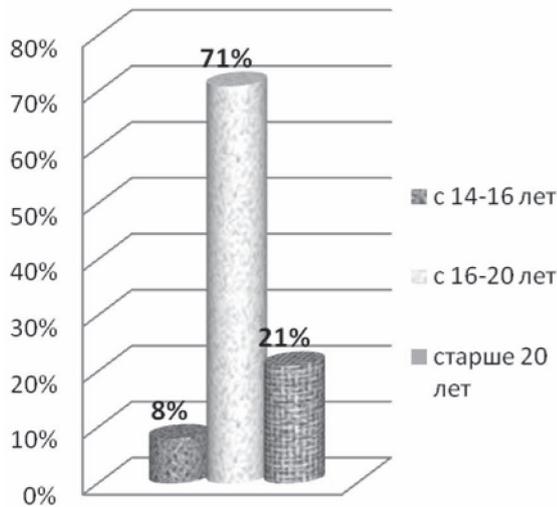


Рис. 4. Приобщение к табакокурению.

в возрасте с 14 до 16 лет начали курить – 8%, с 16 до 20 лет – 71% и после 20 лет – 21% (рис. 4).

Результаты исследования выявили, что более 70% молодежи пристрастилась к курению в возрасте с 16 до 20 лет, для которого характерны неустойчивая система ценностей, подверженность внешним воздействиям (особенно негативным), расширение сферы общения и деятельности, приоритет авторитета сверстников над родителями и взрослыми людьми, проблемы «отцов и детей», жажда свободы, желание «все попробовать».

Большинство курильщиков курят регулярно. Согласно мнению канадского профессора Дженифер О'Локлин, никотиновая зависимость у подростков возникает через пять месяцев после начала курения [8].

Однако, исследования Джозефа ДиФранца показали, что зависимость развивается невероятно быстро: из числа тех людей, которые имеют симптомы зависимости, у 10% они появились в течение двух дней после первой сигареты, а у 25-35% – в течение месяца. В широкомасштабном исследовании новозеландской молодежи показано, что у 25% симптомы проявились после выкуривания от одной до четырех сигарет [9].

В результате курения уже с юношеского возраста возникает стойкая привычка к табакокурению, с которой молодые люди не хотят, а часто, не могут справиться самостоятельно, без квалифицированного вмешательства специалистов. Многие студенты в ходе интервью признавались, что неоднократно пытались бросить курить, однако, этот период был кратковременным, болезненным по ощущениям, который сопровождался головными болями, невозможностью сосредоточиться на учебной деятельности, заторможенными реакциями, а также провокациями со стороны ближайшего окружения.

На вопрос: «Какие меры по борьбе с курением среди студентов, наиболее эффективны?», респонденты ответили следующим образом: 35% опрошенных считают, что эффективным методом борьбы с курением, является пропаганда здорового образа жизни, 47% уверены, что никакие меры не могут изменить ситуацию к лучшему, 18% респондентов предлагает увеличить штрафы за курение на территории



Рис. 5. Меры воздействия направленные на профилактику курения.

вуза (рис. 5).

Анализ полученных результатов говорит о том, что молодежь осознает негативное влияние табакокурения на здоровье, возникновение риска сердечно-сосудистых заболеваний, органов дыхания, и сама предлагает профилактические и даже карательные меры, которые смогут повысить мотивацию к отказу от курения. Помимо экономических санкций, на наш взгляд, молодежи и студентам необходимы планомерные, а не разовые, мероприятия, социальные программы, которые наряду с пропагандой здорового образа жизни, обращали бы особое внимание на превентивные меры, направленные на борьбу с вредными привычками. Развивать формирование волевого компонента личности, умения сказать «нет», способные противостоять внутригрупповому давлению и научить молодых людей применению здоровьесберегающих технологий в практической деятельности. В воспитании молодежи огромное значение принадлежит семье, которая обязана контролировать поведение подростков, разъяснять опасность вредных привычек для их здоровья и здоровья окружающих, знакомить их с возможными последствиями, связанными с нарушением нравственных и правовых норм.

Формирование здорового образа жизни у молодых людей без вредных для здоровья привычек должно стать основой государственной политики.

11 апреля 2008 года Госдума РФ приняла закон «О присоединении РФ к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака» [3]. Согласно новому закону, Россия введёт жёсткие ограничения всех видов рекламы табака, вплоть до её полного запрета. Запрет на рекламу будет вводиться постепенно, в течение 5 лет. Будет усилена борьба с курением среди несовершеннолетних, а предупреждающая о вреде курения надпись на сигаретных пачках «должна будет занимать не менее 30 процентов площади большей стороны пачки».

Дальнейшее, более детальное изучение психологических условий возникновения и распространения курения среди подростков специалистами-психологами позволит выявить пусковые механизмы курения и повысить эффективность профилактики этой привычки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье. – Киев, 2004. – 224 с.
2. Голикова Т.А. V Российской конференции врачей по борьбе против табака в преддверии Всемирного дня без табака, отмечаемого 31 мая 2009 г Минздрав. РИА Новости (28 мая 2009).
3. Федеральный Закон Российской Федерации 24.04.2008 г. №51-ФЗ «О присоединении Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака».
4. Котова М.Б. Факторы, связанные с подростковым курением // Конгресс Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья. – М., 2008. – С.14-16.

5. Онищенко Г.Г. Во всем виноват Жан Нико // Российская газета. – 20.10.2006. – №4202. – С.14.

6. Путин В.В. Государство не будет жалеть денег на борьбу с курением и алкоголизмом // ИТАР-ТАСС, 8 мая 2008 г. (<http://demoscope.ru/weekly/2008/0333/rossia01.php>).

7. Соколова Л.Н. Отношение к табакокурению как к наркотической зависимости // Психологическая диагностика отношения к болезни при нервно-психических и соматических заболеваниях. – Л., 1992.

8. Файтельсон-Левина Т.В., Дзизинский А.А., Краснова Ю.Н. Распространенность табакокурения среди студентов Иркутского государственного медицинского университета // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 85. №2. – С.94-96.

**Информация об авторах:** Карабинская Ольга Арнольдовна – ассистент; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.; Макаров Олег Александрович – профессор, д.м.н.; Колесникова Оксана Владимировна – ассистент; Атаманюк Александр Болеславович – заведующий курсом, доцент, к.м.н.; Губин Дмитрий Георгиевич – заведующий центром; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@yandex.ru

© ДЕМИДОВА С.В., ОРЛОВА Г.П., ЛИМ Т.Е., ШКЛЯРЕВИЧ Н.А. – 2012  
УДК:616.24

## АЭРОПОЛЛУТАНТЫ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Светлана Владимировна Демидова<sup>1</sup>, Галина Павловна Орлова<sup>1</sup>,  
Татьяна Евгеньевна Лим<sup>2</sup>, Нина Андреевна Шкляревич<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ректор – д.м.н., проф. С.М. Яшин; Научно-исследовательский институт пульмонологии, директор – д.м.н. О.Н. Титова; <sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии города Санкт-Петербург, гл. врач – Ю.Н. Коржаев)

**Резюме.** Проведён анализ заболеваемости БОД в Санкт-Петербурге всех возрастных групп населения с 2000-2008 г. в сопоставлении с характером загрязнения воздушной среды. Выявлено, что преобладание в атмосферном воздухе поллютантов раздражающего действия (I группа районов) сопровождается значимым нарастанием общей заболеваемости верхних дыхательных путей во всех возрастных группах: болезнями миндалин и аденоидов у подростков ( $p < 0,05$ ), хроническим фарингитом ( $p < 0,05$ ), хроническим бронхитом ( $p < 0,05$ ) у взрослых. Значительное увеличение концентраций поллютантов раздражающего действия (окислов азота) и угарного газа в сочетании фенолом и хлористым водородом и взвешенными частицами (II группа) сопровождалось значимо более высокими показателями заболеваемости аллергическим ринитом (2003 г. –  $p < 0,01$ ; 2008 г. –  $p < 0,05$ ) у взрослых.

**Ключевые слова:** аэрополлютанты, заболеваемость, аллергический ринит, болезни органов дыхания.

## AIR POLLUTIONS AND MORBIDITY IN SANKT-PETERSBURG IN THE POPULATION OF DIFFERENT AGE GROUPS

S.V. Demidova<sup>1</sup>, G.P. Orlova<sup>1</sup>, K.B. Fridman<sup>2</sup>, T.E. Lim<sup>2</sup>, N.A. Shklyarevich<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>I.P.Pavlov's Sankt-Petersburg State Medical University, <sup>2</sup>Centre of Sankt-Petersburg hygiene and epidemiology)

**Summary.** Analysis of the socially-hygienic monitoring data in comparison with the morbidity of chronic bronchitis (CB) and bronchial asthma (BA) in the population of Sankt-Petersburg for the period of 2003-2008 allocated two groups of areas, differs by carbon monoxide ( $p < 0,05$ ) and nitrogen oxides ( $p < 0,05$ ) air pollution. The questioned interrogation of the adult population in the most soiling districts of considered groups of areas has revealed significant distinction of the allergic signs (as in the combination with respiratory symptoms ( $p < 0,001$ ), and extrapulmonary,  $p < 0,001$ ).

**Key words:** air pollutions, allergy, COPD, asthma bronchiale.

Главной экологической проблемой Санкт-Петербурга является рост загрязнения воздушной среды [2]. В 2009 году предприятиями города было выделено в атмосферу 76,3 тыс. т. загрязняющих веществ. С 2004-2009 гг. доля загрязняющих веществ от стационарных источников уменьшилась, а от автотранспорта увеличилась и составила 91,7%. По данным ВОЗ вклад влияния факторов окружающей среды на здоровье человека может составлять от 24% до 60%, в зависимости от региона проживания [4]. Для выявления зон экологического неблагополучия, состояние отдельных территорий оценивается по медико-демографическим критериям здоровья населения, одним из которых является заболеваемость отдельными нозологическими формами разных возрастных групп населения. Изменение заболеваемости детей и взрослых за период средней продолжительности жизни одного поколения, увеличение распространенности по отдельным нозологическим формам и возрастным группам в 1,5-2 раза по сравнению с экологически благоприятными территориями, изменение структуры заболеваемости может свидетельствовать о наличии чрезвычайной экологической ситуации [3].

Цель исследования: оценить влияние аэрополлютантов на заболеваемость болезнями органов дыхания (БОД) в различных возрастных группах населения Санкт-Петербурга.

### Материалы и методы

Проводился гигиенический мониторинг атмосферного воздуха в 55 фиксированных точках по 19 показателям во всех районах города и мониторинг заболеваемости БОД населения Санкт-Петербурга за 2000-2008 гг. Уровень аэрополлютантов оценивался по данным ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург» и межрегионального территориального управления Ростехнадзора по

Северо-Западному Федеральному округу. Рассчитывались индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) и среднегодовой процент превышения стандартных проб атмосферного воздуха по приоритетным поллютантам в отдельных районах и в целом по городу. Для расчёта общей заболеваемости населения БОД в отдельных районах города использовались данные официальной статистики СПбГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (МИАЦ) за 2000-2008 гг. [1].

### Результаты и обсуждение

В Санкт-Петербурге за период с 2000 по 2008 г. значительно увеличилось число больных с патологией органов дыхания, которая в 2008 году в нозологической структуре первичной заболеваемости заняла первое место и составила – 367,0 на 1000 населения (прирост в 2008 г. – 10%). Общая заболеваемость БОД населения Санкт-Петербурга во всех возрастных группах также нарастала (рис. 1).

Анализ данных официальной статистики (табл. 1) выявил значительный прирост общей заболеваемости аллергическим ринитом (АР) у детей (увеличение в 2,3 раза, прирост – 130%) и в меньшей степени – у подростков; а также болезней миндалин и аденоидов (БМА) у детей и взрослых; бронхиальной астмы (БА) у подростков (в 1,5-1,6 раз, прирост 50-60%).

Полученные результаты подтверждают увеличение числа больных с аллергической патологией среди всех возрастных групп населения за последние 20 лет в странах Европы и Азии [6,7,10]. Это может быть обусловлено как медико-демографическими, так и экологическими причинами и требует тщательного анализа. Наиболее вероятной причиной роста аллергических заболеваний среди населения является

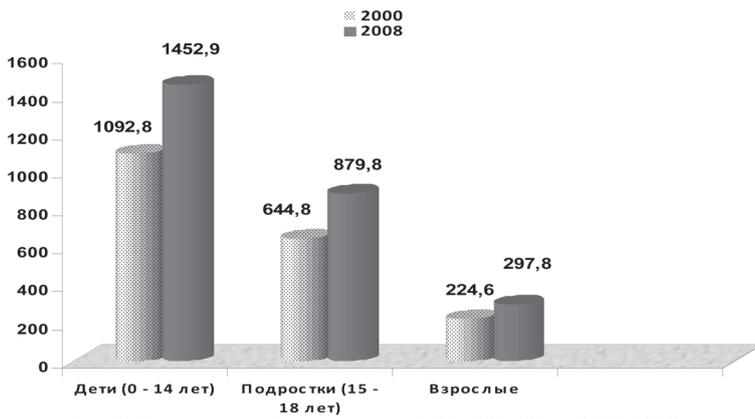


Рис. 1. Динамика заболеваемости БОД (J00-J99) в 2000-2008 г. (на 1000 населения).

увеличение загрязнения воздуха выхлопными газами дизельными двигателями автотранспорта [11].

Сопоставление данных экологического мониторинга с данными распространённости БОД, проведённое в предыдущих исследованиях [5] показало, что значение индекса заболеваемости ХБ/БА, равное 1,3, является пограничным и позволяет выделить две группы районов Санкт-Петербурга, отличавшихся составом аэрополлютантов. В первой группе (n=8) процент нестандартных проб поллютантов раздражающего (диоксид азота) [8] и общетоксического (угарный газ) [6] действия был значимо ниже, чем во второй (n=5), в которой также отмечался и более высокий уровень специфических поллютантов: фенола, хлористого водорода (табл. 2).

Анализ уровня загрязнения атмосферного

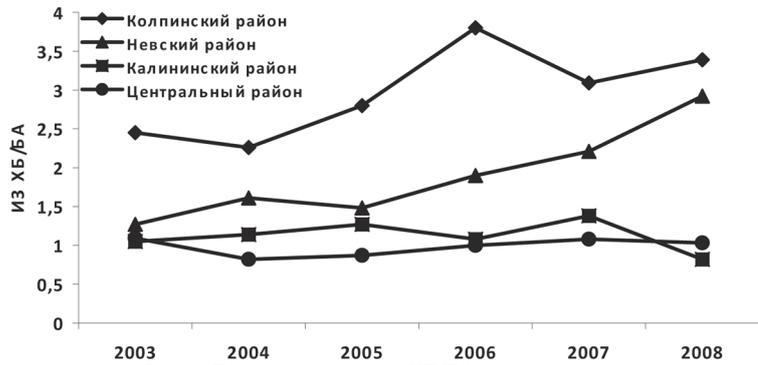


Рис. 2. Динамика индекса ХБ/БА (2003-2008 г.).

Динамика заболеваемости БОД (J00-J99) в Санкт-Петербурге в 2000-2008 г. на 1000 населения

БОД	Население	2000	2008	Кратность прироста
БОД (J00-J99)	Дети	1092,8	1452,97	1,3
	Подростки	644,85	879,76	1,4
	Взрослые	224,67	297,87	1,3
Аллергический ринит (J30)	Дети	1,98	4,62	2,3
	Подростки	6,48	10,25	1,6
	Взрослые	0,91	0,92	1,0
Болезни миндалин, аденоидов (J35-J36)	Дети	32,34	52,84	1,6
	Подростки	65,24	67,02	1,0
	Взрослые	7,75	11,54	1,5
Бронхиальная астма (J45-J46)	Дети	18,62	22,77	1,2
	Подростки	22,5	35,49	1,6
	Взрослые	9,44	11,92	1,3
Хронический фарингит (J31.2)	Дети	1,67	1,47	0,6
	Подростки	19,04	8,25	0,4
	Взрослые	10,07	15,63	1,5

воздуха по приоритетным поллютантам за 2003-2008 годы не выявил значимой динамики их концентраций в долях ПДК, в то время как значение индекса заболеваемости ХБ/БА в течение 5 лет в 1-й группе районов было значительно выше 1,3 и имело тенденцию к нарастанию за счет увеличения за-

Процент нестандартных проб атмосферного воздуха в 2003 г. в районах Санкт-Петербурга

Поллютант	1-я группа районов (n=8)	2-я группа районов (n=5)	Кратность превышения
Взвешенные частицы	1,75±0,46	3,76±0,93	2,1
Оксид углерода	0	6,0±2,0*	6
Окислы азота	2,32±0,63	8,68±1,97*	3,8
Хлористый водород	0,22±0,13	1,3±0,9	5,1
Фенол	0,36±0,22	0,92±0,41	2,6
Углеводороды	0,31±0,19	0,33±0,05	1,1

Примечание: \* - p<0,05.

болеваемости ХБ. Во 2-й группе значение индекса ХБ/БА было равно или меньше 1,3 и оставалось относительно стабильным (рис. 2).

Средние значения прироста заболеваемости исследуемых БОД во всех возрастных категориях населения за 9 лет (2000-2008 г.) были значительно выше в 1-й группе районов по сравнению со второй (табл. 3). При этом, в 1-й группе у подростков отмечался прирост общей заболеваемости БМА (p<0,05), а у взрослых – ХФ и ХБ (p<0,05) (табл. 3).

Отсутствие статистически значимых различий 1-й и 2-й групп по приросту заболеваемости АР и ХФ среди детей и подростков может быть обусловлено большим разбросом показателей и малым числом исследуемых районов. Однако анализ общей заболеваемости БОД за 5 лет (с 2003-2008 г.) показал, что в районах I группы среди детей заболеваемость АР статистически значимо увеличивалась (p<0,05) (табл. 4), а среди

взрослого населения отмечался рост заболеваемости не только ХФ и ХБ, но и БМА (p<0,05).

Во 2-й группе у взрослых заболеваемость АР, а у подростков – БМА была значительно выше как в 2003, так и в 2008 годах по сравнению с 1-й группой.

Таблица 3

Прирост общей заболеваемости БОД населения с 2000 по 2008 г. в зависимости от экологической характеристики районов Санкт-Петербурга

Диагноз	Группы районов	Возрастная категория		
		Дети	Подростки	Взрослые
АР (J30)	1-я	4,5±1,6	4,5±1,4	2,0±0,3
	2-я	3,3±0,4	2,0±0,3	1,9±0,3
БМА (J35 - J36)	1-я	2,2±0,4	2,0±0,3*	2,0±0,4
	2-я	2,1±0,3	1,3±0,1	1,5±0,2
ХФ (J31.2)	1-я	1,9±0,37	4,9±2,4	3,6±0,8*
	2-я	3,3±1,3	2,7±0,6	1,8±0,4
БА (J45 - J46)	1-я	1,7±0,2	2,1±0,6	1,4±0,14
	2-я	1,4±0,1	1,5±0,1	1,3±0,1
ХБ (J40 - J43)	1-я	1,3±0,2	•	6,4±1,7*
	2-я	1,4±0,1	•	2,7±0,3

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению со 2-й группой; • - не отмечен прирост заболеваемости по данным официальной статистики СПбГУЗ «МИАЦ», и даже наблюдалось снижение этого показателя.

Таким образом, длительное воздействие относительно низких уровней раздражающих веществ способствует формированию болезней верхних дыхательных путей во всех возрастных группах населения, а также ХБ у взрослых, в то время как сочетание высокого уровня окислов азота, угарного газа и взвешенных частиц с фенолом, хлористым водородом создают предпосылки для развития аллергической патологии у взрослых, что согласуется с выявленной Ли и соавт. (1995-1996 г.) корреляцией загрязнения воздуха с аллергическим ринитом. Была установлена зависимость (0,88) риска развития аллергического ринита у детей от уровня оксидов азота (NOx) и оки-

Динамика общей заболеваемости БОД (на 1000 населения)  
в различных группах районов СПб

Диагноз	Возрастная категория	Группы районов			
		1-я		2-я	
		2003	2008	2003	2008
АР (J30)	Дети	2,71±0,4	4,22±0,7●	2,94±0,8	4,8±1,5
	Взрослые	0,44±0,1	0,59±0,1	1,09±0,23*	1,03±0,15*
БМА (J35-J36)	Подростки	41,1±7,6	50,4±12,2	79,4±17,2*	77,6±17,3
	Взрослые	5,83±1,1	10,1±1,2●●	8,6±0,3	11,9±1,2●
ХФ (J31.2)	Взрослые	7,4±1,4	12,2±1,4●	10,2±0,6	12,3±1,5
ХБ (J40-J43)	Взрослые	15,8±2,2	24,1±2,5●	14,1±1,1	18,7±2,9

Примечание: ●p<0,05 статистически значимо по сравнению с 2003г.; ●●p<0,01 статистически значимо по сравнению с 2003г.; \*p<0,05 статистически значимо по сравнению с 1-гр.

си углерода (СО) [11]. Более поздние эпидемиологические исследования в Австрии, Италии, Швеции, Нидерландах подтвердили влияние NO<sub>2</sub> и взвешенных частиц на риск развития аллергических заболеваний [6,8].

Вопрос о соотношении заболеваемости ХБ и БА, как

### ЛИТЕРАТУРА

- Илькович М.М., Мусийчук Ю.И., Игнатъев В.А., Шкляревич Н.А. Болезни органов дыхания и пульмонологическая служба в Санкт-Петербурге / Под ред. И.А. Красильникова. – СПб., 2004. – С.38-49.
- Ежегодник состояния загрязнения атмосферного воздуха Санкт-Петербурга за 2010 год. Государственное учреждение «Санкт-Петербургский Центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды с региональными функциями». – СПб., 2011. – С.9-27.
- Критерии оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации и зон экологического бедствия / Утверждены Минприроды РФ 30.11.1992 г. – www.lawrussia.ru/bigtexts/law\_4008/index.htm
- Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека // Гигиена и санитария. – 2007. – №5. – С.3-4.
- Орлова Г.П., Демидова С.В., Фридман К.Б., Лим Т.Е. Влияние аэропеллютантов на соотношение неспецифического и атопического процессов при формировании бо-

лезней органов дыхания в экологических условиях Санкт-Петербурга // Биосфера. – 2010. – Т. 2. №4. – С.566-572.

косвенный показатель соотношения неаллергического и аллергического воспаления в различных экологических условиях, до настоящего времени не рассматривался, что делает данное исследование актуальным. Ранжирование районов города на основании данных экологического мониторинга позволит прогнозировать структуру БОД в различных возрастных группах, а также оптимизировать пульмонологическую и аллергологическую помощь населению в конкретных районах города.

Таким образом, в Санкт-Петербурге с 2000-2008 гг. отмечался рост общей заболеваемости БОД во всех возрастных группах населения. За период 2000-2008 гг. общая заболеваемость АР у детей возросла на 130%, что требует более углубленного анализа. Длительное воздействие низких уровней раздражающих веществ способствует формированию болезней верхних дыхательных путей во всех возрастных группах населения; БМА – у подростков и взрослых, ХФ и ХБ – у взрослых. Сочетание более высоких концентраций взвешенных частиц диоксида азота и угарного газа с фенолом, хлористым водородом в атмосфере создают предпосылки для развития аллергической патологии (АР) у взрослых.

- Heinrich J., Wichmann H.E. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P.341-348.
- Mellinger-Birdsong A.K., Powell K., Iatridis T. Prevalence and impact of asthma in children Georgia, 2000 // American Journal of Preventive Medicine. – 2003. – Vol. 24. №3. – P.242-248.
- Peterson J.S., Miller S.M., Cairns C.B. Toxicity, Nitrous Dioxide. – Updated: Jun 10, 2008. – eMedicine Specialties > Emergency Medicine > Toxicology
- Shochat G. N., Lucchesi M. Toxicity, Carbon Monoxide. – Updated: Feb 17, 2009. – eMedicine Specialties > Emergency Medicine > Toxicology
- Thurston G.D. The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities // J Allergy Clin Immunol. – 2005 – Vol. 115. – P.689-699.
- Tsai H.J., Tsai A.C., Nriagu J., et al. A risk factors for respiratory symptoms and asthma in the residential environment of 5th grade schoolchildren in Taipei, Taiwan // J Asthma. – 2006. – Vol. 43. №5. – P.355-361.

**Информация об авторах:** Демидова Светлана Владимировна – младший научный сотрудник, тел. раб. (812) 4996847, e-mail: svet-med2@mail.ru; Орлова Галина Павловна – д.м.н., заведующая лабораторией, тел. раб. (812) 4996847, e-mail: galorlova@mail.ru; Лим Татьяна Евгеньевна – к.м.н., доцент, заведующая отделом, тел. раб. (812)5714637, e-mail: fguz\_osgm\_spb@mail.ru; Шкляревич Нина Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник, тел. раб. (812) 2341924, e-mail: ninask47@mail.ru

© КАЗАКОВА Т.В., ФЕФЕЛОВА В.В., ЕРМОШКИНА А.Ю., КОЛОСКОВА Т.П., ФЕФЕЛОВА Ю.А., МОИСЕЕНКО С.А. – 2012  
УДК 616-077.7

### ИЗМЕНЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ТИПОВ И СОМАТОТИПОВ У ЖЕНЩИН ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДЕСЯТИЛЕТИЯ

Татьяна Вячеславовна Казакова<sup>1</sup>, Вера Владимировна Фефелова<sup>2</sup>, Анна Юрьевна Ермошкина<sup>2</sup>,  
Татьяна Петровна Колоскова<sup>3</sup>, Юлия Анатольевна Фефелова<sup>1</sup>, Сергей Андреевич Моисеенко<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра анатомии и гистологии человека, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Медведева; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. – д.б.н., проф. В.В. Фефелова; <sup>3</sup>Сибирский государственный технологический университет, ректор – проф. В.В. Огурцов, кафедра социальной работы и социологии, зав. – к.ф.н., доц. Л.Е. Ананьина)

**Резюме.** У женщин г. Красноярска в возрасте от 16 до 20 лет обнаружено значимое увеличение за последние десятилетия числа лиц с мегалосомной конституцией и снижение с мезосомной, а также изменение распределения соматотипов среди представительниц мегалосомной конституции со значительным увеличением субатлетического соматотипа, который характеризуется высоким ростом и низким развитием жирового компонента. Выявлено увеличение количества женщин с дефицитом индекса массы тела (ИМТ) за счет лиц мегалосомной и лептосомной конституции.

**Ключевые слова:** конституция, соматотип, женщины.

## CHANGE THE DISTRIBUTION KONSTITUCIONAL TYPES AND SOMATOTYPES BESIDE WOMANS FOR LAST DECENNARY

T.V. Kazakova<sup>1</sup>, V.V. Fefelova<sup>2</sup>, A.Yu. Ermoshkina<sup>2</sup>, T.P. Koloskova<sup>3</sup>, Yu.A. Fefelova<sup>1</sup>, S.A. Moiseenko<sup>1</sup>  
 (<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky; <sup>2</sup>Scientific-Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>3</sup>Siberian State Technological University)

**Summary.** Beside womans Krasnoyarsk at age from 16 before 20 years is discovered reliable increase for the last decennary of persons with megalosomic constitution and reduction with mesosomic, as well as change the distribution somatotypes among megalosomic constitutions representatives with significant increase subathletic somatotype, which is characterized by high growing and low development of the fatty component. It was revealed increase of womans with deficit of the body mass index (IMB) to account of the persons with megalosomic and leptosomic constitutions.

**Key words:** constitutions, somatotype, womans.

Изменение морфологического статуса современного человека позволяет судить о степени адекватности привычного образа жизни биологическим закономерностям организма, степени его жизнеспособности в различных экологических и социальных условиях.

В предыдущем сообщении [3] представлены результаты исследования показателей физического развития женщин за период 1990-2008 гг., в целом, без выделения конституциональных типов и соматотипов. Между тем, конституциональный подход, реализуемый путем дифференциации обследованных групп по типам телосложения (соматотипам) лежит в основе биомедицинской и интегративной антропологии.

Целью настоящей работы является анализ изменений (за период с 1990 по 2008 гг.) антропометрических параметров в структуре конституциональных типов и соматотипов у женщин.

### Материалы и методы

Обследовано 680 практически здоровых женщин (16-20 лет) – студенток высших учебных заведений г. Красноярска. Все обследованные согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека (1965) относились к юношескому периоду.

Антропометрические измерения проводились с помощью стандартизованного набора антропометрических инструментов по методике, принятой в НИИ антропологии МГУ им. М.В. Ломоносова [1]. Антропометрическое обследование включало измерение 29 параметров и оценку компонентного состава тела по формулам J. Matejka [4]. Производился расчет индекса Кетле-2 (индекс массы тела, ИМТ). Для изучения динамики антропометрических параметров были использованы данные антропометрических исследований, проведенных сотрудниками кафедры анатомии человека Красноярской государственной медицинской академии в 1990-1992 гг. [5,7].

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в обследовании.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows» и программы «Soma». Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Анализируемые в данной статье данные имели нормальное распределение, по этому проводился расчет средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью критерия t-Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ распределения типов конституции в популяции женщин за исследуемый период установил снижение доли женщин мезосомной конституции ( $p=0,0006$ ) и увеличение доли женщин мегалосомной конституции ( $p=0,0000$ ). Доля лиц лептосомной конституции и неопределенного типа конституции значимо не изменилась.

За период 1990 по 2008 гг. произошли следующие изменения габаритных параметров: у женщин лептосомной конституции выявлено увеличение длины тела, масса тела не изменилась, показатель ИМТ достоверно снизился (табл. 1).

У женщин мезосомной и мегалосомной конституции выявлен однонаправленный характер изменений длины и массы тела: при стабильном росте произошло снижение массы тела. Показатель ИМТ также уменьшился, причем у женщин мегалосомной конституции значимо ( $p<0,001$ ).

Таблица 1  
Габаритные параметры женщин 1990-1992гг. (1) и 2006-2008 гг. (2) в зависимости от конституции (M±m)

Показатель	Конституция			
		Лептосомная	Мезосомная	Мегалосомная
Длина тела, см	1	156,54±0,42	158,03±0,24	167,54±0,29
	2	158,97±0,97 $p_{1-2}<0,001$	157,59±0,29	167,31±0,23
Масса тела, кг	1	49,69±0,49	56,22±0,63	65,45±0,52
	2	48,85±0,50	54,24±0,71 $p_{1-2}<0,05$	59,24±0,44 $p_{1-2}<0,001$
Индекс Кетле (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	1	20,30±0,22	22,52±0,25	23,27±0,17
	2	19,37±0,22 $p_{1-2}<0,01$	21,85±0,29	21,16±0,15 $p_{1-2}<0,001$

Примечание: здесь и далее  $p_{1-2}$  – значимость различий показателей соответствующих граф.

Среди женщин лептосомной конституции доля лиц с дефицитом массы тела (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>) за период 1990-2008 гг. увеличилась на 16,04% ( $p=0,0312$ ). Распределение женщин мезосомной конституции по ИМТ не изменилось. Среди представительниц мегалосомной конституции значимо увеличилось количество женщин с дефицитом массы тела, а избыточная масса тела регистрируется в два раза реже ( $p=0,0000$ ), следовательно увеличение доли женщин с дефицитом массы тела в популяции 2006-2008 гг. обусловлено изменениями, произошедшими в структуре лептосомной и мегалосомной конституций.

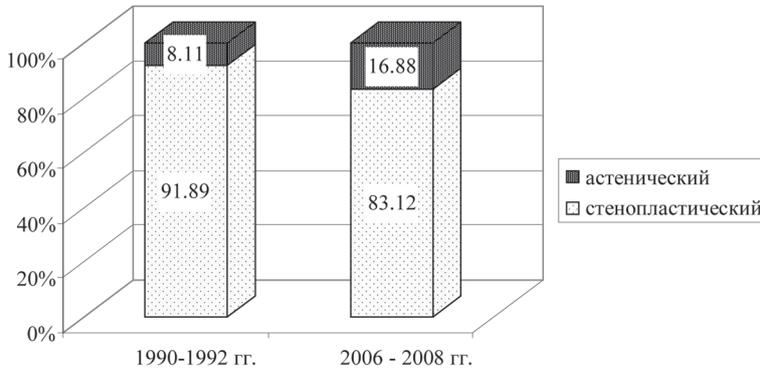
Проведен анализ изменений компонентного состава тела в зависимости от конституции (табл. 2). У женщин мегало-

Таблица 2  
Изменение компонентного состава тела женщин в зависимости от конституции за период с 1990 (1) – 2008 (2) гг (M±m)

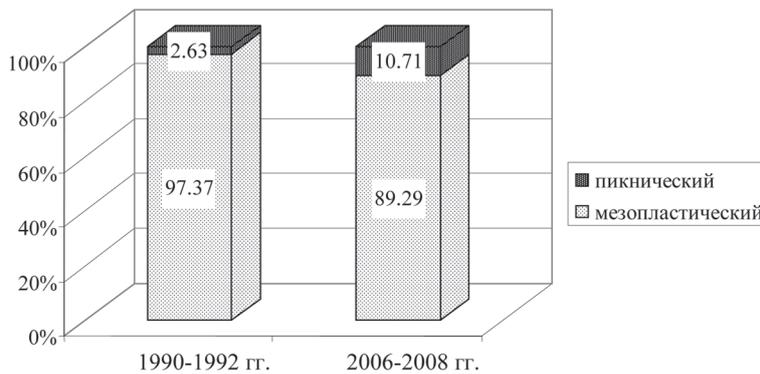
Компонент	Конституция				
		Лептосомная	Мезосомная	Мегалосомная	
Жировой	кг	1	11,05±0,35	13,95±0,38	19,31±0,32
		2	11,55±0,43	15,22±0,54	16,79±0,29 $p_{1-2}<0,001$
	%	1	22,06±0,57	24,52±0,57	29,25±0,32
		2	23,44±0,79	27,85±0,87 $p_{1-2}<0,01$	27,38±0,32 $p_{1-2}<0,001$
Мышечный	кг	1	22,95±0,34	25,86±0,35	28,71±0,25
		2	21,72±0,33 $p_{1-2}<0,01$	23,34±0,42 $p_{1-2}<0,001$	25,91±0,20 $p_{1-2}<0,001$
	%	1	46,26±0,50	46,13±0,50	43,74±0,27
		2	44,68±0,55 $p_{1-2}<0,05$	43,17±0,56 $p_{1-2}<0,001$	43,76±0,18
Костный	кг	1	6,93±0,08	8,10±0,23	8,83±0,06
		2	7,66±0,09 $p_{1-2}<0,001$	8,16±0,07	9,06±0,05 $p_{1-2}<0,01$
	%	1	14,03±0,21	14,09±0,22	13,61±0,11
		2	15,73±0,18 $p_{1-2}<0,001$	15,17±0,18 $p_{1-2}<0,001$	15,47±0,09 $p_{1-2}<0,001$

сомной конституции за исследуемый период произошло статистически значимое снижение как абсолютного, так и относительного количества жира. Величина жирового компонента сомы у представительниц лептосомной конституции не изменилась. У женщин мезосомной конституции выявлено достоверное увеличение относительных показателей жирового компонента тела.

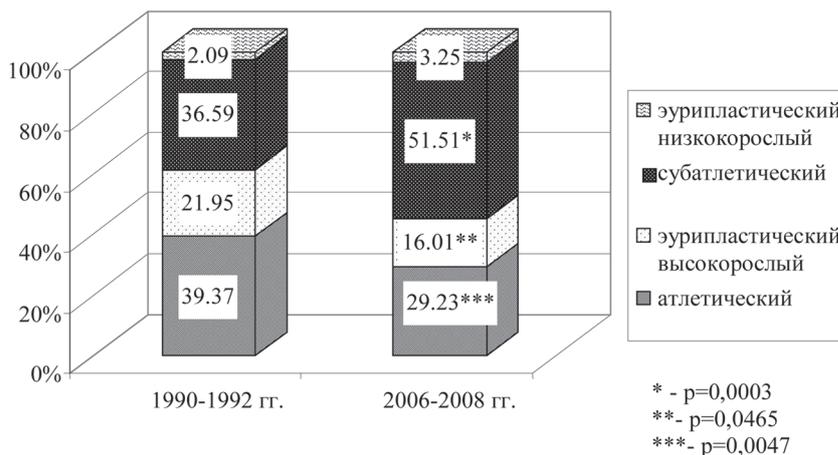
У всех обследованных женщин независимо от типа конституции определяется снижение мышечной массы и увеличение костного компонента тела за исследуемый период времени (табл. 2).



а)



б)



в)

Рис. 1. Распределение конституциональных типов женщин по соматотипам: 1 – лептосомная, 2 – мезосомная, 3 – мегалосомная конституции, %.

Проведен сравнительный анализ распределения на соматотипы лептосомной, мезосомной и мегалосомной конституций за период с 1990 г. по 2008 г. Установлена относительная стабильность лептосомной и мезосомной конституции по частоте встречаемости составляющих их соматотипов (рис. 1).

Наиболее значимые изменения в структуре соматотипов установлены у женщин мегалосомной конституции: за период 1990-2008 гг. отмечено увеличение лиц субатлетического ( $p=0,0003$ ), снижение доли атлетического ( $p=0,0047$ ) и эурипластического высокорослого ( $p=0,0465$ ) соматотипов (рис. 1).

Проведен анализ изменений габаритных параметров и компонентного состава тела женщин в зависимости от соматотипа (табл. 3). У женщин стенопластического соматотипа отмечалось увеличение длины тела при неизменной массе тела, снижение ИМТ, уменьшение мышечного и нарастание жирового и костного компонентов сомы.

У женщин мезосомной конституции за этот период достоверных различий в показателях габаритных параметров и величины ИМТ не выявлено.

Среди женщин с мегалосомной конституцией статистически значимых различий в габаритных параметрах женщин эурипластического соматотипа за исследованный период не выявлено, что свидетельствует о большей стабильности этого соматотипа. Изменения габаритных показателей у представительниц атлетического и субатлетического соматотипов носили одинаковый характер: неизменная длина тела и значимое снижение массы тела.

У женщин мегалосомной конституции выявлено увеличение абсолютной и относительной костной массы независимо от соматотипа (табл. 4), что связано с увеличением дистальных диаметров конечностей. Изменения жирового и мышечного компонентов тела за период с 1990 по 2008 гг. были различны в зависимости от соматотипа. Так, значимых отличий в показателях жирового и мышечного компонентов тела у представительниц эурипластического соматотипа в сравниваемых выборках не выявлено. В то время как у женщин субатлетического и атлетического соматотипов изменения носили однонаправленный характер: снижение как жирового, так и мышечного компонентов сомы.

Следует заметить, что у представителей субатлетического соматотипа произошло снижение и абсолютного и относительного количества жира, что обусловлено статистически значимым уменьшением всех жировых складок, кроме жировой складки плеча сзади. В то время как у женщин атлетического соматотипа уменьшилось лишь абсолютное количество жирового компонента тела, что связано с уменьшением жировых складок на спине, животе и бедре.

Таким образом, за исследуемый период (1990-2008 гг.) статистически значимо снизилось число женщин с мезосомной конституцией, и увеличилось – с мегалосомной конституцией (до 74,57%), среди которых значимо увеличилось число лиц субатлетического соматотипа, а атлетического и эурипластического – снизилось.

Обращает на себя внимание снижение у всех конституциональных типов и соматотипов абсолютных показате-

Таблица 3

Антропометрическая характеристика женщин стенопластического и мезопластического соматотипов 1990 -1992 гг. (1) и 2006 - 2008 гг. (2) (M±m)

Параметры	Стенопластический		Мезопластический	
	n = 68	n = 64	n = 74	n = 50
	1	2	3	4
Рост, см	156,11±0,38	157,28±0,35 p <sub>1,2</sub> <0,05	158,06±0,24	157,91±0,27
Масса, кг	50,25±0,50	49,00±0,56	56,22±0,65	54,30±0,76
ИМТ	20,54±0,21	19,82±0,23 p <sub>1,2</sub> <0,05	22,51±0,26	21,78±0,30
Компоненты				
Жировой, кг %	11,47±0,33	12,53±0,41 p <sub>1,2</sub> <0,05	13,77±0,37	14,68±0,56
	22,78±0,53	25,42±0,72 p <sub>1,2</sub> <0,01	24,18±0,54	26,77±0,83 p <sub>1,2</sub> <0,01
Мышечный, кг %	22,94±0,35	21,64±0,31 p <sub>1,2</sub> <0,01	25,93±0,35	23,56±0,41 p <sub>1,2</sub> <0,001
	45,91±0,51	44,45±0,52	46,27±0,51	43,58±0,54 p <sub>1,2</sub> <0,001
Костный, кг %	6,89±0,08	7,52±0,09 p <sub>1,2</sub> <0,001	8,12±0,24	8,22±0,07
	13,86±0,21	15,40±0,18 p <sub>1,2</sub> <0,001	14,11±0,23	15,28±0,19 p <sub>1,2</sub> <0,001

лей мышечного компонента. Поскольку были обследованы первокурсницы, можно предполагать низкий уровень физической нагрузки в старших классах школы. Так что наши

нента повысилось у женщин всех конституциональных типов и соматотипов. Изменение жирового компонента у лиц разных конституциональных типов и соматотипов имеет не столь однозначный характер как для мышечного и костного компонентов. Следует подчеркнуть, однако, что у женщин мегалосомной конституции, которая составляет 74,57% среди обследованных, отмечается статистически значимое снижение и абсолютного и процентного содержания жирового компонента.

За исследуемый период обнаружено значимое увеличение числа лиц лептосомной и мегалосомной конституции с дефицитом ИМТ. Если учесть, что лица с мегалосомной и лептосомной конституцией составляют около 90% среди обследованных, то становится очевидным, что нарастание числа женщин с дефицитом массы тела носит не случайный характер. В предыдущем сообщении [3] мы уже обращали внимание на то, что снижение жирового компонента и ИМТ отрицательным образом сказывается на репродуктивной функции женского организма. Подобные результаты были получены и в других регионах страны [2], так что это всеобщая тенденция.

Итак, проведенные исследования выявили, что за исследованный период времени (1990-2008 гг.) наибольшая изменчивость антропометрических параметров фиксируется у женщин лептосомной и мегалосомной конституции, в том числе у лиц стенопластического, субатлетического и атлетического соматотипов.

Таблица 4

Изменение компонентного состава тела у женщин мегалосомной конституции за период с 1990 (1) – 2008 (2) гг. в зависимости от соматотипа (M±m)

Состав тела		Соматотип			
		Атлетический	Субатлетический	Эурипластический	
Жировой	кг	1	17,75±0,26	16,26±0,30	26,56±0,64
		2	16,22±0,31 p <sub>1,2</sub> <0,001	13,78±0,24 p <sub>1,2</sub> <0,001	26,65±0,67
	%	1	27,18±0,38	27,13±0,43	35,78±0,57
		2	26,62±0,43	25,31±0,36 p <sub>1,2</sub> <0,01	35,35±0,59
Мышечный	кг	1	29,74±0,39	26,22±0,28	30,99±0,55
		2	27,19±0,35 p <sub>1,2</sub> <0,001	23,85±0,20 p <sub>1,2</sub> <0,001	30,30±0,45
	%	1	45,24±0,38	43,95±0,35	40,96±0,67
		2	44,77±0,34	44,02±0,24	42,10±0,39
Костный	кг	1	9,21±0,08	8,05±0,07	9,44±0,13
		2	9,59±0,06 p <sub>1,2</sub> <0,001	8,50±0,05 p <sub>1,2</sub> <0,001	10,02±0,12 p <sub>1,2</sub> <0,01
	%	1	14,12±0,14	13,58±0,16	12,82±0,27
		2	15,93±0,17 p <sub>1,2</sub> <0,001	15,80±0,10 p <sub>1,2</sub> <0,001	14,06±0,17 p <sub>1,2</sub> <0,001

данные согласуются с тенденцией реформы школьного образования, которая в том числе направлена и на повышение физических нагрузок у школьников.

Абсолютное и процентное содержание костного компо-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: Учпедгиз, 1941. – 367 с.
2. Галкина Т.Н. Антропометрические и соматологические особенности лиц юношеского возраста в Пензенском регионе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 21 с.
3. Казакова Т.В., Фефелова Ю.А., Ермошкина А.Ю., Колоскова Т.П. Показатели физического развития женщин 16-20 лет, обучающихся в высших учебных заведениях города Красноярск // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – № 4. – С.100-102.
4. Николаев В.Г., Шарайкина Е.П., Синдеева Л.В. и др. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. – 111 с.
5. Ходкевич О.А. Антропометрическая характеристика конституциональных типов женщин Красноярского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1997. – 23 с.
6. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у женщин // Вопр. антропологии. – 1979. – Вып. 60. – С.13-14.
7. Шарайкина Е.П. Постакселерационный период – изменчивость фенотипов // Актуальные вопросы и достижения современной антропологии: матер. междунар. науч. конф. – Новосибирск, 2006. – С.156-158.

**Информация об авторах:** Казакова Татьяна Вячеславовна – д.м.н., доцент, e-mail kazak-tv@mail.ru; Фефелова Вера Владимировна – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией; Ермошкина Анна Юрьевна – к.м.н., ст. научный сотрудник; Колоскова Татьяна Петровна – к.м.н., доцент; Фефелова Юлия Анатольевна – к.б.н., доцент; Моисеенко Сергей Андреевич – к.м.н., доцент

**ИЗУЧЕНИЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ ДО 7 ЛЕТ С УЧЕТОМ ПОЛА И НАЛИЧИЯ АЭРОТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ В МЕСТЕ ПРОЖИВАНИЯ**Ольга Валерьевна Тулякова, Елена Валерьевна Четверикова  
(Вятский государственный гуманитарный университет, ректор – д.и.н., проф. В.Т. Юнгблюд, кафедра экологии, зав. – к.б.н., доц. Л.В. Кондакова)

**Резюме.** У 810 детей, проживающих в экологически благоприятном и неблагоприятном районах, изучена заболеваемость с рождения до 7 лет и сроки нервно-психического развития в 1 год. У детей группы сравнения в 1 год отставали темпы нервно-психического развития, в период с рождения до года чаще наблюдались болезни нервной системы, в период с года до 7 лет – психические расстройства и болезни нервной системы. Данные особенности чаще проявляются у мальчиков, что говорит о большей уязвимости их нервно-психического здоровья к действию экологически неблагоприятных факторов.

**Ключевые слова:** нервно-психическое развитие, аэротехногенное загрязнение, здоровье, дети, гендерные особенности.

**THE STUDY OF NERVOUS AND MENTAL HEALTH OF CHILDREN FROM BIRTH TO 7 YEARS IN DEPENDENCE OF GENDER AND THE PRESENCE OF ENVIRONMENTAL CONTAMINATION IN THE PLACE OF RESIDENCE**O. V. Tulyakova, E. V. Chetverikova  
(Vyatka State University of Humanities)

**Summary.** In 810 children living in ecologically favorable and unfavorable areas studied incidence from birth to 7 years and terms of neuro-mental development at 1 year. In 1 year old children from the comparison group the rate of neuro-psychological development was lag, the diseases of the nervous system from birth to year were more common, in the period to 7 years – mental disorders and diseases of the nervous system were observed more often. These features appear more frequently in boys, what indicates a greater vulnerability of neuro-psychiatric health to environmental adversities.

**Key words:** neuro-psychological development, environmental contamination, health, children, gender features.

Заболеваемость детей дошкольного возраста является одним из информативных показателей уровня загрязнения среды. В работах ряда авторов [2,4,8,12] указано, что неблагоприятные техногенные факторы могут оказывать негативное влияние на уровень развития психических функций. Выделяют различные формы экологозависимых психоневрологических нарушений детей: астеноневротический синдром (плаксивость, пониженное настроение, обидчивость, слабость, повышенная утомляемость) [6], эмоциональная лабильность с заметно сниженными адаптационными возможностями [7] и синдром дефицита внимания [8]. В ряде работ высказывается предположение о негативном влиянии аэротехногенного загрязнения на развитие зрительного восприятия [3], о супрессорном действии токсикантов на развитие интеллекта детей [13]. Большая распространенность болезней нервной системы и психических расстройств в городах и районах с высоким загрязнением атмосферы объясняется постоянным присутствием в воздушном бассейне значительного числа углеводородов, обладающих наркотическим, раздражающим действием и канцерогенным эффектом [11]. Супрессорное действие на интеллект особенно выражено у тяжелых металлов и чаще всего прослеживается в отношении свинца, который входит в состав выхлопных газов автотранспорта. Накопление в организме детей свинца приводит к задержке нервно-психического развития (НПР), включая развитие моторных и речевых навыков [2], появлению психологических нарушений [4], агрессии, гиперактивности; к снижению способности к обучению [2], уровня интеллекта и концентрации внимания [12]. В то же время при исследовании детей Тюменской области [9] не выявлено негативное влияние аэротехногенного загрязнения на психическое развитие (внимание, память, мелкую моторику кисти, функциональную асимметрию мозга, психоэмоциональное состояние), но показано нарушение физического развития. Следовательно, вопрос о влиянии аэротехногенного загрязнения на развитие психической сферы остается открытым.

Недостаточно изучен вопрос влияния загрязнения атмосферы на НПР де-

тей раннего возраста и первого года жизни, в период, когда закладывается фундамент дальнейшего психического развития. Известно, что токсичные вещества, широко распространенные в окружающей среде, воздействуя на организм беременной женщины и развитие плода, обладают способностью проникать через плацентарный барьер, накапливаться в организме и вызывать нарушения функционального состояния ЦНС ребенка в первый год жизни. Также в литературных источниках не встречаются исследования гендерных различий реакции психики детей на аэротехногенное загрязнение.

Цель работы – изучить влияние аэротехногенного загрязнения на нервно-психическое здоровье детей с рождения до 7 лет.

**Материалы и методы**

Территория г. Кирова была поделена на два района – экологически благоприятный район и экологически неблагоприятный. Вывод о разделении районов исследуемых школ сделан на основании результатов исследования экологов г. Кирова [5] и включавших (табл. 1) изучение загрязнения атмосферного воздуха методом лихеноиндикации, анализ почв и растительности на содержание тяжелых металлов, химический анализ снегового покрова; анализ интенсивности автотранспортной нагрузки.

Таблица 1

Средние значения ( $M \pm m$ ) показателей в экологически благоприятном (ЭБР) и неблагоприятном (ЭНБР) районах г. Кирова

Исследуемые показатели	ЭНБР	ЭБР
	$M \pm m$	$M \pm m$
ИЧА в модели Ле Бланка-Де Служера (усл. ед.)	4,0±0,1	8,2±2,8
ИЧА в нормализованной модели (усл. ед.)	5,0±0,1	13,5±0,5*
Суммарный показатель загрязнения почв (баллы)	25,0±0,1	16,5±2,8*
Индекс общей токсичности тяжелых металлов в пересчете на биологический эквивалент свинца (усл. ед.)	5,51±1,34	2,61±0,1*
Содержание в снеге сульфатов (мг/л)	11,2±0,6	4,38±0,1*
Содержание в снеге соединений азота (мг/л)	0,68±0,1	0,46±0,03
П, индекс общей автотранспортной нагрузки на атмосферу (усл. ед.)	191,7±20,1	75,0±0,1*
П с учетом рельефа (усл. ед.)	298,3±34,2	104,0±10,6*
П с учетом числа перекрестков (усл. ед.)	400,0±38,7	130,0±13,3*

Примечание: различия с ЭНБР статистически значимы,  $p < 0,05$ ; П – индекс общей автотранспортной нагрузки на атмосферу; ИЧА – индекс чистоты атмосферы.

Изучена заболеваемость 810 детей, проживающих в экологически благоприятном районе (контрольная группа  $n=435$ ; 243 мальчика и 192 девочки) и экологически неблагоприятном (группа сравнения,  $n=375$ ; 201 мальчик и 174 девочки). Сведения о нервно-психической заболеваемости с рождения до 7 лет и сроках ННР в 1 год получены путем выкопировки данных из медицинских карт (учетной формы № 112-У «История развития ребенка» и 026/у «Медицинская карта ребенка»). По каждому классу болезней вычислялось число обращений за указанный период в расчете на 1000 детей и процент детей, страдающих данным заболеванием.

Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием Microsoft Excel. В тексте результаты выражены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего арифметического; распределение проверялось на нормальность по критерию Шапиро-Уилка, различия оценивали по критерию Стьюдента и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (далее обозначается «\*»).

### Результаты и обсуждение

У детей группы сравнения выше, чем в контроле (табл. 2), в период с рождения до года процент лиц, перенесших болезни нервной системы и родовую травму ЦНС (установлено для всех детей; для мальчиков; для девочек), в период с года

в контрольной группе начинают говорить сплошной речью. ННР девочек в меньшей степени зависит от экологически неблагоприятных факторов: статистически значимые отличия выявлены только по 1 показателю – девочки из загрязненного района на 0,44 месяца позже начинают самостоятельно стоять (табл. 3). Такая же закономерность (но на 0,36 месяца) наблюдается в общем массиве детей и не наблюдается в массиве мальчиков. В целом аэротехногенное загрязнение замедляет ННР детей первого года жизни, что преимущественно касается развития двигательной сферы и развития речи.

Изучение характера заболеваемости показало, что проживание детей в экологически неблагоприятном районе негативно отражается на их здоровье. У детей группы сравнения в период с рождения до года чаще наблюдались болезни нервной системы, в период с года до 7 лет выше общая заболеваемость, чаще наблюдались психические расстройства и болезни нервной системы. Результаты наших исследований подтверждают мнение ряда авторов о том, что аэротехногенное загрязнение повышает у детей риск развития заболеваний нервной системы [1,4].

В нашей работе показано, что не только сильное аэротехногенное загрязнение, но и относительно слабое, обусловленное выхлопными газами автотранспорта, отрицательно сказывается на ННР детей. В литературе нами не выявлено данных о ретардирующем влиянии аэротехногенного за-

Таблица 2

Статистически значимые различия показателей заболеваемости детей

Показатели	Ед. измерения	Дети контрольной группы	Дети группы сравнения	Мальчики контрольной группы	Мальчики группы сравнения	Девочки контрольной группы	Девочки группы сравнения
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
В период с рождения до 1 года							
Болезни нервной системы и родовая травма ЦНС	%	65,06±2,29	75,73±2,21	68,31±2,98	78,11±2,92	60,94±3,52	72,99±3,37
	обращений/1000	802,3±35,5	962,7±38,2	835,4±45,3	1014,9±49,0	–	–
В период с года до 7 лет							
Общая заболеваемость	обращений/1000	2217±56	2474±67	2316±79	2625±97	–	–
Психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы, дизартрия и дислексия	%	21,38±1,97	30,67±2,38	25,93±2,81	37,31±3,41	–	–
	обращений /1000	51,3±5,6	95,1±9,9	64,5±8,4	115,3±14,3	34,7±6,5	71,8±13,2

до семи лет общая заболеваемость (для всех детей; для мальчиков) и процент лиц, имевших психические расстройства, болезни нервной системы, дизартрию и дислексию (для всех детей; для мальчиков).

Ключевые этапы ННР первого года жизни у детей группы сравнения наступают позже, чем в контрольной группе. Исследование всего массива показало, что эти дети позже

загрязнения на ННР детей первого года жизни. Установленное влияние объясняется как непосредственным действием поллютантов, так и влиянием низкого уровня здоровья этих детей при рождении: высокая частота встречаемости в группе сравнения родовой травмы ЦНС и болезней нервной системы в период с рождения до 7 лет. Установлены гендерные различия влияния аэротехногенного загрязнения на нервно-

Таблица 3

Сроки появления основных показателей нервно-психического развития ребенка, мес.

Показатели	Дети контрольной группы		Дети группы сравнения		Мальчики контрольной группы		Мальчики группы сравнения		Девочки контрольной группы		Девочки группы сравнения	
	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
Удержание головки	1,67	0,04	1,88	0,07*	1,66	0,06	1,96	0,09*	1,68	0,06	1,77	0,10
Самостоятельное сидение	6,08	0,04	6,29	0,05*	5,96	0,06	6,24	0,07*	6,23	0,06	6,36	0,09
Самостоятельное стояние	8,31	0,08	8,67	0,11*	8,36	0,11	8,66	0,16	8,25	0,13	8,69	0,15*
Самостоятельное хождение	10,78	0,07	11,04	0,08*	10,69	0,09	11,15	0,11*	10,88	0,10	10,90	0,11
Появление сплошной речи	23,46	0,52	25,43	0,96	24,26	0,74	27,56	1,41*	22,57	0,71	23,07	1,15

начинают держать головку, самостоятельно сидеть, стоять и ходить (табл. 3). Замедление темпов ННР является статистически значимым и составляет в среднем 0,26 месяца. В массиве мальчиков выявлены схожие закономерности: мальчики группы сравнения позже, по сравнению с контролем начинают держать головку, самостоятельно сидеть и самостоятельно ходить (табл. 3). Замедление темпов ННР развития мальчиков группы сравнения более значительное по сравнению с общим массивом и составляет в среднем 0,35 месяца. У мальчиков группы сравнения наблюдаются различия, не выявленные в общем массиве: они позже на 3,3 месяца, чем

психическую сферу. Негативные тенденции ННР в 1 год и более высокая заболеваемость с года до 7 лет чаще проявляются у мальчиков, что говорит о большей уязвимости их нервно-психического здоровья к действию экологически неблагоприятных факторов. Это согласуется с ранее полученными данными о повышенной соматической заболеваемости мальчиков, по сравнению с девочками в условиях аэротехногенного загрязнения [10]. Таким образом, установлено негативное влияние аэротехногенного загрязнения на нервно-психическое здоровье дошкольников, особенно мальчиков.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф., Юсупова П.З. Влияние загрязнений атмосферного воздуха на аллергическую заболе-

ваемость детей в крупном промышленном городе // Гигиена и санитария. – 2007. – №2. – С.10-12.

2. Маймулов В.Г., Пацюк Н.А., Баскович Г.А. Гигиеническая

оценка влияния химического загрязнения окружающей среды мегаполиса на состояние здоровья детей // Гигиена и санитария. – 2004 – №2. – С.31-33.

3. Морозова Л.В., Звягина Н.В. Уровень развития структурных компонентов зрительного восприятия детей как показатель психофизиологической зрелости // Вестник Поморского университета. – 2003. – Т. 2. №4. – С.48-55.

4. Привалова Л.И., Кузьмин С.В., Малых О.Л. и др. Роль загрязнения среды обитания свинцом в задержке психологического развития детей дошкольного возраста // Вестник РАМН. – 2002. – №11. – С.50-53.

5. Окружающая природная среда Кировской области: материалы научных исследований / Под ред. Т. Я. Ашихминой и др. – Киров: Изд-во ВГПУ, 1996. – 480 с.

6. Соболев В.А., Земляная Г.М., Ревазова Ю.А. Проведение медицинских обследований детского населения, проживающего на санитарно-эпидемиологически неблагоприятных территориях // Гигиена и санитария. – 2007. – №4. – С.22-27.

7. Сухарев А. Г., Михайлова С.А. Состояние здоровья детского населения в напряженных экологических и социальных условиях // Гигиена и санитария. – 2005. – №1. – С.47-51.

8. Сухотина Н.К. Психическое здоровье детей, проживающих в регионах с различным уровнем антропогенного загрязнения // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11. №2. – С.19-23.

9. Толстогузов С.Н., Лепунова О.Л., Ковязина М.В., Плотникова С.В. Экологический мониторинг состояния здоровья детей в Тюменской области // Экология образования: актуальные проблемы. – 1999. – №1. – С.258-259.

10. Тулякова О.В. Влияние аэротехногенного загрязнения урбанизированной территории на физическое, психическое развитие и состояние здоровья детского населения. – Киров: ВятГУ, 2010. – 206 с.

11. Чеботарев П.А. Оценка состояния здоровья детского населения, проживающего в городах с различным загрязнением атмосферного воздуха // Гигиена и санитария. – 2007. – №6. – С.76-78.

12. Dudek B., Merez D. Impairment of psychological functions in children environmentally exposed to lead // Int. J. Occup. Med. and Environ. Health. – 1997. – Vol. 10. №1. – P.37-46.

13. Romieu I. Lopez Lizbeth, et al. Environ / Isabelle Romieu, Tania Carreon // Hlth Perspect. – 1995. – P.1036-1040.

**Информация об авторах:** Тулякова Ольга Валерьевна – доцент, к.б.н., 610002, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 26, ВятГУ, кафедра экологии, тел. (8332) 37-08-92, e-mail: hellga\_25@mail.ru; Четверикова Елена Валерьевна – специалист отдела образовательных программ и стандартов учебно-методического управления, к.б.н., тел. (8332) 37-11-65.

© ТКАЧУК Е.А., ФИЛИППОВ Е.С., ЯМЩИКОВА О.А. – 2012  
УДК 613.955:371.78

## ОЦЕНКА ИНФОРМАЦИОННО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ШКОЛЬНЫХ УЧЕБНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ПОКАЗАТЕЛЯ ФЛЕША И ИНДЕКСА ФОГА

Елена Анатольевна Ткачук<sup>1</sup>, Евгений Семенович Филиппов<sup>2</sup>, Ольга Александровна Ямщикова<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский институт повышения квалификации работников образования, ректор – д.и.н., проф. Л.М. Дамешек, кафедра охраны здоровья, безопасности жизнедеятельности и физической культуры, зав. – к.м.н. Е.А. Ткачук; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. Е.С. Филиппов)

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования легкости чтения и понимаемости текстов школьных учебников с помощью широко известных психолингвистических тестов – показателя Флеша и индекса Фога. Исследования проводилось на примере школьных учебников разных авторов для 5-11 классов 2005-2010 гг. издания и изданий вышедших из употребления (1960-1970 гг.). Приведены данные о соответствии школьных текстов по психолингвистическим показателям легкости чтения и понимаемости уровню образования (классу обучения или возрасту). Установлено, что согласно данным показателям, тексты школьных учебников зачастую трудно доступны учащимся и не соответствуют возрастным особенностям детей.

**Ключевые слова:** информационно-психологическая безопасность, школьные учебники, дети.

## ESTIMATE OF INFORMATION PSYCHOLOGICAL SAFETY OF SCHOOL-BOOKS WITH THE HELP OF FRE AND FOG INDEX

Е.А. Tkachuk<sup>1</sup>, E.S. Filippov<sup>2</sup>, O.A. Yamshchikova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk institute of improvement of professional skill of educators; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The data of home researchers on the problems of influence of innovations in the system of education to the state of schoolchildren health are generalized. It is determined that the stretch of the volume of academic load, its non-uniform distribution during educational day and week cause deterioration of indicators of health of children, growth of prevalence of functional infringements and a chronic pathology

**Key words:** information psychological safety, school-books, children

С развитием научно-технического прогресса увеличивается информационная нагрузка на человечество [1,2,3,4,6]. Многочисленными исследованиями показано, что несоответствие информационной насыщенности учебного материала возрастной, физиологически обусловленной, скорости усвоения информации существенно снижает адаптационные возможности организма учащихся [7,8,9,11]. Мнение гигиенистов однозначно: необходимо нормировать информационную нагрузку на школьника, осуществлять квалифицированный санитарно-эпидемиологический надзор за условиями обучения и воспитания в школе [9].

Цель работы: проанализировать качество текстов школьников учебников на предмет их понимания и легкости чтения

с точки зрения психолингвистических показателей: индекса Фога и показателя Флеша для разработки рекомендаций по гигиеническому нормированию содержания школьных учебников.

### Материалы и методы

Исследование школьных текстов проводилось на примере учебников для средней школы разных авторов, начиная с 5-го и заканчивая 11-ым классом, по следующим дисциплинам: история (29 учебников), физика (18 учебников), биология (13 учебников). Для проверки распространенного среди педагогов мнением, что учебники 1960-1970 гг. были более

понятны учащимся, чем современные, нами были исследованы учебники 1960-1970 гг. издания (29 учебников).

Все учебные издания были утверждены Министерством образования и науки РФ.

Понимаемость текста определяли на основании индекса Фога. Индекс показывает, какой образовательный уровень нужен для усвоения исследуемого материала. Чем значение показателя меньше, тем большей аудитории он будет понятен. Значение 16-20 подходит для людей с высшим образованием, 9-10 – восьмиклассник и газетный уровень, 7-8 – язык любовных романов. В нашем исследовании мы ориентировались на уровень 10-12 и менее [5].

Легкость чтения определяли с помощью показателя Флэша. Показатель прогнозирует лёгкость чтения письменного материала. Его значение 91-100 подходит для уровня образования соответствующего 5 классу общеобразовательной школы, 81-90 – 6 классу, 71-80 – 7 классу, 61-70 – 8-9 классам, 51-60 – уровню выпускника средней школы, 31-50 – доступен студенту высшего учебного заведения (ВУЗа), 0-30 – выпускнику ВУЗа [5].

Соответствие данных показателей уровню образования определено психолингвистами эмпирическим путем, при этом гигиенические исследования их соответствия в литературе не описаны. Поэтому в нашем исследовании данные показатели использованы для сравнения текстов, а не их характеристики.

Для определения обоих показателей проводилась случайная выборка текстовых отрывков из каждого исследуемого учебника. Всего в одном издании выбиралось 50 отрывков, не менее 100 слов каждый, предложения в отрывке должны быть завершёнными. В отрывке подсчитывалось количество слов и определялось среднее значение слов в предложении. Имена собственные, предлоги и союзы не подсчитывались [12].

Индекс Фога определяли путем подсчета слов, имеющих 3 и более слога во фрагменте текста из 100 слов. После этого находили сумму: среднего числа слов в предложении и количества слов, у которых 4 и более слога. Затем найденную сумму умножали на 0,4 [4].

Показатель Флэша находили путем подсчета среднего числа слогов в слове и количества слов в предложении по формуле [5]:

$$FRE = 206,835 - (1,3 \times SL) - (60,1 \times ASW),$$

где FRE – показатель Флэша, ASL – средняя длина предложения в словах (*Average Sentence Length*), ASW – средняя длина слова в слогах (*Average Number of Syllables per Word*).

Для каждого издания высчитывались среднестатистические значения индекса Фога и показателя Флэша, а также их среднеквадратичное отклонение.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 в операционной системе Windows. При анализе учебных текстов во всех случаях были получены распределения Гаусса, на этом основании использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$  [10].

### Результаты и обсуждение

При изучении текстов было выявлено, что почти все тексты учебников написаны с использованием трудных для понимания конструкций.

Так в своем изложении авторы использовали слова, состоящие в среднем от  $2,4 \pm 0,20$  до  $3,1 \pm 0,21$  слогов. Статистически значимые отличия по данным показателям у разных авторов выявлены не были, однако наблюдалась тенденция – чем длиннее авторы использовали предложения, тем из большего количества слогов состояли в них слова.

Самое наименьшее среднее значение слогов наблюдалось в текстах учебника по истории за 6 класс М.А. Бойцова и соавт. (2000) –  $2,4 \pm 0,19$ . Самое большое количество слогов наблюдалось в тексте учебников по истории за 9 класс

Е.Ю. Сергеева под редакцией А.О. Чубарьяна (2008) и А.А. Левандовского и соавт. за 11 класс (2007) и составляло –  $3,1 \pm 0,14$  слога.

При рассмотрении отдельно по предметам количество используемых слогов в словах также статистически не отличались друг от друга, и составило для истории –  $2,7 \pm 0,20$ , для физики –  $2,8 \pm 0,21$ , для биологии –  $2,9 \pm 0,18$ .

Если рассматривать количество слогов в текстах в зависимости от возраста целевой аудитории, то этот показатель статистически значимо не изменяется с возрастом учащихся ( $p > 0,05$ ). Имеется лишь некоторая слабо прослеживаемая тенденция, более всего характерная для учебных изданий по истории.

Среднее число длинных слов на одно предложение в учебных текстах по истории составляет  $5,0 \pm 1,07$ , по физике –  $5,6 \pm 1,25$ , по биологии –  $6,0 \pm 1,34$ . Самый минимум длинных слов встречается в учебнике по истории В.А. Головиной и соавт. за 5 класс (2003) и составляет  $3,1 \pm 0,45$ , самый максимум в учебнике по биологии для 10-11 классов П.М. Бородина и соавт. (2006) –  $8,9 \pm 0,48$ .

В зависимости от возраста аудитории, на которую рассчитаны учебные тексты, наблюдалась тенденция к увеличению количества длинных слов в зависимости от возраста учащихся. Крайние показатели наблюдались в учебниках для 5 и 11 классов статически отличались ( $\chi^2 = 6,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Среднее количество слов в предложениях значительно варьируется у разных авторов. Так самые перегруженные предложения встречаются в учебнике биологии за 10-11 классы П.М. Бородина и соавт. (2006). Однако этот учебник написан для профильного уровня и в связи с этим не может в полной мере сравниваться с другими учебными пособиями (среднее количество слов в его предложениях составляет  $18,0 \pm 0,70$ ). Учебник физики для 11 класса средней школы также перегружен предложениями с большим количеством слов (С.В. Громов; под ред. Н.В. Шароновой, 2001 г.). Среднее количество слов, в предложениях данного текста составляет  $17,8 \pm 4,02$ . Учебник истории для 6 класса (М.А. Бойцов и соавт., 2000 г.) содержит меньшее количество слов в предложениях  $17,1 \pm 3,46$ , однако это высокий показатель для учебника 6 класса.

Наименьшее количество слов в предложениях отмечается в учебнике истории В.А. Головиной и соавт. за 5 класс (2003 г.) и составляет  $8,4 \pm 1,08$ .

В зависимости от возрастного ценза аудитории наблюдается тенденция в увеличении количества слов в предложениях в зависимости от возраста учащихся, однако значения показателей статистически не отличаются друг от друга.

Согласно показателю Флэша только немногие исследуемые учебные издания соответствуют уровню школьного возраста (показатель Флэша более 30). К ним относятся: учебник по истории В.А. Головиной и соавт. за 5 класс (2003) – показатель Флэша равен  $32,4 \pm 10,13$ ; учебник по истории В.И. Уколова и соавт. под ред. А.О. Чубарьяна (2004) –  $30,8 \pm 6,59$ . Некоторые учебные тексты не только имели значения показателя Флэша менее 30, но даже имели отрицательное значение этого показателя, т.е. практически все исследованные учебники (за исключением вышеуказанных изданий) соответствовали уровню студента ВУЗа.

Приведем значения показателя Флэша в зависимости от возраста читателей и предмета обучения (табл. 1).

Данные таблицы 1 наглядно показывают, что современные учебники при оценке с помощью показателя Флэша (показатель меньше 30) трудны для чтения школьника.

Таблица 1

Показатель Флэша в зависимости от класса обучения (возраста) целевой аудитории и предмета обучения ( $p > 0,05$ )

Предметы	Класс обучения						
	5 класс	6 класс	7 класс	8 класс	9 класс	10 класс	11 класс
История	$26,8 \pm 6,76$	$20,8 \pm 8,30$	$16,6 \pm 6,79$	$11,4 \pm 13,69$	$1,2 \pm 16,81$	$6,8 \pm 16,67$	$-9,7 \pm 7,44$
Физика	-	-	$21,4 \pm 10,90$	$13,7 \pm 3,69$	$8,8 \pm 11,73$	$7,1 \pm 18,27$	$-0,4 \pm 5,75$
Биология	-	-	$0,2 \pm 6,46$	$9,1 \pm 21,63$	$-1,5 \pm 8,11$	$-9,5 \pm 4,71$	$-9,6 \pm 3,21$

Анализ данных с помощью индекса Фога более оптимистичен. Так значения показателя во всех случаях не превышали ориентировочную норму – 10-12, однако сильно варьировали от одного издания к другому.

Так меньшее значение индекса Фога имели учебники по истории. Среднее значения индекса для этих учебников составило  $6,1 \pm 1,00$ . Большому значению индекса ( $6,9 \pm 1,32$ ) соответствовали учебники по биологии. Различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Соответствие возрастным особенностям детей согласно индекса Фога можно проследить по следующей таблице (табл. 2).

Индекс Фога в зависимости от класса обучения (возраста) целевой аудитории и предмета обучения ( $p > 0,05$ )

Предметы	Класс обучения						
	5 класс	6 класс	7 класс	8 класс	9 класс	10 класс	11 класс
История	$5,2 \pm 0,78$	$6,2 \pm 1,36$	$6,2 \pm 0,78$	$5,5 \pm 0,55$	$6,5 \pm 0,80$	$6,4 \pm 0,58$	$7,3 \pm 0,39$
Физика	-	-	$4,9 \pm 0,12$	$6,2 \pm 0,60$	$7,9 \pm 0,86$	$6,3 \pm 1,29$	$7,2 \pm 1,37$
Биология	-	-	$6,6 \pm 0,16$	$6,4 \pm 0,45$	$6,3 \pm 0,81$	$8,6 \pm 1,71$	$8,6 \pm 2,13$

Из данной таблицы следует, что сложность понимаемого текста учебных текстов имеет тенденцию к снижению в младших классах. Однако статистическая значимость этих изменений не доказана ( $p > 0,05$ ).

Как указывалось выше, одной из гипотез нашего исследования явилось распространенное среди педагогов мнение, что учебники 1960-1970 гг. издания более понятны для изучения. Для подтверждения этой гипотезы нами были исследованы тексты некоторых вышедших из употребления учебников.

Так в старых изданиях среднее значение количества слогов в словах составило  $2,8 \pm 0,17$ . Для сравнения современные издания содержат  $2,8 \pm 0,21$ . Среднее число слов в предложениях составило  $12,3 \pm 1,82$ , в современных изданиях –  $12,0 \pm 2,14$ . Среднее число длинных предложений: в старых

учебниках –  $5,5 \pm 1,09$ , в современных –  $5,4 \pm 1,24$ . Показатель Флэша:  $8,4 \pm 11,82$  – в старых изданиях,  $9,0 \pm 14,04$  – в современных. Индекс Фога:  $6,6 \pm 1,03$  в старых учебниках и  $6,4 \pm 1,20$  – в новых.

Таким образом, в результате проведенного исследования было выявлено, что тексты учебников пишутся авторами сообразно своему стилю и уровню образования. Согласно показателю Флэша эти тексты доступны читателю, имеющему уровень образования не многим ниже уровня образования автора, т.е. текст хорошо доступен читателю с университетским образованием, но не школьнику. При этом не учитываются возрастные особенности детей.

С точки зрения гигиены нет четких критериев корреляции создаваемых интеллектуальных функций детей и критериев построения учебных текстов, которые бы соответствовали этим функциям. Поэтому авторам учебников приходится ориентироваться больше на свою интуицию, чем на научные разработки. Отсюда же возникают и проблемы оценки учебных текстов. Сегодня существует мнение об индивидуальном подходе в педагогике, но при этом отсутствуют четкие и апробированные критерии разработки и оценки учебных текстов с точки зрения возрастной физиологии и психологии.

Тексты новых учебников при исследовании индекса Фога и показателя Флэша не имеют значимых отличий от старых изданий. Поэтому существующее мнение по поводу лучшей понимаемости старых учебников может свидетельствовать лишь о разнообразии форм и стилей современной учебной литературы, в которой зачастую не успевает разобраться школьный учитель.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бейлинсон В.Г. Арсенал образования. Учебные книги: проектирование и конструирование. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Мнемозина, 2005. – 399 с.
2. Белянин В.П. Психоллингвистика. Учебник. – 2-е изд. – М.: Флинта: Московский психолого-социальный институт, 2004. – 232 с.
3. Бенилова С.Ю., Давидович Л.Р. Система коррекции эмоционально-поведенческих нарушений у детей с проблемами развития // Школа экологии. – Иркутск, 2007. – №3. – С.37-48.
4. Беспалько В.П. Учебник. Теория создания и применения. – М.: НИИ школьных технологий, 2006. – 192 с.
5. Галяшина Е.И. Лингвистическая безопасность речевой коммуникации [Электронный ресурс] // РОО ГЛЭДИС: [сайт]. – [Б.м.], 2001-2009. – URL: <http://www.rusexpert.ru/index.php?idp=content&id=147> (21.12.2009).
6. Гройсман А.Л. Психогигиена школьника. – М.: Знание, 1986. – 64 с.

7. Жданько И.М., Чулаевский А.О. Способности к переработке информации как фактор успешности профессиональной деятельности // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – №3. – С.33-40.
8. Куинджи Н.Н., Степанова М.И. Современная технология обучения школьников и ее влияние на здоровье образования // Гигиена и санитария. – 2000. – №1. – С.44-48.
9. Кучма В.Р., Степанова М.И. Стресс у школьников: причины, последствия, профилактика // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №8. – С.32-37.
10. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
11. Пляскина И.В. Здоровье детей, обучающихся в школах нового вида образования // Гигиена и санитария. – 2000. – №1. – С.62-64.
12. Ткачук Е.А. Проблемы оценки учебных текстов. – Иркутск: ИИПКРО, 2009. – 85 с.

**Информация об авторах:** Ткачук Елена Анатольевна – заведующий кафедрой, к.м.н., 664007, Иркутск, ул. Красноказачья, 10а, ИИПКРО, кафедра охраны здоровья, безопасности жизнедеятельности и физической культуры, тел. (3952) 209907, e-mail: 2321Lena@mail.ru; Филиппов Евгений Семенович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664001, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: dr.filippov@mail.ru; Ямщикова Ольга Александровна – доцент, к.п.н., e-mail: olgayam@mail.ru.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., ЕФРЕМОВ А.А. - 2012  
УДК 615.322 :547.913

## К ВОПРОСУ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ ЭФИРНОГО МАСЛА *FILIPENDULA ULMARIA (L) MAXIM* КАК ИСТОЧНИКА МЕТИЛСАЛИЦИЛАТА

Ирина Дементьевна Зыкова, Александр Алексеевич Ефремов  
(Сибирский федеральный университет, ректор – акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов,  
кафедра химии, зав.– д.х.н., проф. А.Г. Аншиц)

**Резюме.** Исследован компонентный состав эфирного масла, полученного методом исчерпывающей гидропародистиляции из надземной части *Filipendula Ulmaria (L) Maxim*, произрастающего в окрестностях г. Красноярска. Установлено, что наибольшее количество метилсалицилата содержится в эфирном масле из соцветий *F. ulmaria* в фазе цветения.

**Ключевые слова:** *Filipendula Ulmaria (L) Maxim*, эфирное масло, метилсалицилат, хромато-масс-спектрометрия.

## ON THE PROSPECTS OF ESSENTIAL OIL OF *FILIPENDULA ULMARIA (L) MAXSIM* AS A SOURCE OF METHYL SALICYLATE

I.D. Zykova, A.A. Efremov  
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk)

**Summary.** Component composition of the essential oil obtained by the method of exhaustive hydrovapordistillation from overhead parts of *Filipendula Ulmaria (L) Maxim*, growing in the vicinity of Krasnoyarsk, has been studied. It has been established that the largest number of methyl salicylate contains in the essential oil from inflorescences of *F. ulmaria* in the flowering stage.

**Key words:** *Filipendula Ulmaria (L) Maxsim*, essential oil, methyl salicylate, method GC-MS.

Поиск и разработка новых эффективных препаратов растительного происхождения, обладающих широким спектром фармакологических свойств, низкой токсичностью и достаточной активностью связаны с изучением химического состава растительного сырья. Лекарственное растение лабазник вязолистный – *Filipendula ulmaria (L.) Maxim* [3-5], имеющий широкий ареал произрастания, в последние годы пользуется особым вниманием сибирских исследователей. Метилсалицилат – метилсалицилат, входящий в состав эфирного масла, широко применяется в медицинской практике как противовоспалительное и обезболивающее средство в составе ряда мазей, бальзамов и растираний, выпускаемых под специальными названиями: «Санистас», «Бом-Бенге», «Венорутон-гель», «Випратокс», «Капсин».

Результаты проведенных ранее химических исследований [2] показали, что метилсалицилат является одним из основных компонентов эфирного масла соцветий лабазника вязолистного, произрастающего в Ленинградской области. Кроме того, в нем содержится до 70% салицилового альдегида. Поэтому, учитывая обширный ареал произрастания и популярность в народной медицине [1], представляло интерес исследование компонентного состава эфирного масла лабазника вязолистного, произрастающего в окрестностях г. Красноярска.

Цель работы: изучение методом хромато-масс-спектрометрии компонентного состава эфирного масла надземной части лабазника вязолистного, произрастающего в окрестностях г. Красноярска, на предмет обнаружения в нем производных салициловой кислоты и выявления их максимального содержания в процессе развития растения.

### Материалы и методы

Объектом исследования служили высушенные надземные органы растения (стебли, листья, соцветия), заготовленные в течение всего вегетационного периода (фазы проростков, роста стебля, бутонизации, цветения и плодоношения), собранные в окрестностях г. Красноярска вдали от селитебных территорий в 2010 г. Сбор сырья осуществлялся на 10 участках, расположенных друг от друга на расстоянии 2-3 км. Образцы сырья сушили на воздухе в подвешенном состоянии при температуре окружающей среды не выше 25°C

в затененном месте.

Эфирное масло из надземной части растения получали методом исчерпывающей гидропародистиляции из воздушно-сухого сырья в течение не менее 9 часов до прекращения выделения эфирного масла.

Компонентный состав полученного эфирного масла исследовали с использованием газового хромато-масс-спектрометра фирмы Agilent Technologies 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent Technologies 5975 С в качестве детектора. Использовалась 30 м кварцевая колонка НР-5 (сополимер 5%-дифенил-95%-диметилсилоксана) с внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 μm. Газ-носитель – гелий с постоянным потоком 1 мл в минуту.

Идентификацию компонентов эфирного масла производили на основании сравнения полученных масс-спектров с масс-спектрами библиотеки данных (Wiley275), а также с использованием линейных индексов удерживания [6,7]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Суммарное содержание антиоксидантов в эфирном масле фазы цветения определяли амперометрическим методом. Измерения проводили на жидкостном хроматографе «Цвет Яуза-01-АА» с амперометрическим детектором (разработка НПО «Химваوماتика», Россия). В качестве стандартного вещества использовали раствор антиоксиданта кверцетина.

### Результаты и обсуждение

Эфирное масло лабазника вязолистного, полученное из надземной части лабазника вязолистного растения, представляет собой маслянистую жидкость темно-синего цвета тяжелее воды. Эфирное масло соцветий полностью застывает при 18-20°C.

Согласно данным хромато-масс-спектрометрического анализа полученное эфирное масло содержит более 100 компонентов, большинство из которых идентифицировано. Основными компонентами масла являются салициловый альдегид, метилсалицилат, борнилацетат, α-бисаболол, ментсульфид, хамазулен, кариофиллен, α-химакален, гумулен, фитол и трикозан.

Количество метилсалицилата и салицилового альдегида

в эфирном масле составляет 0,3-28,8% и 5,2-57,2% соответственно, в зависимости от фазы вегетации растения и вида сырья (табл. 1).

Наибольшее количество метилсалицилата (28,8%) содержится в эфирном масле из соцветий лабазника вязолистного, собранных в фазе цветения растения, причем это количество практически не зависит от климатических условий времени сбора сырья (засушливо-жаркое лето 2009 г – 28,2% и умеренно-холодное 2010 г – 28,8%). Салициловый альдегид в количестве 57,2% присутствует в составе эфирного масла надземной части растения на стадии роста стебля, в соцветиях его количество составляет 16,2%.

Суммарное количество антиоксидантов в эфирном масле

Содержание метилсалицилата и салицилового альдегида в эфирном масле *Filipendula ulmaria*, %

Компонент	Фенологические фазы				
	образование розетки листьев	рост стебля	бутонизация	цветение	плодоношение
метилсалицилат	0,3	16,3	1,9	18,7 (28,8)	7,4 (3,6)
салициловый альдегид	0,2	57,2	5,2	28,3 (16,2)	18,7 (6,4)

Примечание: за скобками приведены данные для надземной части, в скобках – для соцветий *F. ulmaria*.

фазы цветения составило 15,0 мг/л.

Таким образом, исходя из полученных экспериментальных данных и учитывая обширный ареал произрастания, можно сделать вывод о перспективности использования лекарственного растения лабазника вязолистного как источника метилсалицилата, причем осуществлять сбор соцветий растения лучше всего на стадии «конец бутонизации – начало цветения».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР / ВНИИ лекарственных растений и др. – М.: ГУГК, 1983. – 339 с.
2. Кожин С.А., Силина Ю.Г. Состав эфирного масла из соцветий *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim // Растительные ресурсы. – 1971. – Т. 7. Вып.4. – С.567-569.
3. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной ме-

дицине. – М.: Нива России, 1992. – 477 с.

4. Махов А.А. Зеленая аптека. – Красноярск, 1993. – 528 с.
5. Растения в медицине / Под ред. Б.Р. Волынского. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1989. – 440 с.
6. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Наука, 2008. – 969 с.
7. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data; Wiley. – London: Interscience, 1989. – 563 p.

**Информация об авторах:** Зыкова Ирина Дементьевна – к.т.н., доцент, тел.(391)249-75-59, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Ефремов Александр Алексеевич – д.х.н., профессор.

© КИСИЕВА М.Т., ЗЯБЛИНЦЕВА Н.С., КОМПАНЦЕВ В.А., БЕЛОУСОВА А.Л., ВАСИНА Т.М. – 2012  
УДК [615.451.22:582.926.2].012:604.4:547.458

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ СИРОПА ФРУКТОЗОСОДЕРЖАЩЕГО ИЗ КЛУБНЕЙ ТОПИНАМБУРА

Манана Тенгизовна Кисиева<sup>1</sup>, Надежда Сергеевна Зяблицева<sup>2</sup>, Владислав Алексеевич Компанцев<sup>2</sup>,  
Анна Леонидовна Белоусова<sup>2</sup>, Татьяна Михайловна Васина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Т.М. Гатагонова, кафедра фармации, зав. – доцент Ф.Н. Бидарова; <sup>2</sup>Пятигорская государственная фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н., проф. М.В. Гаврилин, кафедра неорганической химии, зав. – д.ф.н., проф. В.А. Компанцев)

**Резюме.** Цель исследования – совершенствование способа получения сиропа фруктозосодержащего из клубней топинамбура. С использованием ферментного препарата Максазим NNP К усовершенствован способ получения сиропа фруктозосодержащего из клубней топинамбура, который позволяет повысить биологическую ценность продукта и дает дополнительную возможность применения данного ферментного препарата.

Ферментативная обработка сырья увеличивает содержание фруктозы (49,0%) и пектина (3,7%), повышает связывающую способность ионов свинца(II) (11,3 мг/г) сиропа фруктозосодержащего.

**Ключевые слова:** клубни топинамбура, сироп фруктозосодержащий, ферментативная обработка сырья.

### IMPROVEMENT OF WAY OF OBTAINING THE SYRUP CONTAINING FRUCTOSE FROM ROOTS OF JERUSALEM ARTICHOKE

M.T. Kisieva<sup>1</sup>, N.S. Zybliceva<sup>1</sup>, V.A. Kompancev<sup>1</sup>, A.L. Belousova<sup>1</sup>, T.M. Vasina<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Nortn Ossetian State Medical Academy; <sup>2</sup>Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy)

**Summary.** The purpose of the work was an improvement of the way of obtaining the syrup containing fructose from tubers of Jerusalem artichoke. The way of the obtaining the syrup containing fructose has been improved with the use of enzymatic preparation Maksazim NNP K, which allows to raise biological product value, and gives additional possibility of use of the present enzymatic preparation. Enzymatic processing of raw materials increases the contents of fructose (49%) and pectin (3,7%), raises the linking ability of lead ions (11,3 mg/g) of the syrup containing fructose.

**Key words:** tubers of Jerusalem artichoke, the syrup containing fructose, enzymatic processing of raw materials.

Для повышения биологической ценности сиропа фруктозосодержащего (СФС) и изучения дополнительных возможностей применения ферментного препарата Максазим NNP К при переработке клубней топинамбура проведены иссле-

дования по совершенствованию способа получения сиропа.

Цель данной работы – усовершенствовать способ получения сиропа фруктозосодержащего с использованием ферментативной обработки сырья.

## Материалы и методы

Известный способ получения СФС из свежих клубней топинамбура предполагает получение сока прессованием, получение водного извлечения и проведение гидролиза сока и водного извлечения с последующим сгущением до образования сиропа [1]. Однако, выжимки, оставшиеся после получения сока и водного извлечения, можно подвергнуть обработке с использованием ферментного препарата (ФП) Максазим NNP К, повысив содержание пектина в целевом продукте (сиропе). Оптимальные условия действия ФП Максазим NNP К, обеспечивающие наибольший выход пектина из клубней топинамбура, были установлены в исследованиях, проведенных при разработке способа получения пектина из клубней топинамбура [2].

В качестве сырья для получения СФС с применением обработки сырья ферментным препаратом использовали свежие клубни топинамбура.

Из навески измельченных клубней топинамбура получали прессованный сок, который нагревали до 80°C и фильтровали через один слой бязи, с последующим промыванием фильтра водой горячей. Влажные выжимки заливали водой горячей (80°C) в соотношении сырье: экстрагент 1:1,5 и экстрагировали в течение 1 ч на бане водяной при температуре 75°C. Полученное водное извлечение отделяли фильтрованием в горячем виде через один слой бязи. Фильтраты сока и водного извлечения объединяли, подкисляли до pH 3,0, добавляя раствор кислоты хлористоводородной концентрированной, и нагревали на бане водяной в колбе с обратным холодильником при температуре 80-85°C в течение 2,5 ч. Гидролизат фильтровали в горячем виде через слой бязи, нейтрализовали натрия гидрокарбонатом до значения pH 4,5 и упаривали до содержания сухих веществ 70%.

Выжимки, оставшиеся после прессования сока и водного экстрагирования, подвергали ферментативной обработке. Влажные выжимки заливали цитратным буферным раствором с pH=4,5 в соотношении сырье: буферный раствор 1:3 (аналогично гидромодулю при водном извлечении), приливали ФП Максазим NNP К в количестве 0,1 мл на 1 г исходного сырья и проводили экстрагирование в термостате при

60°C в течение 24 часов. Полученное с использованием ферментного препарата извлечение отделяли фильтрованием в горячем виде через слой бязи и упаривали до содержания сухих веществ 70%. Полученное сгущенное извлечение объединяли со сгущенным извлечением, полученным из сока и водного извлечения. Получали СФС из клубней топинамбура.

С целью подтверждения эффективности и целесообразности проведения ферментативной обработки клубней топинамбура для обогащения СФС пектинами проведен сравнительный анализ полученного продукта.

Анализ СФС проводился по следующим показателям: содержание сухих веществ и золы общей, pH, содержание хлорид-ионов, содержание моносахаридов, олигосахаридов, пектина, а также связывающей способности свинца(II) ионов с использованием соответствующих методик [1,4,5].

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа показателей качества сиропа фруктозосодержащего, полученного различными способами, отражены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ сиропа фруктозосодержащего

Наименование показателей	Результаты определения показателей	
	СФС, полученного ферментативным способом	СФС, полученного известным способом
Сухие вещества, %	70,7±0,3	70,3±0,2
Зола общая, %	2,9±0,07	2,7±0,08
pH	от 4,1 до 4,2	от 4,3 до 4,4
Моносахариды, %		
фруктоза	49,0±0,7	42,8±0,6
глюкоза	9,9±0,3	8,1±0,2
Олигосахариды, %	5,2±0,9	5,1±0,7
Пектины, %	3,7±0,3	2,2±0,3
Связывающая способность свинца(II) ионов, мг/г	11,3±1,5	5,9±1,2
Хлорид-ионы, %	1,6±0,1	1,4±0,1

Таким образом, усовершенствованный способ позволяет получать СФС не только с более высоким содержанием фруктозы (49,0%), но и дополнительно обогащенный пектинами (3,7%), что повышает его связывающую способность в 2 раза (11,3 мг/г). Сорбционная способность пектина увеличивается в результате обработки сырья ферментными препаратами [3]. Это дает возможность говорить о перспективности использования ферментативной обработки сырья с целью увеличения биологической ценности сиропа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зяблицева Н.С., Белоусова А.Л., Компанцев В.А. и др. Топинамбур, химическое и фармакогностическое исследования, применение в медицинских и пищевых целях: монография. – Пенза: Пензенский ГФУ, 2010. – 136 с.
2. Кисиева М.Т., Зяблицева Н.С., Компанцев В.А., Белоусова А.Л. Выбор условий извлечения пектина из клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) с использованием ферментного препарата Максазим NNP К // Вестник РУДН: Серия Медицина. – 2010. – №4. – С.237-241.
3. Кисиева М.Т., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А. и др.

Сравнительное изучение сорбционной способности пектина, полученного различными способами из клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №1. – С.161-164.

4. Компанцев В.А., Кайшева Н.Ш., Гокжаева Л.П., Сизова Н.М. Определение комплексообразующей способности пектинов и пектинсодержащих препаратов // Охрана окружающей среды. – М.: НИИТЭХИМ, 1991. – Вып. 3. – С.25-27.

5. Трегубов Н.Н., Трегубова М.М. Технохимический контроль крахмало-паточного производства. – М.: Пищевая промышленность, 1974. – 76 с.

**Информация об авторах:** Кисиева Манана Тенгизовна – ассистент, e-mail: mananakisieva@mail.ru;  
Зяблицева Надежда Сергеевна – старший преподаватель, к.ф.н., e-mail: n.s.zyablitseva@yandex.ru;  
Компанцев Владислав Алексеевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор;  
Белоусова Анна Леонидовна – преподаватель, к.ф.н.;  
Васина Татьяна Михайловна – преподаватель, к.ф.н.

## ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ СПИРЕИ ИВОЛИСТНОЙ (SPIRAEA SALICIFOLIA L.) МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Игорь Михайлович Кривошеев, Вера Михайловна Мирович  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. – д.ф.н., проф. Г.М. Федосеева)

**Резюме.** Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проведено исследование состава фенольных соединений листьев и цветков спиреи иволистной. Было идентифицировано в листьях и цветках по 15 соединений (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарин, танин). Преобладающие компоненты: флавоноиды – лютеолин-7-глюкозид, витексин, кверцетин, робинин; фенолкарбоновые кислоты – кофейная, галловая.

**Ключевые слова:** спирея иволистная, лекарственные растения, ВЭЖХ, фенольные соединения.

## THE STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF SPIRAEA SALICIFOLIA L. OVERGROUND ORGANS BY HIGHLY EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

I.M. Krivosheev, V.M. Mirovich  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Investigation of the phenolic compounds from the leaves and flowers *Spiraea salicifolia* L. (*Rosaceae* Juss) was studied by HPLC method. In the leaves and the flowers were identified 15 compounds (flavonoids, phenolic acids, coumarin, tannin). Predominant components: flavonoids – luteolin-7-glucoside, vitexin, quercetin, robinin; phenolic acids – caffeic and gallic.

**Key words:** *Spiraea salicifolia* L., medicine plants, HPLC method, phenolic compounds.

Спирея иволистная (*Spiraea salicifolia* L.) относится к семейству розоцветных (*Rosaceae* Juss). Род спирея (*Spiraea* L.) насчитывает примерно 100 видов, на территории СНГ встречается 22 вида [2,6].

Спирея иволистная – представляет собой листопадный кустарник 1-2 м высоты, с широколанцетовидными, к основанию суженными в короткий черешок листьями, на верхушке листья заостренные, иногда притупленные, неравномерно пильчато-зубчатые, с сильно выдающимися жилками, цветки с розовым венчиком, собраны в густые метелки. Спирея иволистная широко распространена в средней полосе России, Сибири, на Дальнем Востоке, а также в Китае, Японии и Северной Америке [5].

В надземной части спиреи иволистной обнаружены дубильные вещества, кумарины, флавоноиды. Из флавоноидов идентифицированы гиперозид, дипентозид кверцетина, в гидролизате содержались кемпферол, кверцетин, цианидин. Листья содержат фенолкарбоновые кислоты – кофейную и феруловую [1,3,7].

Применение спиреи иволистной в народной, монгольской, тибетской медицине свидетельствует о том, что в данном растении содержится ряд биологически активных веществ. Отвары и настои применяются при желудочно-кишечных заболеваниях, ревматизме, гельминтозах, гинекологических заболеваниях [3,4]. Фармакологическая активность спиреи иволистной, очевидно, обусловлена наличием в ней разнообразных фенольных соединений.

Цель работы: изучение компонентного состава фенольных соединений, содержащихся в надземных органах спиреи иволистной (*S. salicifolia*).

### Материалы и методы

Объектом исследования служили листья и цветки спиреи иволистной (*S. salicifolia*), собранные в июле 2010 года в южных районах Иркутской области. Собранные образцы сырья сушили воздушно-теньевым способом.

Для анализа были взяты два извлечения: из листьев и цветков. Приготовление извлечения проводили следующим образом: сырьё измельчали до частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. Навеску сырья 5 г для листьев (2 г для цветков) помещали в колбу на 100 мл, прибавляли 50 мл 70% спирта этилового, колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После охлаждения смесь фильтровали через бумажный фильтр.

Для исследования листьев спиреи иволистной использовали извлечение в разведении 1:5. Для этого 5 мл извлече-

ния из листьев помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл 70% спирта этилового, перемешивали и доводили 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый образец 1)

Для исследования цветков спиреи иволистной использовали извлечение в разведении 1:2. Для этого 5 мл извлечения из цветков помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили 70% спиртом этиловым до метки (исследуемый образец 2).

Параллельно готовили серию 0,05% растворов сравнения в 70% спирте этиловом: рутина, кверцетина, лютеолина, лютеолин-7-глюкозида, галловой кислоты, кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты, цикориевой кислоты, коричной кислоты, о-кумаровой кислоты, эпигаллокатехингаллата, салицина, гиперозида, геспередина, апигенина, феруловой кислоты, умбеллиферона, эпикатехина, эскулетина, кумарина, дигидрокверцетина, кемпферола, метоксикумарина. Условия хроматографирования. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON», модель 305, ФРАНЦИЯ; инжектор ручной, модель RHEODYNE 7125 USA с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы Мультихром для «Windows».

Для разделения веществ была использована металлическая колонка размером 4,6x250 мм Kromasil C 18, размер частиц 5 микрон.

В качестве подвижной фазы применяли раствор метанола-вода-фосфорная кислота концентрированная, в соотношении 400:600:5. Анализ проводили при комнатной температуре. Скорость подачи элюента 0,8 мл/мин. Продолжительность анализа 70 мин. Детектирование проводилось с помощью УФ-детектора «GILSTON» UV/VIS модель 151, при длине волны 254 нм.

В хроматограф вводили по 50 мкл исследуемых растворов и растворов сравнения, хроматографировали по выше приведенной методике.

Идентификацию разделённых веществ проводили путём сопоставления времён удерживания пиков анализируемой пробы со временами удерживания стандартов. Оценку количественного соотношения в исследуемых образцах проводили по площади пиков методом внутренней нормализации.

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам анализа в извлечениях из листьев спиреи иволистной (исследуемый образец 1) зафиксировано 19 пиков веществ, из них идентифицировано 15 соединений. В извлечениях из цветков спиреи иволистной (исследуемый

Таблица 1

Характеристика фенольных соединений спиреи иволистной (*S. salicifolia*)

№ п/п	Вещество	Листья		Цветки	
		Время удерживания, мин	Содержание в смеси, %	Время удерживания, мин	Содержание в смеси, %
1	таннин	3,576	1,03	3,221	3,30
2	галловая кислота	4,084	7,32	3,760	23,37
3	хлорогеновая кислота	5,666	4,51	5,877	5,93
4	виценин	6,861	2,47	6,837	5,73
5	кофейная кислота	8,002	7,03	8,285	13,71
6	феруловая кислота	8,952	3,84	-	-
7	кумарин	10,600	3,25	10,950	2,24
8	эпикатехин	12,270	7,87	11,820	3,76
9	гесперидин	-	-	12,940	5,09
10	лютеолин-7-глюкозид	14,300	10,36	14,400	2,57
11	робинин	20,590	8,07	23,310	8,60
12	витексин	22,190	10,10	25,220	10,99
13	дигидро-кверцетин	34,960	9,79	36,410	0,50
14	кверцетин	44,880	4,85	41,930	5,89
15	кемпферол	57,310	5,19	60,730	2,25
16	лютеолин	65,590	0,08	65,630	4,26

образец 2) зафиксировано 17 пиков веществ, идентифицировано было 15 соединений. Все идентифицированные вещества относятся к фенольным соединениям. Листья и цветки спиреи иволистной содержат флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества (табл. 1).

В листьях спиреи иволистной преобладают флавоноиды – лютеолин-7-глюкозид, витексин, дигидрокверцетин, роби-

ни. Из фенолкарбоновых кислот больше всего содержится галловой и кофейной кислот. В цветках спиреи иволистной из флавоноидов преобладающими являются – витексин, робинин, кверцетин и гесперидин. Содержание в цветках фенолкарбоновых кислот – галловой и кофейной в 2-3 раза больше, чем в листьях (табл. 1).

Качественный состав фенольных соединений листьев и цветков спиреи иволистной существенно не различается. Отличие состоит в наличии у листьев феруловой кислоты и в отсутствие флавоноида гесперидина, который был обнаружен в листьях.

Таким образом, в результате проведенных исследований было определено, что листья и цветки спиреи иволистной (*Spiraea salicifolia* L.) содержат комплекс фенольных соединений, в состав которого входят флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины и дубильные вещества. Методом ВЭЖХ изучен его компонентный состав. В результате анализа было идентифицировано 16 фенольных соединений, из них присутствие 9 соединений в химическом составе надземных органов спиреи иволистной установлено впервые.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Карпова Е.А., Полякова Т.А. Содержание фенольных соединений и потенциал биологической активности сибирских дальневосточных видов рода *Spiraea* L. (*Rosaceae* Juss.) // Растительный мир Азиатской России. – 2009. – Т. 4. №2. – С.79-88.
- Полякова Т.А. Внутривидовая изменчивость дальневосточных и сибирских видов рода *Spiraea* L.: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2004. – 16 с.
- Растительные ресурсы СССР: цветковые расте-

ния, их химический состав, использование. Семейства *Hydrangeaceae*-*Haloragaceae*. – СПб., 1991. – С.101.

- Телятьев В.В. Полезные растения Центральной Сибири. – Иркутск, 1987. – 400 с.
- Флора Сибири. *Rosaceae* / Под ред. А.В. Положий, Л.И. Малышева. – Новосибирск, 1988. – 199 с.
- Черепанов С.К. Сосудистые растения СССР. – Л., 1981. – 510 с.
- Ahn B. T., Oh K. J., Park S. K., et al. Phenolic compounds from leaves *Spiraea salicifolia* // *Saengyak Hakhoechi*. – 1996. – Vol. 27. №3. – P.178-183.

**Информация об авторах:** Кривошеев Игорь Михайлович – аспирант, e-mail: i-mikhailich@rambler.ru; Мирочич Вера Михайловна – старший преподаватель д. ф. н.; 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакогнозии и ботаники, тел. (3952) 243447.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОНЫШКО Н.А. – 2012  
УДК 616.395

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТРОГОЙ ДИЕТЫ У ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Наталья Александровна Коньшико

(Смоленская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н. И.В. Отвагин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.А. Пунин)

**Резюме.** В статье представлен современный взгляд на проблему приверженности к различного рода диетам, приведен клинический случай следования строгой диете у женщины репродуктивного возраста и проведен клинический анализ последствий с позиций патогенеза соматической патологии.

**Ключевые слова:** строгая диета, соматическая патология, женщины репродуктивного возраста.

### CLINICAL CONSEQUENCES OF A STRICT DIET PROLONGED APPLICATION IN REPRODUCTIVE AGE WOMAN

N.A. Konyshko  
(Smolensk State Medical Academy)

**Summary.** The paper presents the contemporary view on the problem of adherence to different kinds of diets, the clinical case of following a strict diet in the reproductive age woman and the clinical analysis of consequences from the positions of the somatic pathology pathogenesis has been also presented.

**Key words:** strict diet, somatic pathology, reproductive age woman.

В последние годы модными стали различные способы оздоровления. Иными словами, «вторую жизнь» получили идеи профилактического направления медицины. И результат был бы положительным, если бы все методики были достаточно проверены, изучен клинический опыт их применения и проводились они под контролем врача.

На данный момент в мире существует более 28 000 диет. Диеты рекомендует любая популярная литература. Примерно 2/3 нашего населения раз в год начинают новую диету. Причём, чаще всего речь идет не о лечебных диетах, специально разработанных и рекомендованных для медицинской практики, а о так называемых «популярных» диетах, которые обещают за месяц идеальную фигуру или избавление от всех заболеваний.

Эффекты, клинико-лабораторные симптомы и последствия для внутренних органов такой «разгрузочно-диетической» терапии изучены недостаточно. Имеются лишь некоторые данные и отдельные клинические примеры её использования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [3], хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких, бронхиальной астмы, аллергических состояний [2], обменных заболеваний суставов, заболеваний соединительной ткани [9]. Описано положительное влияние лечебного голодания на неспецифический иммунитет, общую резистентность, устойчивость к гипоксии, стрессу [3,4,7,11].

Однако механизмы физиологических эффектов лечебного голодания изучены явно недостаточно. Не разработана тактика проведения лечебного голодания по длительности. Известно, что клиническая картина течения лечебного голодания отличается от обычной алиментарной дистрофии, которая возникает при недостатке или несбалансированности питания [4,7]. Динамика клинико-лабораторных изменений при лечебном голодании изучена лишь в эксперименте.

Учитывая сказанное выше, для клиницистов может представлять интерес случай применения метода строгой диеты, последствия которого мы наблюдали в клинике.

Больная И., 38 лет была доставлена из дома в приемное отделение 29.03.07 с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, «потемнение в глазах», тошноту, рвоту, пожелтение кожи и склер. Со слов сопровождающего её мужа, больная в течение 10 месяцев придерживалась в домашних условиях строгой малокалорийной диеты (от 150 до 500 ккал/сутки) с целью снижения веса. Диетотерапию проводила самостоятельно. В последние 3 месяца принимала 300-400 мл томатного сока в сутки (120-160 ккал/сутки). Масса тела в первые месяцы уменьшилась на 11 кг и в последующие – ещё на 9 кг. Всего масса тела уменьшилась с 72 до 52 кг при росте 158 см. В начале самочувствие пациентки было удовлетворительным. Она вела обычный образ жизни, выполняла домашние работы. За 2 месяца до поступления в клинику почувствовала нарастающую слабость, тошноту, была неоднократно рвота, в последний месяц состояние стало резко ухудшаться. Резко усилилась слабость, перестала передвигаться самостоятельно, появились заторможенность, адинамия. Она была доставлена в клинику и госпитализирована. Пациентка замужем, имеет двоих детей юношеского возраста, неоднократно ранее проходила медицинское обследование, где не было выявлено заболеваний внутренних органов. Из перенесенных заболеваний указывает лишь гепатит А в возрасте 10 лет. При осмотре: правильного телосложения, подкожный жировой слой выражен крайне слабо. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-желтушные. Тургор снижен, подкожная венозная сеть запавшая. Сознание затуманено. Речь тихая. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Пульс 80 в 1 мин. АД 100/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Легкие без изменений. Живот умеренно напряжён, болезненный в правом подреберье и в эпигастрии. Перистальтика единичная. Край печени плотный, болезненный, выступает из-под края рёберной дуги на 5 см. Последние сутки диурез 200 мл, моча насыщенно жёлтого цвета.

Данные лабораторных исследований: Нб 42 г/л, эр.

1,8x10<sup>12</sup>/л. 24,7\*10<sup>9</sup>/л, п. 9%, с. 82%, лимф. 7%, мон. 2%, СОЭ 40 мм/ч, наблюдались гипорегенерация, тромбоцитопения (187x10<sup>9</sup>/л).

Общий анализ мочи: белок 0,99 г/л, лейкоциты 35-40 в поле зрения, дрожжевые грибы, бактерии в большом количестве.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 94 мкмоль/л, прямой билирубин 56 мкмоль/л, белок общий 50,5 г/л, сахар 4,7 ммоль/л, мочевины 1,8 ммоль/л, креатинин 25,0 мкмоль/л, АсАТ 46 мм/л, АлАТ 18 мм/л, ГГТ 534 ед/л, ЩФ 307 ед/л, кальций 1,7 ммоль/л, альбумин 26 г/л, калий 3,02 ммоль/л, натрий 123,7 ммоль/л, хлориды 94,6 ммоль/л.

Полученный костный мозг при исследовании миелограммы 27.04.2007, богат клеточными элементами, представлены все ростки кроветворения. Тип кроветворения нормобластический.

При УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, расширение портальной и селезёночной вен, диффузные изменения паренхимы печени, неоднородная структура поджелудочной железы, расширение вирсунгова протока до 4 мм, патологии со стороны почек не выявлено.

Компьютерная томография головного мозга: энцефалопатия смешанного генеза, внутренняя и наружная гидроцефалия.

Электронейромиография: признаки умеренно выраженной моторной полинейропатии нижних конечностей – вариант аксоно- и миелопатии.

ЭКГ – ритм синусовый, 120/мин, отклонение электрической не выявлено. Выраженное диффузное снижение процессов восстановления в миокарде.

Рентгенограмма грудной клетки: легочные поля прозрачные. Размеры сердца нормальные.

При ультразвуковом исследовании сердца – камеры его не дилатированы, сократительная способность не изменена (толщина стенки левого желудочка 4 мм), дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Клапаны сердца без оседанности.

Заключение гинеколога на основании УЗИ органов малого таза: множественная миома матки, аденоматоз яичников.

Осмотр уролога: атония мочевого пузыря.

При анализе полученных лабораторных данных обращало на себя внимание изменение величин многих важных показателей гомеостаза. Были снижены уровни эритроцитов, гемоглобина, общего белка и альбумина сыворотки, кальция, мочевины и креатинина плазмы. Увеличение показателей холестаза – билирубина, ЩФ, цитолиза – АСТ, ГГТ. Выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, ускорение СОЭ, лейкоциты и бактериурия.

Изменения со стороны внутренних органов и нейроэндокринной системы носили воспалительно-дистрофический характер.

Больной был поставлен диагноз: хронический гепатит средней степени активности. Конкурирующее заболевание: анемия смешанного генеза (В12- и железodefицитная). Сопутствующие заболевания: хронический гастрит; хронический панкреатит; полинейропатия конечностей; хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Больной проводилась терапия: переливание водно-электролитных смесей и растворов альбумина и глюкозы, ферментные и железосодержащие препараты, гепатопротекторы, витамины С, В12, фолиевая кислота, энтеросорбенты, зуботоник. Для адекватного диуреза вводили лазикс в дозе 60 мг. Ципрофлоксацин 500 мг – 2 раза в сутки в течение 7 дней. Некоторые параметры гомеостаза улучшились: наблюдалось увеличение альбумина сыворотки (29 г/л) и общего белка (60,6 г/л), эритроцитов (3,4x10<sup>12</sup>/л) и гемоглобина (92 г/л). Несколько улучшились биохимические параметры сыворотки: общий билирубин 72, прямой билирубин – 32,6, креатинин – 47,0 мкмоль/л. Уменьшилась вдвое лейкоцитурия, бактериурия. Однако, состояние больной было практически стабильно, без выраженной положительной динамики. Расстройство сознания полностью не восстанавливалось, слабость уменьшилась незначительно.

Таким образом, в результате длительной гипокалорийной диеты с ограничением приёма жидкости, белка и отсутствием жиров развивается не только дистрофия внутренних органов, изменяются многие важнейшие константы гомеостаза на фоне прогрессирующего ухудшения самочувствия, работоспособности и сознания больного.

Сущность строгой диеты заключается в получении с пищей 50-150 ккал ежедневно. Меню характеризуется очень скудным набором продуктов. Строгую диету необходимо соблюдать не более 2 недель. Как подтверждают многочисленные наблюдения, эффективность строгой диеты или голодания незначительна. Основная причина снижения массы тела – значительное уменьшение в организме количества гликогена и воды, а также некоторого количества белка. В результате, хотя человек худеет примерно на 3-5 кг в течение первой недели и еще на 2-3 кг после второй недели диеты, утраченный вес вскоре возвращается при восполнении недостатка воды и гликогена в организме. К тому же люди после строгой диеты начинают усиленно питаться, за счет чего происходит быстрое накопление жира.

Во время диеты организм перестраивается на жесткий режим питания, процесс обмена веществ замедляется на 10-30%. Кратковременность строгой диеты и непривычный набор продуктов, разрешенных к употреблению, не создают условий для изменения привычек питания. Организм не успевает перестроиться на новый режим. Именно поэтому, по итогам исследований национального института здравоохранения США 98% людей, после прекращения диетического рациона набирают вес выше исходного.

Профессор лондонского Королевского колледжа Т. Сондерс отмечает: «У человека, который часто и бесконтрольно меняет свой рацион в сторону уменьшения и увеличения килокалорий, происходит перераспределение жира. Вновь образованный жир накапливается, прежде всего, в брюшной полости, возле внутренних органов». Происходит резкое повышение уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности в крови.

Глюкоза – основной источник энергопотребления в ЦНС, поэтому при ограничении углеводов именно там нарушаются обменные процессы. Директор американской клиники питания г. Хьюстон доктор Дж. Форейт пишет: «Модные диеты, полностью исключающие углеводы или основанные на одном виде пищи, например, овощах или фруктах, уже на третьи сутки могут стать причиной нарушения концентрации внимания и способности ясно мыслить, у человека могут появиться нервно-психические расстройства». Английские психологи протестировали 60 абсолютно здоровых женщин на внимание, запоминание и скорость реакции. Было проведено два теста: первый тест женщины прошли после строгой диеты, второй тест – после обильного приёма пищи. Результаты первого тестирования после диеты оказались на 20-30% хуже результатов второго.

Особенно опасны для организма строгие диеты, которые рекомендуют ограничение жидкости. В этом случае, за счёт накопления в тканях, например, мочевой кислоты и продуктов обмена, развивается эндогенная интоксикация.

Таким образом, организм воспринимает диету как стресс, отвечая на него защитно-приспособительными реакциями. В этом есть и положительные и отрицательные моменты. Диеты, как и голодание, могут использоваться не только для похудения, но и при лечении различных заболеваний, таких как: психические расстройства, дерматиты, нарушение обмена веществ, преждевременное старение, ревматизм, атеросклероз, гипертоническая болезнь и сердечно-сосудистые заболевания, которые необходимо проводить только под наблюдением врача. Голодание имеет абсолютные противопоказания: тиреотоксикоз, туберкулез, онкологические новообразования, психопатологические состояния, тяжёлая степень почечной, печёночной недостаточности и другие. В большинстве случаев лучше говорить о лечебном питании с ограничением определённых наборов продуктов и общего каллоража. Эффект будет достигнут не так быстро, зато при более благоприятных условиях. К тому же достигнутые результаты будут сохраняться более длительное время.

Голодание имеет множество побочных эффектов, кото-

рые несут опасность для жизни человека. В первые 3-4 дня после начала голодания ощущается мучительное чувство голода, появляются раздражительность, беспокойный сон, появляются рецидивы хронических заболеваний. Язык покрывается густым белым налетом, в моче появляется ацетон, который чувствуется в выдыхаемом человеком воздухе, то есть развивается ацидоз. Нарастание ацидоза происходит в течение 7-10 дней, после чего самочувствие значительно улучшается – наступает так называемый ацидотический криз. В этот период появляется бодрость, улучшается настроение, язык постепенно очищается от налета, суточная потеря массы тела становится минимальной (11-200 г в день).

При продолжении голодания состояние человека постепенно снова ухудшается: появляется общая слабость, иногда боль в области сердца, восстанавливается чувство сильного голода.

При дальнейшем голодании могут возникнуть проблемы в работе почек, так как теряется большое количество необходимых для нормальной жизнедеятельности организма солей, особенно солей калия, что может сказаться также на работе сердца. В качестве побочных эффектов голодания могут также наблюдаться выпадение волос, отеки и полиневриты. И причина всех осложнений – расхождение менее ценных белков на более важные нужды организма [7].

Необходимо помнить: когда организм израсходует половину собственных белков, наступает смерть. У некоторых людей летальный исход может наступить и при меньших долях израсходованного белка.

Регулярная практика голодания приводит к развитию такого заболевания, как нервно-психическая анорексия. При данном заболевании происходит либо полная потеря аппетита, либо отказ от пищи из-за навязчивого страха поправиться. Больные анорексией прибегают к радикальным мерам – таким, как прием мочегонных и слабительных препаратов, искусственный вызов рвоты, использование клизм и т.д. Такие средства приводят к нарушению работы пищеварительного тракта и выведению из организма многих полезных веществ, в частности минералов [1].

Голодание, проводимое больной, спровоцировало ряд серьёзных патологических процессов внутренних органов: гепатит, анемию смешанного генеза, неврологические и психопатологические заболевания, хроническую гипоксию, дистрофию внутренних органов. Оно сформировало качественно новое состояние организма, особый метаболизм. Можно думать, что при уменьшении поступления пластических и энергетических субстратов организм длительное время поддерживал нормальную деятельность многих функциональных систем, сформировав новый уровень обмена веществ и энергии, который можно условно назвать экономным. Это предположение может частично подтверждаться тем, что при введении больному внутривенно альбумину он практически не усваивался – медленно нарастал в сыворотке. Вливание глюкозы не приводило к увеличению уровня сахара плазмы.

Срыв адаптации произошел в системе кровотока: вследствие снижения содержания витаминов и макроэлементов алиментарной природы. Печень пострадала, вероятно, вторично в связи с развивающейся эндогенной интоксикацией, гипоксией и истощением энергетических резервов.

В литературе приводятся примеры успешного проведения диетотерапии и голодания в течение длительного времени. Данное наблюдение является примером неблагоприятного исхода при использовании гипокалорийной диеты длительно. Метод лечебного питания – мощное средство влияния на организм, требует выработки серьезных научных подходов для своего применения.

Таким образом, диетическое питание должно проводиться после клинического обследования больного по специальной методике, под контролем врача, чтобы оно не привело к заболеваниям и выраженной дистрофии внутренних органов и прошло на фоне сохранения основных констант гомеостаза. Лечебное голодание в течение продолжительного срока может привести к грубым изменениям всех органов и систем организма, опасным для жизни, к нарушению обмена билирубина, фракций белка. Популяризация диет для самостоятельного применения недопустима.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.
2. Крапивина Н.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2005 – 28 с.
3. Манова Е.А. Оценка эффективности применения немедикаментозных методов терапии в комплексном лечении метаболического синдрома: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 24 с.
4. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // Trends Endocrinology Metabolism. – 2000. – №11. – P.327-332.
5. Balthasar N., Dalgaard L.T., Lee C.E., et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure // Cell. – 2005. – Vol. 123. – P.493-505.
6. Barros C.G., Victora. Effects of socioeconomic change from birth to early adulthood on height and overweight. – 2006. – 311 p.
7. Becker A.E., Grinspoon S.K., Klibanski A., Herzog D.B. Eating disorders. // New England Medicine Journal. – 1999. – Vol. 340. – P.1092-1098.
8. Brawarsky P., Stotland N.E., Jackson R.A., et al. Pre-pregnancy and pregnancy-related factors and the risk of excessive or inadequate weight gain // Internal Journal Gynecology Obstetrics. – 2005. – Vol. 91. №2. – P.125-131.
9. Brekke H.K., van Odiijk J. Predictors and dietary consequences of frequent intake of high-sugar, low-nutrient foods in 1-year-old children participating in the ABIS study // British Journal Nutrition. – 2007. – Vol. 97. №1. – P.176-181.
10. Budak E., Fernandez Sanchez M. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system // Fertility Sterility. – 2006. – Vol. 85. №6. – P.1563-1581.
11. Campoy C., Marth-Bautista E. Study of maternal nutrition and genetic on the fetal adiposity programming (The PREOBE study) // Nutriciyn Hospitalaria. – 2008. – Vol. 23. №6. – P.584-590.
12. Djiane J., Attig L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity // Journal Physiology Pharmacology. – 2008. – Vol. 59. – P.55-63.
13. Dulloo A.G. A role for suppressed skeletal muscle thermogenesis in pathways from weight fluctuations to the insulin resistance syndrome // Act. Physiology Scandinavian. – 2005. – Vol. 184. – P.295-307.
14. Eichholzer M. Is low or high body weight associated with an increased risk of neural tube defects? // Praxis. – 2006. – Vol. 95. №51-52. – P.2019-2026.
15. ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women // Hum Reprod Update. – 2006. – Vol. 12. №3. – P.193-207.
16. Gale S.M., Castrancone D., Mantzoros C.S. Energy homeostasis, obesity and eating disorders; recent advances in endocrinology // Journal Nutrition. – 2004. – Vol. 134. – P.295-298.
17. Guelinckx I., Devlieger R., Beckers K., Vasant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition // Obesity Review. – 2008. – Vol. 9. №2. – P.140-50.
18. Heindel J.J., vom Saal F.S. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the etiology of obesity // Molecular Cellular Endocrinology. – 2009. – Vol. 25. №1-2. – P.90-96.

**Информация об авторе:** Коньшко Наталья Александровна – доцент, к.м.н., e-mail: Nkonyshko@yandex.ru

© КОШЕЛЬ А.П., ДИБИНА Т.В., КЛОКОВ С.С., АРТЕМЕНКО М.В., ПАНКРАТОВ И.В. – 2012  
УДК 616.329-073.432.19

### ВОЗМОЖНОСТИ ТРЕХМЕРНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Андрей Петрович Кошель, Татьяна Викторовна Дибина, Сергей Сергеевич Клоков, Максим Владимирович Артеменко, Иван Владимирович Панкратов

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий, НИИ гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова, г. Северск, Томская область, директор – д.м.н., проф. А.П. Кошель)

**Резюме.** На большом клиническом материале (116 больных) проведено изучение возможности эхографии в диагностике заболеваний грудного отдела пищевода. Определены основные диагностические критерии доброкачественных и злокачественных заболеваний пищевода, а также стратегия проведения исследования. Установлено, что объёмная ультразвуковая реконструкция благодаря достижениям компьютерных технологий способствует диагностике ряда заболеваний пищевода, определению распространённости, степени выраженности патологического процесса и его топографо-анатомическое соотношение с окружающими структурами, позволяя проводить как первичное обследование, так и динамическое наблюдение больных с оценкой выраженности патологического процесса и результатов лечения.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, трехмерная реконструкция, грудной отдел пищевода, заболевания пищевода, рак пищевода.

### CAPABILITY OF 3D ULTRASOUND IMAGING IN DIAGNOSIS OF THORACIC OESOPHAGUS PATHOLOGY

A.P. Koshel', T.V. Dibina, S.S. Klokov, M.V. Artemenko, I.V. Pankratov  
(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary.** In the large clinical study we assessed the capability of echography in diagnosis of the thoracic oesophagus pathology. There have been defined the main diagnostic criteria of benign and malignant diseases of the esophagus. We developed the strategy for examination procedure. It has been established that volume ultrasonic reconstruction thanks to achievements of computer technologies promotes diagnosis of some diseases of esophagus, definition of prevalence, degree of expressiveness of pathological process and its topographic and anatomic correlation with surrounding structures, allowing to spend both primary inspection, and dynamic supervision of patients with an estimation of expressiveness of pathological process and results of treatment.

**Key words:** ultrasound, 3D reconstruction, thoracic part of the oesophagus, oesophageal disease, oesophageal cancer.

Заболевания пищевода – это обширный класс, охватывающий многочисленные и разнообразные формы: от строго локальных, характеризующихся морфологическими изменениями его структур, до сосудистых, генетических дефектов и

онкологических процессов.

В связи с отсутствием ранних патогномоночных клинических проявлений заболеваний и ростом количества эндотипных форм разработаны различные методические под-

ходы, программы комплексной лучевой и эндоскопической диагностики. От возможности своевременного получения полной и объективной информации о локализации и размерах патологического участка или распространенности опухолевого процесса зависит точное определение стадии заболевания и выбор адекватной тактики лечения. Однако зачастую пациенты, с уже имеющейся клиникой, избегают проведения внутрисветовой эндоскопии, в первую очередь из-за «неприятности» процедуры. Трансабдоминальная и трансторакальная эхография могла бы заменить инвазивную процедуру, особенно при проведении первичного диагностического поиска. Вместе с тем, следует отметить, что традиционная эхография в 2D-режиме не используется для оценки грудного отдела пищевода из-за наличия акустических препятствий на пути ультразвукового луча [2-5,7,8,12-14,17].

Новое поколение сканеров позволяет идентифицировать отражающие структуры органов и тканей с более высокой разрешающей способностью. Безусловный интерес вызывают методики объемной реконструкции УЗ-изображения, которые в основном нашли широкое применение в акушерской практике. Преимущества трехмерной реконструкции, такие как возможность визуализировать структуры в горизонтальной плоскости, перемещаться в пределах объема по осям x, y, z для достижения совершенного изображения предоставляют достаточно точные данные о топографо-анатомических взаимоотношениях исследуемых органов [1,6,15,16,22].

До сих пор уточняют прогностическую значимость применения трехмерной ультразвуковой реконструкции в практической диагностике [20,24-26]. Несмотря на это, можно по-новому взглянуть на использование данного метода исследования в гастроэнтерологической практике, что особенно актуально при выявлении патологии грудного отдела пищевода. В нашей предыдущей статье мы представляли данные применения трехмерного ультразвукового сканирования грудного отдела пищевода в норме.

Цель исследования: показать возможности объемного ультразвука в диагностике заболеваний пищевода.

#### Материалы и методы

Проведен анализ комплексного обследования 116 больных, находившихся на лечении в НИИ гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова СибГМУ за период с 01.2009 г. по 11.2011 г. В том числе 76 человек с заболеваниями пищевода, 40 – контрольная группа без патологии со стороны пищеварительного тракта.

Исследование выполнялось на аппарате Accuvix XQ (Корея) с использованием специализированного мультисекторного конвексного объемного датчика 4-8 МГц. Исследование проводилось в положении лежа на спине или сидя, натошак и с контрастированием проксимального отдела ЖКТ дегазированной жидкостью. Стандартный алгоритм исследования дополняли методиками трехмерной реконструкции. С помощью аппаратной компьютерной программы проводили постобработку изображений в сочетании объемной реконструкции с энергетическим и цветовым доплеровским картированием.

Полученные результаты были сопоставлены с данными других инструментальных методов диагностики (фиброзоэзофагогастроуденоскопия, рентгенография, компьютерная томография), оперативных вмешательств, цитологического и гистологического исследований.

Методика осмотра грудного отдела пищевода. Ультразвуковое исследование проводили в положении больного лежа на спине и сидя. При этом оптимальным является доступ через переднюю грудную стенку. Конвексный мультисекторный датчик для объемной реконструкции устанавливали в межреберья парастернально справа, последовательно перемещая его от уровня верхнего средостения (II межреберье) до эпигастрия. Исследование проводилось натошак и после контрастирования дегазированной жидкостью с

целью выявления престенотических расширений и мелких внутрипросветных образований. Качество объемного изображения оптимизировали, используя настройки аппарата для многоформатного режима – фокус, динамический диапазон, увеличение (zoom), угол сканирования, зона интереса, точка ориентации (навигация внутри объема за счет смещения по одному из срезов), ротация изображения по срезам, режим визуализации (цветовая карта, прозрачность, цифровые параметры оттенков серошкального и цветового доплеровского картирования).

#### Результаты и обсуждение

Ниже приведены характерные признаки наиболее часто встречаемых заболеваний пищевода.

Различают три типа *пищеводных* хиатальных грыж: скользящую, параэзофагеальную и комбинированную (смешанную). При этом существуют трудности в определении истинной частоты диафрагмальной грыжи (ДГ). Большинство авторов отмечает, что заболеваемость скользящей хиатальной грыжей в несколько раз больше, чем параэзофагеальной. В данной работе мы решили не останавливаться на скользящих ГПОД, поскольку диагностика их не вызывает особых затруднений при обычном трансабдоминальном ультразвуковом исследовании [2,3,5,9].

При сканировании в режиме трехмерной реконструкции с контрастированием при установлении зоны интереса непосредственно на уровне диафрагмы, используя ротацию и изменение прозрачности трехмерного массива можно диа-

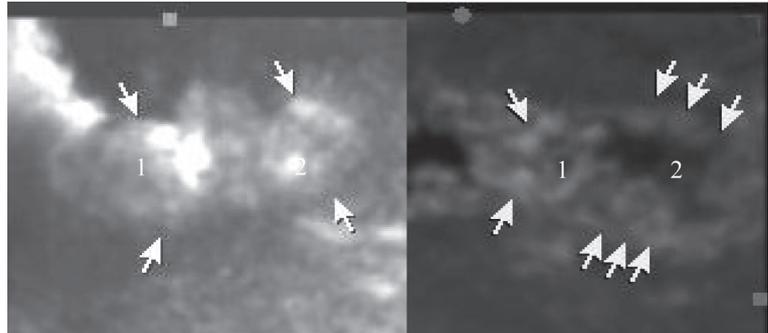


Рис. 1. Трехмерное ультразвуковое исследование на уровне диафрагмы. Параэзофагеальная хиатальная грыжа: а) симптом «очков» и б) симптом «восьмерки»: 1 – поперечное сечение пищевода и 2 – поперечное сечение фрагмента желудка, выступающего в грудную полость.

гностировать параэзофагеальную ДГ. При этом со стороны средостения визуализируются поперечные сечения пищевода и фрагмента желудка (рис. 1), выступающего в грудную полость, в виде симптома «очков» или «восьмерки» (в зависимости от степени расширения данных отделов). Для уточнения диагноза использовали ротацию трехмерного массива и контрольный осмотр после контрастирования желудка водой. В продольном сечении – рядом с пищеводом в грудной полости дифференцируется фрагмент желудка, заполненный аэрогенным содержимым и имеющий стенку с типичным для желудка послойным строением, после контрастирования несколько увеличивающийся в объеме (рис. 2).

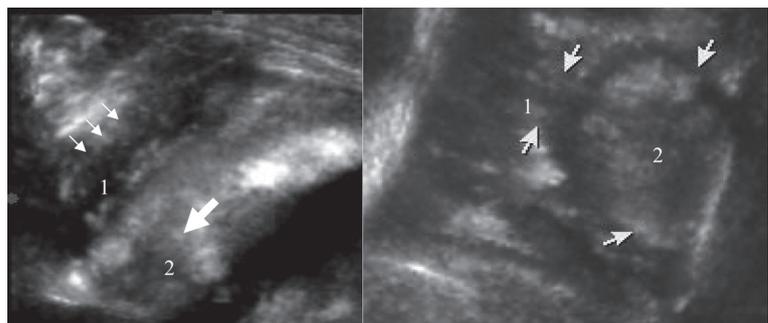


Рис. 2. Трехмерное ультразвуковое сканирование нижнегрудного отдела пищевода на уровне диафрагмы, продольное сечение пищевода и фрагмента желудка в грудной полости натошак (а) и после контрастирования жидкостью (б): 1 – пищевод; 2 – желудок.

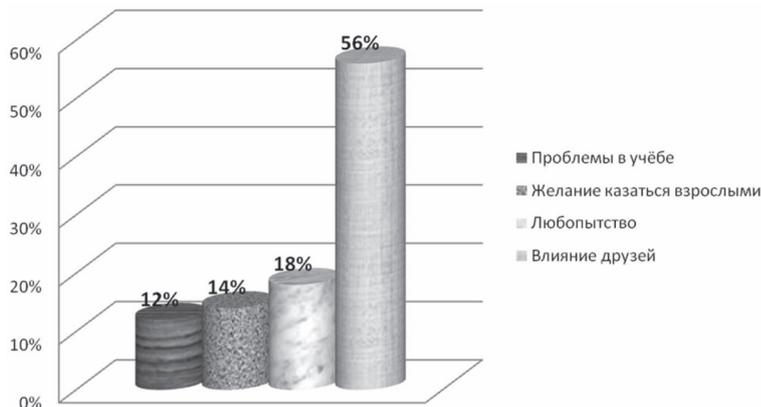


Рис. 3. Трехмерное ультразвуковое исследование среднегрудного отдела пищевода, продольное сечение. Эзофагит.

Воспаление слизистой оболочки пищевода (эзофагит) – очень частое заболевание. Чувствительность пищевода к разного рода раздражителям довольно высока, однако легко возникающее раздражение не ощущается больными и часто остается бессимптомным. Морфологически эзофагиты харак-

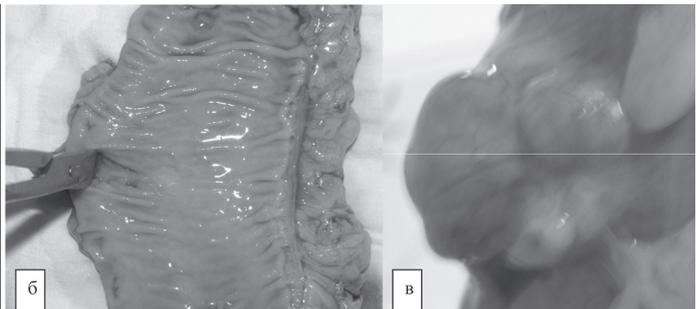
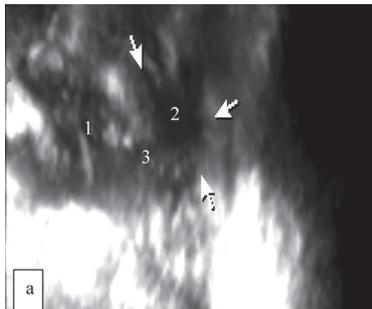


Рис. 5. Дивертикул пищевода: а) трехмерная реконструкция грудного отдела пищевода, 1 – просвет пищевода, 2 – просвет дивертикула, 3 – устье дивертикула; б, в) морфологический препарат.

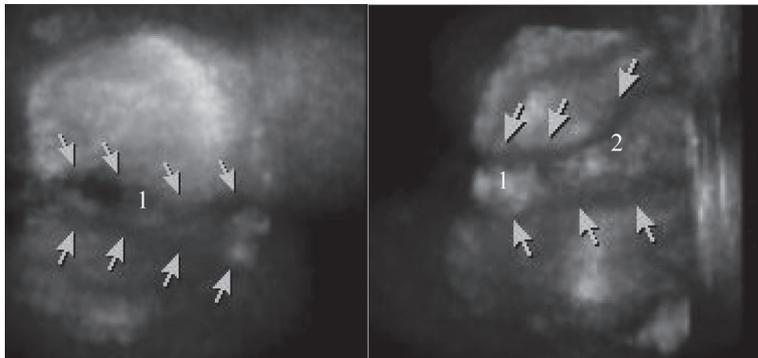


Рис. 4. Ультразвуковая трехмерная реконструкция грудного отдела пищевода. Рубцовый стеноз. 1 – стенотический отдел, 2 – престенотическое расширение.

теризуются гиперемией, разрыхлением и отеком слизистой оболочки пищевода, образованием поверхностных и глубоких язв, грануляций и рубцов. Воспалительный процесс локализуется преимущественно в местах физиологического сужения пищевода.

Ультразвуковая картина эзофагита характеризуется следующим образом: диаметр поперечного сечения пищевода умеренно расширен за счет утолщения стенок (преимущественно первого эхослоя). Наружные контуры относительно четкие и ровные, эхогенность стенок снижена. Послойное строение сохраняется, но дифференциация слоев сглажена, просвет пищевода виден в виде тонкой гиперэхогенной линии, после контрастирования водой отмечается умеренная ригидность стенок (рис. 3). У 3 больных был диагностирован рубцовый стеноз как последствие коррозивного эзофагита, который эхоскопически представлен уменьшением толщины стенок за счет всех слоев. При этом эхогенность стенок умеренно повышена с элементами резко гиперэхогенного первого эхослоя в виде гиперэхогенных линейных и точечных фиброзных включений, с наличием в виде фрагментов или отсутствием мышечного слоя стенки. После контрастирова-

ния водой просвет стенотического отдела плохо расправляется, отмечается неровность внутреннего контура, имеется супрастенотическое расширение (рис. 4).

Дивертикул – ограниченное расширение просвета пищевода в виде мешковидного выпячивания его стенки, возникающее главным образом из-за дискоординации пищеводной моторики. При сканировании в 3D-режиме (сочетание полупрозрачной визуализации со сглаживанием поверхности) после контрастирования жидкостью в продольном срезе около пищевода визуализируется образование с анаэхогенным содержимым и стенкой аналогичной по эхоструктуре стенке пищевода, при ротации трехмерного массива и его сегментации четко определяется сообщение с просветом пищевода (рис. 5).

Доброкачественные опухоли пищевода подразделяются на эпителиальные (аденомы, папилломы, кисты) и неэпителиальные (лейомиомы,

фибромы, липомы, сосудистые, неврогенные, редкие формы). По форме роста выделяют внутрипросветные опухоли – аденомы, папилломы, фибромы, липомы и внутристеночные – прочие виды опухолей. Внутрипросветные образования локализируются чаще всего в верхней трети пищевода, внутристеночные в нижней половине и длительное время протекают бессимптомно.

В сочетанном режиме трехмерной реконструкции – минимальные значения интенсивности с поверхностным сглаживанием хорошо видны полиповидные гиперэхогенные разрастания (папилломы) на слизистой в верхнегрудном отделе пищевода (рис. 6).

Лейомиома – опухоль исходит из мышечной оболочки пищевода, реже из собственной мышечной пластинки слизистой оболочки или гладкомышечных элементов сосудистой стенки, распространяется в

толще пищеводной стенки между продольным и циркулярным мышечными слоями, в отдельных случаях наблюдается циркулярный рост, имеется хорошо выраженная соединительнотканная капсула. В типичных случаях лейомиома эхоскопически представлена гипозоэхогенным образованием

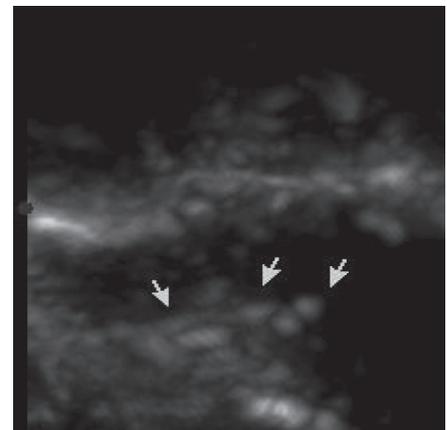


Рис. 6. Трехмерная ультразвуковая реконструкция грудного отдела пищевода. Полиповидные разрастания на слизистой пищевода.

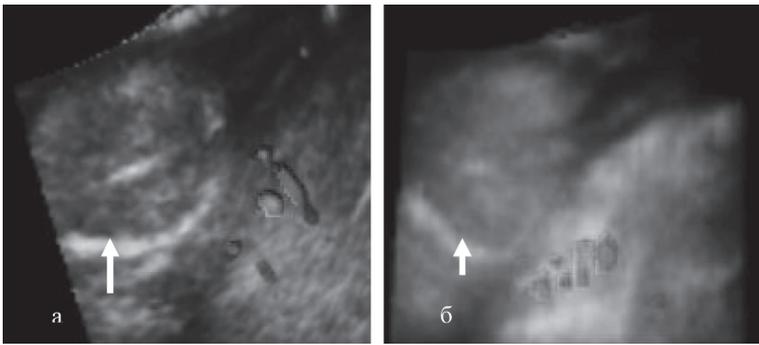


Рис. 7. Трехмерная ультразвуковая реконструкция грудного отдела пищевода. Лейомиома нижнегрудного отдела: а) полупрозрачный режим со сглаживанием поверхности; б) прозрачный режим с минимальными значениями интенсивности эхосигнала.

с относительно четкими ровными контурами, расположенным интрамурально. На представленном рис. 7, образование муфтообразно растет, при полной прозрачности с минимальными значениями интенсивности отображения глубины сигнала – четко визуализируется неизменный первый эхослой со стороны слизистых, образование расположено в пределах мышечного слоя, имеет тонкую эхоплотную капсулу.

Кисты пищевода (ретенционные, бронхогенные, энтерогенные) представляют собой тонкостенные образования, содержащие прозрачную жидкость. Наружная стенка кисты представлена фиброзной и гладкомышечной тканью, внутренняя – плоскоклеточным или цилиндрическим, мерцательным (при бронхогенных) эпителием. На рисунке 8 представлена ретенционная киста небольшого размера в виде анэхогенного образования округлой формы с четкими ровными контурами с относительно плотной тонкой стенкой. В режиме полной прозрачности при ротации трехмерного массива четко визуализируется тонкий гипозоногенный тяж (ножка) – связь с просветом, что позволило заподозрить генез данного образования – результат закупорки протока железы.

Ранее в литературе уже описывалась ультразвуковая картина *рака пищевода* в виде симптома пораженного полого органа. В том числе при локализации патологического процесса в шейном, верхнегрудном и абдоминальном отделах пищевода при сканировании в 2D-режиме [2,5,8-10].

В нашем исследовании при трехмерной реконструкции рак пищевода представлен образованием с неровными отно-



Рис. 8. Трехмерная ультразвуковая реконструкция грудного отдела пищевода. Ретенционная киста пищевода (стрелка – связь с просветом).

сительно четкими контурами, слегка неправильной формы, сниженной эхогенности, распространяющимся на небольшой сектор окружности пищевода, либо охватывающее его

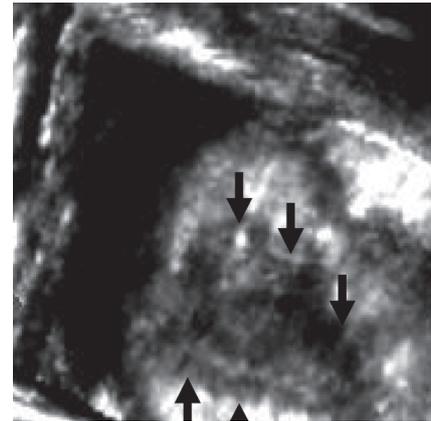


Рис. 9. Трехмерная реконструкция среднегрудного отдела пищевода. Рак пищевода – замещение нормальной стенки органа гипозоногенной опухолевой тканью на небольшом участке.

циркулярно (рис. 9, 10). Отмечается нарушение послойной дифференциации структуры стенки, а неровность наружных контуров свидетельствует об инвазии адвентиции, что соответствует Т3 стадии.

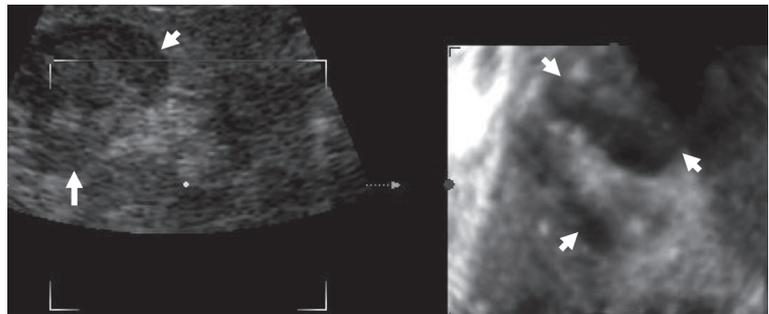


Рис. 10. Трехмерная реконструкция среднегрудного отдела пищевода. Рак пищевода – замещение опухолевой тканью стенки органа с циркулярным распространением.

При вовлечении в патологический процесс параэзофагеальной клетчатки – имеется внеорганный гипозоногенный компонент в виде тяжей неправильной формы, которые расходятся радиарно в стороны от измененной опухолью стенки пищевода, имеющей со стороны слизистой кратерообразный (язвенный) дефект (рис. 11).

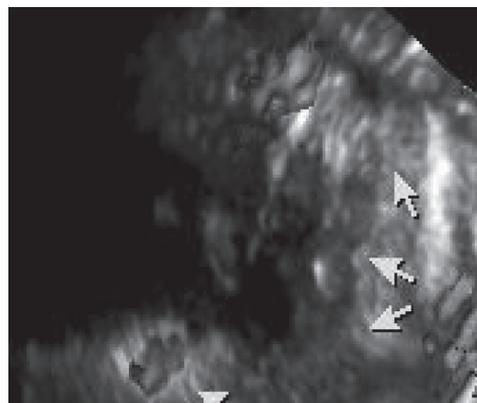


Рис. 11. Трехмерная ультразвуковая реконструкция грудного отдела пищевода. Опухоль в нижнегрудном отделе с распадом и инфильтрацией параэзофагеальной клетчатки.

При врастании опухоли в трахею отмечается деформация воздушного столба трахеи, отсутствует четкая дифференциация её стенки от опухолевой ткани, представленной

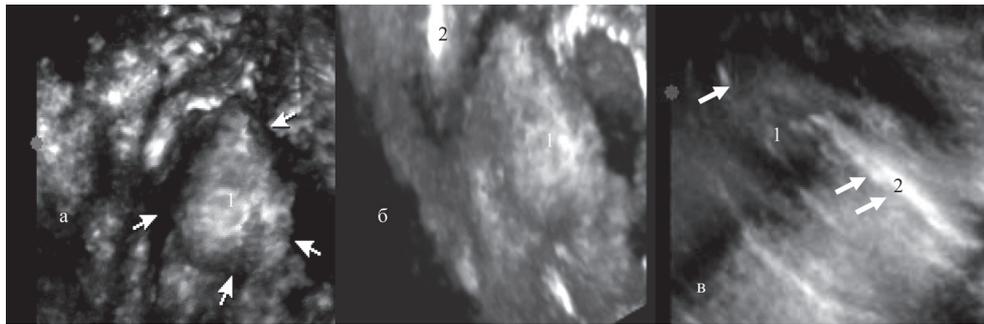


Рис. 12. Трехмерная ультразвуковая реконструкция пищевода. Опухоль верхнегрудного отдела с прорастанием в трахею: а) непрозрачный режим со сглаживанием поверхности, б) полупрозрачный режим со сглаживанием при ротации, в) прозрачный режим с минимальными значениями и технологией рентгеновский лучей (аппаратная настройка): 1 – опухолевая ткань, 2 – воздушный столб трахеи.

гипоэхогенным образованием с бугристой поверхностью, суживающей просвет пищевода с инфильтрацией всех его стенок. Данный объем информации удалось получить, используя разнообразные сочетания режимов визуализации при ротации объемного изображения, меняя опорные плоскости (рис. 12).

Оценивая лимфатические коллекторы, следует отметить, что лимфатические узлы небольших размеров удается обнаружить только в непрозрачном режиме со сглаживанием поверхности в виде округлых

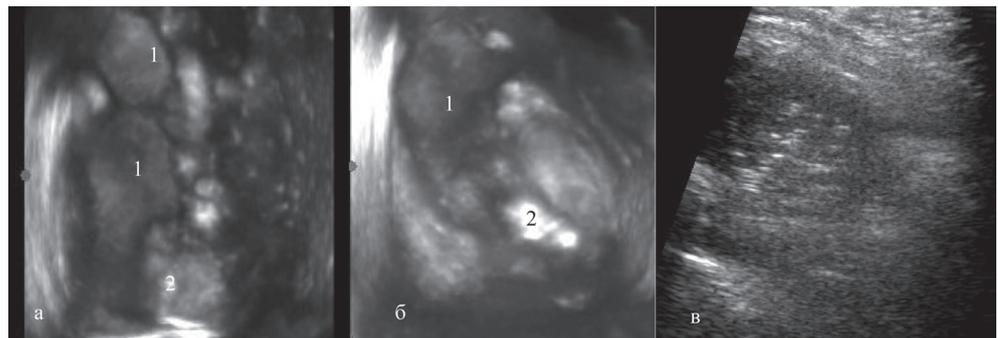


Рис. 14. Трехмерное ультразвуковое исследование грудного отдела трансплантата после пластики пищевода «желудочным стеблем» (а, б). Несостоятельность эзофагогастроанастомоза: 1 – жидкостные образования около трансплантата; 2 – «желудочный стебель»; в) ультразвуковое исследование плевральных полостей в 2Д-режиме – движение эховзвеси в правой плевральной полости после контрастирования.

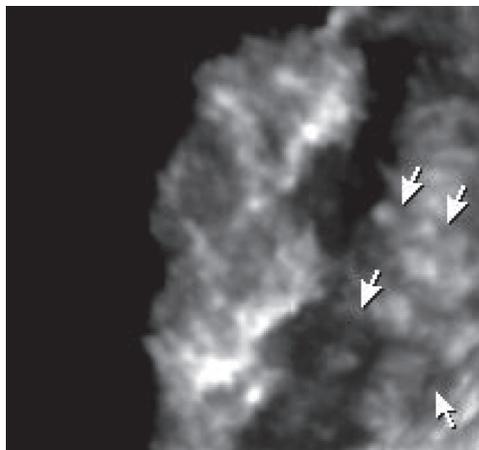


Рис. 13. Трехмерная реконструкция параэзофагеальных лимфатических узлов в непрозрачном режиме со сглаживанием поверхности.

рами, расположенными вдоль пищевода (рис. 13).

На сегодняшний день хирургический метод остается «золотым» стандартом, определяя возможность радикального лечения локализованных форм рака пищевода, а ультразвуковой метод диагностики благодаря своим преимуществам позволяет неинвазивно без лучевой нагрузки оценить результаты уже в ранние сроки после оперативного вмешательства. У 3 больных выявлена несостоятельность эзофагогастроанастомоза. При объемной реконструкции грудного отдела пищевода – на границе верхне-среднегрудного отделов трансплантат виден фрагментами, частично перекрывается анэхогенным образованием неправильной формы. После контрастирования жидкостью появляется турбулентное движение эховзвеси вне просвета пищевода и в правой

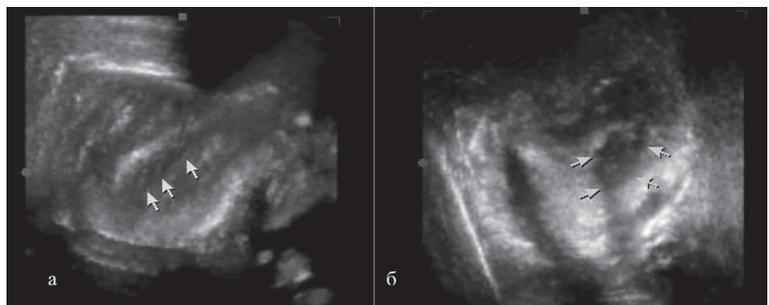


Рис. 15. Трехмерное ультразвуковое сканирование после пластики пищевода «желудочным стеблем». Несостоятельность швов в нижнегрудном отделе трансплантата: а) жидкостное образование около трансплантата до контрастирования и б) после контрастирования.

образований средней эхогенности с относительно четкими контурами, 3D-режиме при полной прозрачности в проекции эзофагогастроанастомоза зарегистрировано анэхогенное образование слегка неправильной формы небольших размеров (рис. 16), которое при ультразвуковом мониторинге на 5 сутки сократилось в 2 раза, а на 14 сутки не дифференцировалось, что позволило предположить гематому.

При осмотре больных в отдален-

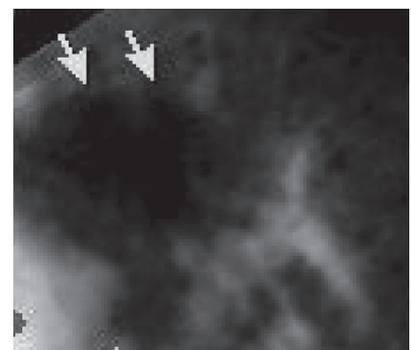


Рис. 16. Трехмерное ультразвуковое сканирование после пластики пищевода «желудочным стеблем». Гематома около стенки пищевода на уровне эзофагогастроанастомоза.

плевральной полости (рис. 14). У одного больного выявлена несостоятельность швов трансплантата – при сканировании натошак на уровне верхнегрудного и нижнегрудного отделов визуализируются узкие жидкостные прослойки около стенки «желудочного стебля», после контрастирования – жидкостные фрагменты увеличиваются в объеме, меняя свою форму (рис. 15) и появляются следы жидкости в передних диафрагмальных синусах.

В одном случае на 3 сутки после операции в

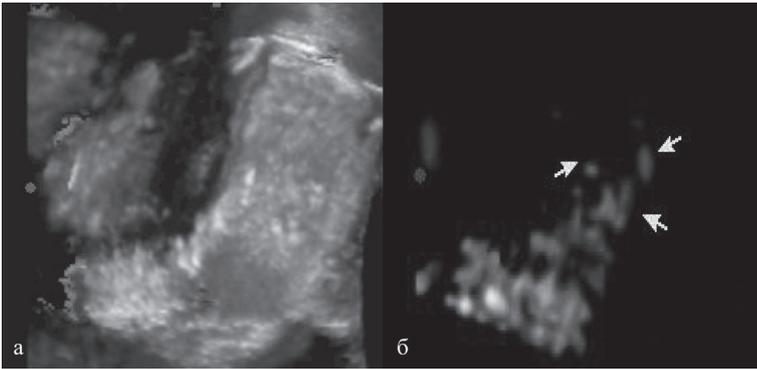


Рис. 17. Трехмерное ультразвуковое сканирование после пластики пищевода «желудочным стеблем» через 1 год. Трансплантат и эзофагогастроанастоз в норме: а) технология See-Thru™ и б) цветовой режим визуализации (васкуляризация желудочного стебля и анастомоза).

ные сроки после оперативного лечения мы могли оценить анатомическую и функциональную состоятельность эзофагогастроанастомоза. В норме у 11 больных стенки его не

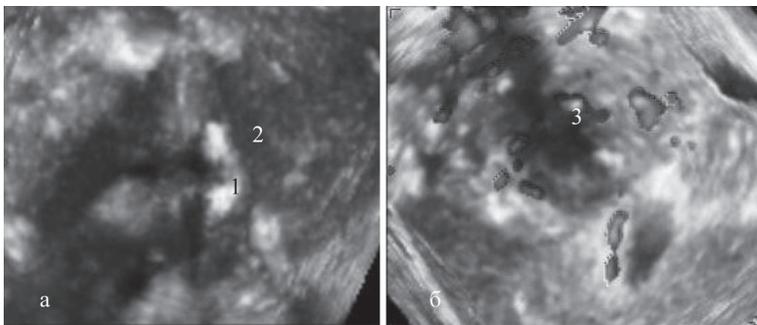


Рис. 18. Трехмерное ультразвуковое сканирование. Язва эзофагогастроанастомоза: 1 – ниша, 2 – околоязвенная инфильтрация, 3 – сосуд на поверхности язвенного дефекта.

утолщены, с четкой послойной дифференциацией и хорошей васкуляризацией (рис. 17). У 2 больных выявлены язвы эзофагогастроанастомоза, которые эхоскопически представлены нишей с экзогенным содержимым и околоязвенным инфильтративным утолщением стенки. У одного больного

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атьков О.Ю. Основные тенденции развития ультразвуковых методов диагностики // Визуализация в клинике. – 2002. – №20. – С.18-22.
2. Бурков Г., Атабекова Л.А., Александрова Т.А. и др. Трансбдоминальная ультразвуковая диагностика заболеваний пищевода // Кремлевская медицина. – 2000. – №1. – С.80-83.
3. Бурков Г. Ультразвуковая диагностика аксиальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – №2. – С.80-82.
4. Бурков Г. Эндоскопическая эхография в диагностике заболеваний органов пищеварения // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар, 1996. – Т.3. – С.279-295.
5. Бурков Г., Арутюнов А.Г. Ультразвуковая диагностика заболеваний дистального отдела пищевода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – №2. – С.193.
6. Брандл Г. Трехмерный ультразвук – новая эпоха. – Интернет: <http://www.medison.ru/si/n3.htm>.
7. Власов П.В., Рабухина Н.А. Рентгенологическое исследование пищевода // Медицинская визуализация. – 2007. – №5. – С.30-50.
8. Казакевич В.И., Митина Л.А., Степанов С.О. Возможности чрескожного ультразвукового исследования шеи и средостения при раке верхней трети пищевода // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Т. XXI. №5. – С.28-34.
9. Камалетдинова Ю.Ю. Оптимизация диагностики предраковых заболеваний, рака пищевода и кардиальной

при использовании объемного энергетического доплера близко к поверхности язвенного дефекта определяется сосуд, создающий опасность кровотечения (рис. 18).

В трех случаях после операции по поводу рака пищевода диагностировано прогрессирование опухолевого процесса в проекции эзофагогастроанастомоза с характерной ультразвуковой картиной симптома пораженного полого органа – сдавление просвета гипоехогенной тканью с нарушением послойной дифференциации стенки (рис. 19).

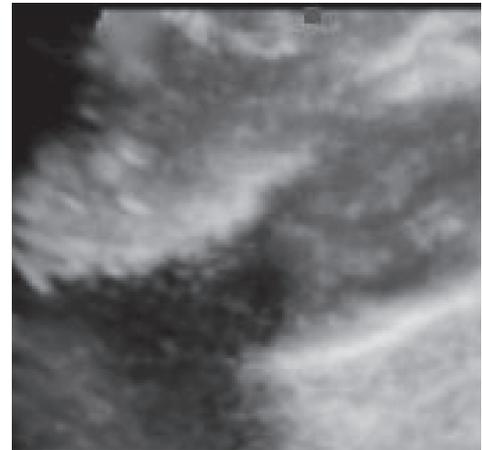


Рис. 19. Трехмерное ультразвуковое сканирование эзофагогастроанастомоза. Прогрессирование опухолевого процесса.

Таким образом, объемная ультразвуковая реконструкция благодаря достижениям компьютерных технологий способствует диагностике ряда заболеваний пищевода, определению распространенности, степени выраженности патологического процесса и его топографо-анатомическое соотношение с окружающими структурами, позволяя проводить как первичное обследование, так и динамическое наблюдение больных с оценкой выраженности патологического процесса и результатов лечения. Надеемся, что представленные данные позволят клиницистам получить более полную информацию в оценке состоятельности пищевода.

части желудка на фоне аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2006. – 12 с.

10. Клишина И.Н. Значение трансбдоминального ультразвукового исследования в диагностике патологии дистального отдела пищевода: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2006. – 15 с.

11. Колесникова Е.В. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и оценке эффекта противоопухолевой терапии новообразований пищевода и желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 32 с.

12. Лемешко З.А. Значение ультразвуковых исследований в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – №2. – С.84-90.

13. Лемешко З.А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии: возможности совершенствования // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №1. – С.136-144.

14. Митина Л.А., Казакевич В.И., Немудров В.В., Романов Д.В. Применение новой программы трехмерного построения при эндосонаографическом исследовании опухолей пищевода // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. XV. №5. Прил. №26. – С.143.

15. Панфилов С.А., Фомичев О.М., Тарасов М.В., Магомедов Р.А. Диагностические возможности трехмерного ультрасонаографического исследования. – Интернет: <http://medi.ru/doc/6400613.htm>. С.1-17.

16. Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 103. №4. – С.21-30.

17. Трофимова Е.Ю. Ультразвуковая диагностика рака пищевода // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №3. – С.35-39.

18. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 244 с.

19. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.61-64.

20. Estmat G. Three-dimensional ultrasonography in hepatogastroenterology // Clinical application of 3D sonography. / A. Kurjiak, S. Kupesic, eds. – New-York-London: Parthenon Publ. Group, 2000. – P.235-241.

21. Glenn T.F. Esophageal cancer. Facts, figures and screening // Gastroenterol. Nurs. – 2001. – Vol. 24. №6. – P.271-273.

22. Kossof G., Kadi A.P. Griffiths K.A. Transducer rotation: a useful scanning maneuver in three-dimensional ultrasonic volumetric imaging. // Radiology. – 1995. – Vol. 195. №3. – P.870-872.

23. Meyenberg C., Fantin A.C. Esophageal carcinoma: current staging strategies // Resent. Results Cancer Res. – 2000. – Vol.155. – P.63-72.

24. Nelson T., Downey D., Pretorius D., Fenster A. Abdomen. Three-dimensional ultrasonography. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. – P.151-167.

25. Webber J.D., Shiller N.B., Ring E.J., et al. Three-dimensional ultrasound identification of aortic plaque // Am. J. Card. Imaging. – 1995. – Vol. 9. 4. – P.245-249.

26. Zhu S.Y., Liu R.C., Chen L.H., et al. Sonographic anatomy of cervical esophagus // J Clin. Ultrasound. – 2004. – Vol. 32. №4. – P.163-171.

**Информация об авторах:** Кошель Андрей Петрович – директор, д.м.н., профессор, 636013, Томская область, г. Северск, п.Чекист-2, Медицинский центр №2, офис 126, e-mail: gastrocentr@mail.ru; Дибина Татьяна Викторовна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Клоков Сергей Сергеевич – заместитель директора по клинической работе, к.м.н.; Артеменко Максим Владимирович – научный сотрудник, к.м.н.; Панкратов Иван Владимирович – научный сотрудник, к.м.н.

© УRSУЛЕНКО Е.В., МАРТЫНОВИЧ Н.Н., ТОЛМАЧЕВА О.П., ОВАНЕСЯН С.В. – 2012  
УДК 616-005.1-053.31-06

### СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У РЕБЕНКА 6 НЕДЕЛЬ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕМОТОРАКСОМ

Елена Владимировна Урсуленико<sup>1</sup>, Наталья Николаевна Мартынович<sup>2</sup>,  
Ольга Петровна Толмачева<sup>1</sup>, Светлана Викторовна Ованесян<sup>1</sup>

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

<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.** В обзоре приведены данные литературы и 13 собственных наблюдений поздней геморрагической болезни новорожденных. Представлен современный взгляд на клиническую картину, лечение, профилактику поздней геморрагической болезни новорожденных. Приводится клинический случай данного заболевания у ребёнка 6 недель.

**Ключевые слова:** геморрагическая болезнь, новорожденные, клиническая картина, лечение, профилактика.

### THE CASE OF LATE HEMORRHAGIC DISEASE AT THE CHILD 6 WEEKS OLD, COMPLICATED WITH SUBDURAL HEMATOMA AND HEMOTHORACES

E.V. Ursulenko<sup>1</sup>, N.N. Martynovich<sup>2</sup>, O.P. Tolmachova<sup>1</sup>, S.V. Ovanesyan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Regional Childrens Hospital; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In review are brought the literature data and 13 own observations of late hemorrhagic diseases infants. Presented modern view of her clinical picture, treatment, prevention. Also presented the case of late hemorrhagic diseases at the child 6 weeks old.

**Key words:** hemorrhagic diseases, infants, a clinical picture, treatment, prevention.

Геморрагическая болезнь новорожденных (ГрБН) – определяет любые кровотечения, связанные с дефицитом витамина К и сниженной активностью свертывающих факторов II, VII, IX и X.

ГрБН развивается у 0,25-1,5% новорожденных при отсутствии профилактики ее витамином К. За рубежом после повсеместного введения в клиническую практику парентерального назначения витамина К в дозе 1 мг сразу после рождения частота ГрБН резко снизилась – до 0,01% и менее.

**Патогенез.** Биологическая роль витамина К заключается в активировании процесса  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) и факторе Стюарт-Проуэра (X фактор), а также в антипротеазах С и S плазмы, участвующих в антисвертывающих механизмах и остеокальцине, и некоторых других белках.

При недостатке витамина К в печени образуются неактивные акарбоксии-PIVKA, которые не способны связывать Са<sup>++</sup> и полноценно участвовать в свертывании крови. Используя различные методики определения PIVKA в пуповинной крови, были получены противоречивые результаты, которые показали, что чем более совершенен анализатор для определения упомянутых факторов, тем выше частота обна-

ружения PIVKA даже у внешне здоровых доношенных новорожденных.

Установлено, что витамин К очень плохо проникает через плаценту, и уровень его в пуповинной крови всегда ниже, чем у матери. При этом нередко выявляются дети с практически нулевым уровнем витамина К. К сожалению, не всегда можно предсказать, у какого ребенка имеется такая ситуация. Известно, что факторами, способствующими К-гиповитаминозу у новорожденного, являются назначение матери антикоагулянтов непрямого действия (из группы неодикумарина), противосудорожных препаратов (фенobarбитал, дифенин и др.), больших доз антибиотиков широкого спектра действия, а также имеющийся в анамнезе место гестоз на фоне низкого синтеза эстрогенов (суточная экскреция эстрогенов с мочой <10 мг), гепато- и энтеропатий, дисбиозов и дисбактериозов кишечника у матери. Однако у ряда доношенных детей с К-витаминодефицитом выявить провоцирующие факторы не удается, в связи с чем Американской академией педиатрии с 1960 г. рекомендовано всем новорожденным детям сразу после рождения назначать витамин К.

В организм человека витамин К поступает в виде филлохинона (2-метил, 1,3-фитил-14-нафтохинон) – витамина К, содержащегося в растительной пище. Минимальная суточная потребность в витамине К – 2 мкг/кг. Кроме того, микро-

флора кишечника синтезирует менахинон – витамин K<sub>2</sub>, но у взрослых он минимально или вообще не всасывается из кишечника, тогда как у младенцев всасывается и является важным источником витамина K для организма. Поэтому у новорожденных и грудных детей диарея, прием антибиотиков широкого спектра действия, особенно цефалоспоринов III поколения, подавляющих микрофлору кишечника, может вызвать дефицит витамина K и геморрагии. В молозиве и женском молоке витамина K содержится в среднем 2 мкг/л, тогда как в коровьем – в среднем 5 мкг/л. Таким образом, женское молоко не может обеспечить потребности новорожденного в витамине K, и дополнительно необходим его синтез кишечной микрофлорой. Однако становление микрофлоры кишечника на протяжении первой недели жизни происходит постепенно, и в первые дни жизни синтез витамина K недостаточно активен. С другой стороны, еще в 50-х годах прошлого века было установлено, что ГрБН развивается чаще у детей, находящихся на естественном вскармливании, чем на искусственном.

**Классификация.** Различают раннюю (впервые 24 ч жизни), классическую (1-5-й дни жизни) и позднюю (2-8-я недели жизни, реже до 6 мес.) ГрБН. Все три формы обусловлены дефицитом витамина K. *В настоящее время в зарубежных руководствах вместо ГрБН используется термин витамин-K-зависимый геморрагический синдром.*

**Ранняя форма ГрБН** обычно связана с лекарственной терапией матери (противосудорожные препараты, оральные антикоагулянты, антибиотики широкого спектра действия, особенно гепатотоксичные). Еще в 50-х годах XX века было показано, что ацетилсалициловая кислота, получаемая матерью непосредственно до родов, может вызывать кровоточивость у новорожденного. Общеизвестно, что этот эффект обусловлен ингибирующим влиянием ацетилсалициловой кислоты на функциональную активность тромбоцитов плода. Таким же эффектом обладает индометацин. Отрицательное действие других тромбоцитарных ингибиторов, назначаемых матери, на тромбоциты плода не столь очевидно. Однако, если ребенок имеет наследственную тромбоцитопатию (а таких лиц в популяции около 5%) или матери, или больному ребенку одновременно назначено более трех тромбоцитарных ингибиторов, то реальна и очень высока возможность развития геморрагического синдрома у ребенка, в том числе и в первые сутки жизни.

**Клиническая картина.** Ранняя форма ГрБН может начаться еще внутриутробно, когда у ребенка уже при рождении обнаруживают внутричерепные кровоизлияния при нейросонографии головного мозга, визуальное кефалогематомы, кожные геморрагии, кровотечения из пупка. Такая возможность доказана многими педиатрами [1,2]. Конечно, в переходе K-витаминодефицита в геморрагический синдром провоцирующую роль играют тяжелая асфиксия, родовая травматизм. Кожный геморрагический синдром особенно выраженным может быть в подлежащей части (ягодицы, кровоизлияния под апоневроз и др.), на месте наложения электродов при мониторинге наблюдении. Как проявления ранней ГрБН возможны и легочные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости (особенно часто печень, селезенку, надпочечники), мелена.

**Классическая ГрБН.** Синтез факторов свертывания у новорожденных умеренно снижен вследствие незрелости печени. Дальнейшее снижение свертывающей активности этих факторов объясняется относительным дефицитом витамина K, который может поступать с пищей и синтезироваться бактериями кишечника. Поскольку в первые дни жизни дети получают витамин K в очень малых количествах, а их кишечник еще не колонизирован бактериями, то по мере истощения ограниченных запасов витамина, его дефицит становится выраженным, а между 1-7-м днями жизни могут развиваться кровотечения. Это состояние называется классической геморрагической болезнью новорожденных.

**Клиническая картина.** У ребенка, находящегося на естественном вскармливании, появляются мелена и кровавая рвота (гематемезис), могут быть кожные геморрагии (экхимозы, петехии), кровотечения при отпадении остатка пуповины или у мальчиков – после обрезания крайней плоти, носовые кровотечения, кефалогематомы, кровоизлияния под апоневроз. У детей с тяжелой гипоксией, родовыми травмами дефицит витамина K может проявляться и в виде внутри-

черепных кровоизлияний, а также внутренних гематом или легочных и других кровотечений.

Результаты лабораторных исследований позволяют предположить недостаточность витамина K, если при нормальном числе тромбоцитов отмечается удлинение парциального тромбластинового времени (ПТВ) и протромбинового времени (ПТВ).

**Поздняя ГрБН** была впервые идентифицирована в 70-х годах прошлого века, когда было обращено внимание, что у детей, вскармливаемых грудью (обычно первых трех месяцев жизни), различные патологические состояния чаще осложняются внутричерепными геморрагиями и другими явлениями повышенной кровоточивости, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Выяснилось, что подавляющее большинство детей с поздней ГрБН не получили сразу после рождения витамин K или его назначали лишь внутрь.

**Частота поздней ГрБН**, согласно обзору W.E. Hathaway (1987), колеблется от 4 до 10 на 10 000 новорожденных, в Англии – 1:1200, Японии – 1:1700, Таиланде – 3:1200. В США с целью профилактики геморрагического синдрома с 1960 года всем детям при рождении парентерально вводят витамин K.

Парентерально введенный витамин K в дозе 1 мг уже через несколько часов приводит к резкому повышению уровня витамина K-зависимых факторов свертывания крови. Следует отметить, что витамин K, назначенный внутрь, создает концентрацию в крови в десятки – сотни раз меньше, чем введенный парентерально, и степень его эффективности невозможно предсказать, так как он плохо всасывается в кишечнике ребенка.

Поздняя ГрБН является чаще результатом различных заболеваний новорожденных или обусловлена тем, что сразу после рождения новорожденные не получают витамин K или его назначали лишь внутрь. Провоцирующими факторами для клинического выявления или даже развития этой формы дефицита витамина K могут быть диарея с мальабсорбцией жиров, продолжающаяся более 1 недели, атрезия желчевыводящих путей, гепатит и другие виды холестатических желтух, кистозный панкреатит, массивная антибиотикотерапия с использованием препаратов широкого спектра действия, дефицит альфа-антитрипсина, абetalipoproteinемия, целиакия.

**Клиническими проявлениями поздней ГрБН** могут быть внутричерепные кровоизлияния (более чем у 50%), обширные кожные экхимозы, мелена, гематемезис, кровотечения из мест инъекций. Полипрагмазия, особенно с использованием одновременно трех и более тромбоцитарных ингибиторов, увеличивает риск выявления геморрагии при дефиците витамина K.

Одно кровотечение может быть и следствием внешнего воздействия – например, ранки, нанесенной при взятии анализа крови при скрининге новорожденных. Изредка ГрБН обнаруживается после проведения обрезания.

Но, самое опасное проявление болезни – внутричерепное кровотечение. Статистические данные свидетельствуют о том, что более чем у 50% младенцев, которым был диагностирован поздний вариант геморрагической болезни, наблюдались именно *внутричерепные кровотечения, которые примерно в 30% случаев приводят к смерти или тяжелому необратимому повреждению мозга, ведущему к инвалидности* [4].

Это особенно трагично потому, что заболевание можно надежно предотвратить. Многие младенцы, у которых развивалась тяжелая геморрагия, до этого имели малые «предупреждающие» кровотечения. Поэтому если у ребенка имеются какие-либо признаки кровотечения, об этом нужно немедленно сообщить участковому педиатру.

Поздняя ГрБН наблюдается преимущественно при клинических состояниях, связанных с нарушением абсорбции витамина K, но кроме того, может быть и начальным признаком таких болезней, как муковисцидоз, билиарная атрезия, гепатит, целиакия, мальабсорбция и т.д. В случае, когда не удается выявить конкретную причину заболевания, то правомочен диагноз идиопатической поздней ГрБН.

Диагноз ставят на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГрБН), клинических данных и подтверждают данными лабораторных исследований (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика лабораторных показателей коагулограммы при геморрагических состояниях детей периода новорожденности

Показатели и их нормальные величины у взрослых и детей старше 1 года	Нормальные величины у здоровых доношенных новорожденных	Геморрагическая болезнь новорожденных (витамино-дефицит)	Патология печени (печеночная коагулопатия)
Количество тромбоцитов (200-400 x 10 <sup>9</sup> /л)	150-400 x 10 <sup>9</sup> /л	Нормальное	Нормальное
Протромбинное время (12-14 с)	13-16	Увеличено	Увеличено
Тромбиновое время (10-12 с)	10-16	Нормальное	Увеличено
Парциальное тромбопластиновое время (35-45 с)	45-65	Увеличено	Увеличено
Фибриноген (2,5-4,0 г/л)	1,5-3,0	Норма	Норма или немного снижен

При ГрБН уровень протромбина обычно составляет около 10% от уровня у взрослых или ниже, выраженность снижения других витамин-К-зависимых факторов свертывания крови может варьировать. Уровни фибриногена и других факторов свертывания крови, количество тромбоцитов обычно без отклонений от нормы.

**Лечение ГрБН** сводится к соблюдению основных следующих принципов. Кормление сцеженным материнским молоком 7 раз в сутки в соответствии с возрастными потребностями. Витамин К внутривенно (предпочтительнее) или внутримышечно. Обычно в течение 4 ч после внутривенного вливания витамина К протромбиновое и парциальное тромбопластиновое время нормализуется. Если клинически и лабораторно улучшения не произошло, то вероятно, у ребенка не ГрБН, а либо печеночная, либо какая-то другая патология, в том числе наследственные коагулопатии.

Доза вводимого витамина К – 1 мг. В нашей стране пока преимущественно назначают викасол (витамин К<sub>3</sub>) – водорастворимое производное менадиона, менее эффективное, чем филлохинон – витамин К. Фармакологический эффект Викасола происходит опосредованно через образующиеся из него в печени филлохинон и менадион. Учитывая то, что лишь небольшой процент Викасола превращается в филлохинон и менадион, при ГрБН его вводят дважды с интервалом 12 ч. Доношенным новорожденным назначают 5 мг Викасола (внутривенно или внутримышечно), а недоношенным – 2-3 мг. Иногда, для того чтобы уровень витамин К-зависимых факторов свертывания крови стал большим, чем 30% от уровня взрослых, Викасол вводят не только 2, но даже 3 раза.

Высокие дозы Викасола (>10 мг) или длительное его назначение опасны из-за возможности образования в эритроцитах телец Гейнца, развития гипербилирубинемии. Викасол увеличивает нестабильность глутатиона эритроцитов и уменьшает возможность его восстановления, вероятно, блокируя глутатионредуктазу. Это и приводит к образованию преципитатов гемоглобина – телец Гейнца.

При обильном или рецидивирующем кровотечении с явлениями постгеморрагической анемии внутривенно переливают свежзамороженную плазму или свежую (не более 2 дней консервирования) кровь в дозе 15 мл/кг на введение.

**Профилактика.** Внутримышечное введение вскоре после рождения витамина К – эффективное средство профилактики ГрБН. Недоношенным детям вводят 0,5 мг, а доношенным – 1 мг витамина К, хотя вполне достаточно и меньшая доза (0,025 мг), но все же предпочитают не рисковать и назначать витамин К в некотором избытке. Дозы Викасола – 1 мг/кг массы тела. В некоторых странах все же считают, что здоровым доношенным детям при абсолютно гладком течении беременности можно ограничиться и повторным в течение 2-3 дней введением внутрь витамина К в дозе 2 мг, но таких стран становится все меньше. Дело в том, что оральное применение витамина К недостаточно эффективно в плане профилактики поздней ГрБН. [6] считают, что еженедельный прием внутрь 1 мг витамина К у всех детей, находящихся на естественном вскармливании, является эффективной профилактикой поздней ГрБН. Аналогично надо поступать и с детьми, находящимися на полном парентеральном питании, получающими длительную антибиотикотерапию, а также имеющими признаки мальабсорбции. И все же лучше все

детям с обструктивной желтухой, больным недоношенным, получающим антибиотики широкого спектра действия, детям, находящимся на полном парентеральном питании, внутримышечно вводить витамин К один раз в 5-7 дней – доза может быть минимальной, т.е. Викасол – по 2 мг.

В периоде беременности для профилактики ранней ГрБН эффективным считается назначение матери витамина К по 20 мг/день в течение 2 недель до родов. Сразу после рождения новорожденному показано внутримышечное введение витамина К в обычной дозе.

В 1990 г. N.R. Butler и соавт. опубликовали работу [5], в которой

показали ассоциацию повышенной частоты рака у детей в течение 20 лет и профилактического введения витамина К. Однако ряд последующих исследований не подтвердил этой связи (H. Ekelund и соавт., 1993; и др.) [6].

Ряд отечественных детских гематологов утверждает, что раннее прикладывание новорожденного к груди (впервые полчаса после рождения) обладает некоторым профилактическим эффектом в плане уменьшения интенсивности снижения уровня витамин К-зависимых факторов свертывания крови к 3-5-му дню жизни. Мы считаем, что раннее прикладывание к груди не должно быть аргументом против профилактического парентерального введения витамина К.

Отношение к профилактическому введению витамина К матери до родов или в родах для профилактики ГрБН неоднозначно. Такой видный авторитет в области неонатального гемостаза, как W.T. Hathaway (1987) [1], был против такого назначения, считая его неэффективным, не отменяющим постнатальную профилактику. В то же время у матерей с эпилепсией, т.е. получающих противосудорожные препараты, все же рекомендуют назначать внутрь витамин К в дозе 20 мг/сут. в течение 2 недель до родов или 10 мг Викасола внутримышечно в родах, что не отменяет необходимость парентерального введения витамина К ребенку сразу после рождения.

За 2006-2011 годы в отделении онкогематологии ГБУЗ ИГОДКБ выявлено 13 детей с поздней геморрагической болезнью новорожденных, из них от 1 до 3 месяцев – 9 детей, от 4 до 6 месяцев – 4 ребенка. Интересно отметить, что у большинства детей наблюдались клинические проявления в виде кровотечения из мест инъекций, межмышечных постинъекционных гематом (после в/м введения профилактических прививок – 5 человек, отсроченное кровотечение из пальца после взятия анализа крови на общий анализ – 4 ребенка). У троих детей поздняя ГрБН проявилась острым нарушением мозгового кровообращения. Один ребенок поступил к нам с отсроченным послеоперационным кровотечением после операции по поводу дивертикула Меккеля.

Мы представляем случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель.

*Ребенок Т., 17.09.2011. года рождения, впервые поступил в ГУЗ ИГОДКБ 01.11.2011. (в возрасте 6 недель) с жалобами на слабость, адинамию, резкую бледность, «загруженность».*

*Из анамнеза: ребенок от II беременности, I срочных родов в 39 недель, обвитием пуповины вокруг шеи. Оценка по Ангар 8-10 баллов. Выписан на 5-ые сутки. При выписке из роддома диагноз: Угрожаем по ППЦНС, гидроцефальный синдром. Вес при рождении 2960. Уровень билирубина при выписке 227 мг/дл. Ребенок на грудном вскармливании. За 1-ый месяц набрал в весе 1150 грамм. За две недели до поступления мать перенесла ОРВИ. Утром 31.10.2011. у ребенка появилось немотивированное беспокойство, в 23 часа того же дня мальчик осмотрен педиатром «Скорой помощи» (СП), причины беспокойства не установлено. Лечение не проводилось. В 02.30. у ребенка поднялась температура до 38,5°C, мать позвонила на «Скорую помощь», посоветовали дать ¼ таблетку парацетамола. После приема препарата температура снизилась, однако, ребенок продолжал беспокоиться. Около 6 часов утра 01.11.2011. резко побледнел, стал вялым, адинамичным, «обмяк», появилось «стонущее» дыхание, одышка. Вновь вы-*



Рис. 1. МСКТ головного мозга от 02.11.2011.

званной СП ребёнок доставлен в отделение реанимации ЦРБ города Ангарска. Объективно: сознание сопорозное, резкая бледность кожных покровов, взгляд не фиксирует, одышка до 50 в минуту. БР выбухает, напряжён. Взят ОАК, в котором выявлена тяжёлая анемия (Hb=49 г/л). В биохимическом анализе крови все показатели, включая, АЛТ, АСТ – в норме, уровень билирубина – 103 мг/дл, прямой – 53 мг/дл, не прямой – 50 мг/дл. В коагулограмме протромбиновое время – нет свёртывания, фибриноген снижен, ретракция – нет сгустка. Проведена рентгенография грудной клетки, на которой выявлен гидроторакс справа. Проведена плевральная пункция, получено 55 мл крови. Проведена консультация по телефону с гематологом ГУЗ ИГОДКБ. Диагностирована: Коагулопатия с дефицитом витамина К на фоне незрелости печени. Рекомендовано введение Викасола, проведение трансфузии эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы. После выполнения данных рекомендаций 01.11.2011. в 21.10. ребёнок был переведен в ГУЗ ИГОДКБ.

При осмотре состояние мальчика крайне тяжёлое, Т в норме, кожные покровы бледные, «мраморные». БР 2,0\*2,5 см, резко выбухает, значительно напряжён, пульсация снижена. ЧМН – зрачки симметричные, зрачковые рефлексы сохранены, лицо симметричное, нистагма нет, бульбарных расстройств нет, язык по средней линии. Положительные менингеальные синдромы: ригидность мышц затылка, Кернига, Брудзинского. Дыхание в лёгких ослаблено, перкуторный звук притуплён справа по задней поверхности. В

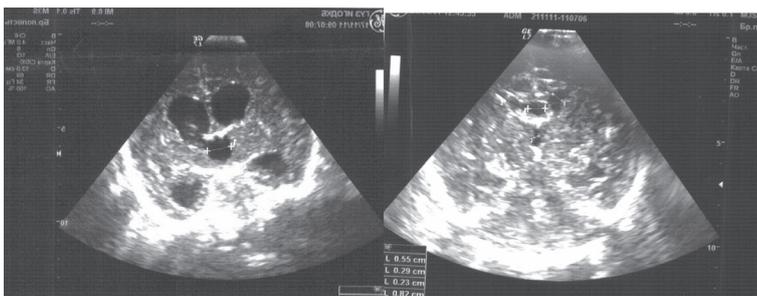


Рис. 2. Нейросонография от 18.11.11., от 21.11.2011.

ОАК при поступлении Hb=91 г/л, тромбоциты  $145 \cdot 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови общий билирубин 42,6 мг/дл, прямой 29,77 мг/дл. В коагулограмме, взятой при поступлении в ГУЗ ИГОДКБ, после введения викасола, СЗП в городе Ангарске, все показатели в норме: протромбиновое время 9,9 секунд (донор 10,2), АПТВ 31,7 секунд (донор 26,5), фибриноген 3,1 г/л. На УЗИ справа и слева в плевральной полости ви-

зуализируется неоднородная жидкость, ширина расхождения плевры по лопаточной линии справа до 0,8 см, слева до 0,4 см. В обоих лёгких по лопаточной и паравертебральной линиям ниже угла лопатки участки сниженной воздушности размерами 1,5-2,0 см. Заключение: Двусторонний гемоторакс. На УЗИ органов брюшной полости умеренная гепатомегалия. В экстренном порядке проведена нейросонография головного мозга. Заключение: Эпи-субдуральная гематома слева со смещением структур мозга слева направо на 0,7 см и сдавлением левого бокового желудочка. Осмотрен неврологом, диагностировано: Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Эпи-субдуральная гематома слева со смещением структур мозга слева направо и сдавлением левого бокового желудочка. Внутрочерепной гипертензионный синдром. Эпилептический синдром. Осмотрен нейрохирургом. Заключение: Субдуральнопаренхиматозное кровоизлияние. Окулист: Глазное дно в норме. МСКТ головного мозга от 02.11.2011. Заключение: Левосторонняя субдуральная и субтенториальная гематома.

Таблица 2

Данные лабораторного обследования пациента на ВУИ, гепатиты

Анализы	03.11.2011.
Антитела к цитомегаловирусу класса IgG	<b>Положительный, 3,6</b>
Антитела к цитомегаловирусу класса IgM	<b>Положительный, 1,91</b>
Антитела к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 класса Ig M	отрицательный
Антитела к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 класса Ig G	<b>Положительный, 6,9</b>
Эпштейн-Барр вирус Ig G	<b>Положительный, 3,5</b>
Эпштейн-Барр вирус Ig M	отрицательный
HBsAg (диагностика гепатита В)	отрицательный
Антитела к HCV (диагностика гепатита С)	отрицательный
ДНК цитомегаловируса (кровь)	не обнаружена
РНК гепатита С	не обнаружена
ДНК гепатита В	не обнаружена
РНК энтеровирусной инфекции (кровь)	не обнаружена
ДНК цитомегаловируса (ликвор)	не обнаружена
ДНК вируса Эпштейн-Барра (ликвор)	не обнаружена
ДНК вируса герпеса (ликвор)	не обнаружена
ДНК микобактерии туберкулёза (ликвор)	не обнаружена
РНК энтеровирусной инфекции (ликвор)	не обнаружена

В связи с развитием сдавления головного мозга острой субдуральной гематомой слева, отёком, набуханием головного мозга, синдромом латеральной дислокации мозга, правосторонним гемипарезом 02.11.2011. была проведена операция: костно-пластическая трепанация черепа. Удаление острой субдуральной гематомы. Установка датчика ВЧД.

17.11.2011 возникло осложнение в виде декомпенсированной внутренней окклюзионной постгеморрагической гидроцефалии, в связи с чем, 18.11.2011 проведена операция: вентрикулосубгальное дренирование. После операции на серии нейросонографий данных за гидроцефалию нет. Параллельно ребёнок был обследован на ВУИ, гепатиты.

После проведенной операции в состоянии ребенка отмечалась положительная динамика. На 34 сутки выписан в удовлетворительном состоянии с клиническим диагнозом: Основной диагноз: Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных (витамины К зависимый геморрагический синдром). Осложнение: Острое нарушение мозгового кровообращения (субдуральная гематома слева). Сдавление головного мозга. Отёк, набухание головного мозга. Синдром латеральной дислокации мозга. Правосторонний гемипарез. Декомпенсированная внутренняя окклюзионная постгеморрагическая гидроцефалия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология/онкология детского возраста / Под ред. А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатовой. – М.: МЕДПРАКТИКА, 2004. – С.304-330.
2. Папаян А.В., Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. – Л.: Медицина, 1982. – 288 с.
3. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Ньюдиамед, 2007. – С.582.

4. Чумакова Г.Н., Вебер И.Н. Дюкова Э.В. Геморрагические расстройства у новорожденных. Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.rusmedserver.ru/neonatalogia2/24.html>
5. Butler N.R. Cancer nursing: principles and practice // Osteoporos Int. – 2007. – Vol. 18. №7. – P.963-972.
6. Eklund A., Smielewski P., Chambers I., et al. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance // Med Biol Eng Comput. – 2007. – Vol. 45. №8. – P.719-735.

**Информация об авторах:** Урсуленко Елена Владимировна – врач онкогематологического отделения, 664022, г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4, e-mail: ursulenko66@yandex.ru; Мартынович Наталья Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: mn-07@bk.ru; Толмачева Ольга Петровна – врач онкогематологического отделения; Ованесян Светлана Викторовна – врач онкогематологического отделения.

© СВИСТУНОВ В.В. – 2012

УДК: [616.24-002-06:616.98:578.831]-037

## ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ В СОМАТИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ Г. ИРКУТСКЕ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА В 2009 Г.

Владимир Владимирович Свистунов

(МАУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

**Резюме.** Приведены некоторые клинические сведения и результаты аутопсий 6 умерших от вирусно-бактериальных поражений легких в период эпидемии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа в г. Иркутске в ноябре-декабре 2009 г.

**Ключевые слова:** вирусно-бактериальные поражения, морфология, сложности диагностики.

## THE CHARACTERISTIC OF CASES OF LETHAL OUTCOMES FROM ACUTE PNEUMONIAS IN SOMATIC HOSPITALS IRKUTSK IN A FLU EPIDEMIC IN 2009

V.V. Svistunov

(Irkutsk Municipal Clinical Hospital No 1)

**Summary.** Some clinical data and results of autopsy of 6 lungs which have died of virus and bacterial defeats in epidemic of sharp respiratory virus infections and flu are given in Irkutsk in November-December, 2009.

**Key words:** virus and bacterial defeats, morphology, difficulties of diagnostics.

Высокая смертность от пневмоний, которая сохраняется до настоящего времени, является серьезной проблемой, касающейся всех разделов клинической медицины. В России по данным О.В. Зайратьянца, Г.Б. Ковальского и соавт., смертность от острых пневмоний составляет 20,1 на 100 тыс. населения [1,3]. В Иркутске, по данным статистического отдела департамента здравоохранения, в 2008 г. этот показатель составил 51 на 100 тыс. [2]. В большинстве публикаций, посвященных различным аспектам острых пневмоний, указывается на значительную роль предшествующих вирусных инфекций для их развития. Однако каков удельный вирусных и вирусно-бактериальных поражений легких в структуре летальности неясно, поскольку уверенной статистики в отношении этого показателя нет, а все острые пневмонии, рассматриваясь *en masse*, не разделяются даже по этиологии.

В ноябре-декабре 2009 г., в период резкого подъема заболеваемости населения г. Иркутска ОРВИ и гриппом, нами были выполнены 6 аутопсий умерших в соматических стационарах города с клиническим диагнозом – «острая внебольничная пневмония вирусно-бактериальной этиологии». Некоторые статистические и клинические сведения, а так же отчет о выполненных аутопсиях по этим случаям мы приводим ниже.

Распределение умерших по полу было равным: 3 мужчин и 3 женщин. В 4-х наблюдениях возраст умерших составил от 26 до 37 лет, в 2-х – 58 лет (мужчина) и 81 год (женщина).

Анамнестические сведения были схожи. Заболевание начиналось с симптомов ОРВИ: повышения температуры, кашля, насморка, недомогания, слабости, головной боли, одышки. Облегчения от приема жаропонижающих и противовоспалительных препаратов не наступало. Поводом для обращения к врачу и последующей госпитализации во всех наблюдениях послужила нарастающая одышка. Продолжительность заболевания до госпитализации составила в 1 случае 4 дня, в 2-х случаях – 6 дней, в 1 случае – 8 дней и в 2-х – 14 дней. Из вредных привычек: в 1 случае в анамнезе отмечено злоупотребление алкоголем (мужчина 58 лет). Сведения в отношении вредных привычек других больных отсутствовали. Однако, в 3-х случаях, родственники умерших не исключали возможность употребления наркотиков (женщина 37 лет и 2-е мужчин 26 и 37 лет). ВИЧ-инфицированных среди умерших не было.

В стационаре у больных отмечалось нарастание симптомов дыхательной недостаточности, что потребовало их перевода на искусственную вентиляцию лёгких, при этом улуч-

шения состояния не наступало, отмечалось снижение кислородной обеспеченности, усиление симптомов дыхательной недостаточности, угнетение сознания и развитие отека головного мозга, на фоне чего наступала смерть. Пребывание в стационаре в 1 случае составило 3 дня (женщина 81 года), в остальных от 6 до 10 дней. Общая продолжительность заболевания от появления симптомов ОРВИ до смерти в 5-ти наблюдениях была в пределах от 12 до 17 дней и в одном наблюдении – 7 дней (женщина 81 года).

Во всех случаях диагноз пневмонии был подтвержден рентгенологически. Несмотря на подозрения в отношении вирусной этиологии заболевания, прижизненного бактериологического и вирусологического исследований не проводилось. Заключительный клинический диагноз – внебольничная пневмония вирусно-бактериальной этиологии.

### Результаты патологоанатомического исследования

**Макроскопические изменения в лёгких.** Во всех случаях поражения были двухсторонними, масса лёгких составляла от 700 до 1200 г., изменений висцеральной плевры не было. Лёгкие были резко полнокровны, темно-красного или синюшно-красного цвета. На этом фоне в 4-х случаях были видны одиночные серые пневмонические очажки, выбухающие над поверхностью разреза, размерами до 1 см, располагавшиеся в задних отделах лёгких. В случае смерти 58 летнего мужчины, пневмонические очажки были множественными, иногда носили сливной характер. В 2-х случаях очаговых изменений в лёгких не было (мужчины 26 и 37 лет). При надавливании с поверхности разреза стекала геморрагическая жидкость. При исследовании трахеи у всех умерших отмечалась гиперемия слизистой, иногда с точечными и сливными геморрагиями, в просвете была вязкая слизь с геморрагическим компонентом. В мелких бронхах имелся слизистый и геморрагический экссудат.

**Микроскопические изменения в респираторном тракте и лёгких.** При исследовании трахеи отмечалось полнокровие сосудов, кровоизлияния, очаги регенерации эпителия, напоминающие метаплазию респираторного эпителия в многослойный плоский. Иногда эпителий был слущен, эрозивная поверхность замещалась фибрином, среди которого были видны эритроциты, лимфоциты, лейкоциты. При окраске мазков-отпечатков по Павловскому в цитоплазме некоторых клеток определялись фуксинофильные включения. Изменения в легких были схожими. Во всех случаях имелись отчетливые признаки вирусного поражения, степень выраженности которых незначительно варьировала (рис. 1).

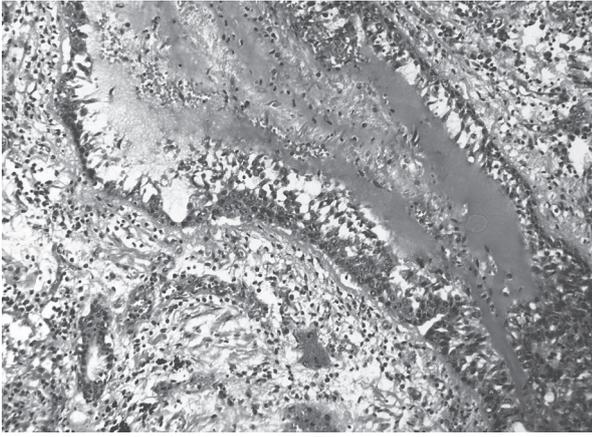


Рис. 1. Мужчина 37 лет. Сегментарный бронх. Случивание эпителия с признаками регенерации. В просвете слизисто-геморрагический экссудат, вокруг расстройства кровообращения, лимфоцитарные инфильтраты. Гематоксилин-эозин x200.

Преобладали расстройства кровообращения в виде резкого полнокровия, геморрагий. В просвете альвеол слущенный альвеолярный эпителий, аморфные белковые массы, серозная жидкость с примесью эритроцитов. Иногда видны одиночные крупные клетки с несколькими ядрами, лимфоциты. В просвете бронхов слизь, эритроциты, слущенный эпителий, имелись признаки регенерации слизистой, напоминающие метаплазию респираторного эпителия в многослойный плоский. В то же время на этом фоне были видны слабо выраженные признаки бактериального поражения: в части альвеол серозный и серозно-гнойный экссудат, слущенный альвеолярный эпителий, депозиты фибрина. Гистобактериоскопически – немногочисленные кокки, палочки. В случае смерти 58-летнего мужчины имелись признаки нагноения: местами межальвеолярные перегородки были разрушены, в экссудате преобладают лейкоциты. В просвете бронхов серозно-гнойный и гнойный экссудат. Гистобактериоскопически определялась различная микробиота (разнообразные кокки, палочки).

В 2-х наблюдениях (мужчины 26 и 37-и лет), которым проводилась ПЦР на грипп и герпетический вирус, очаговых изменений в лёгких не было. Отчетливо преобладали изменения, характерные для вирусного поражения. В трахее и крупных бронхах выраженный отек, набухание слизистой, слущивание эпителия, подслизистые геморрагии, участки регенерации эпителия с появлением резко уплотненных, напоминающих плоский эпителий клеток. В респираторных отделах на фоне расстройств кровообращения в просвете альвеол серозная и серозно-геморрагическая жидкость, белковые массы, слущенные, увеличенные в размерах альвеолоциты, иногда видны крупные клетки с несколькими ядрами (рис. 2). В случае положительной ПЦР на герпес, признаков характерных для герпетической инфекции (некрозов), не было. В отдельных полях зрения в просвете альвеол опреде-

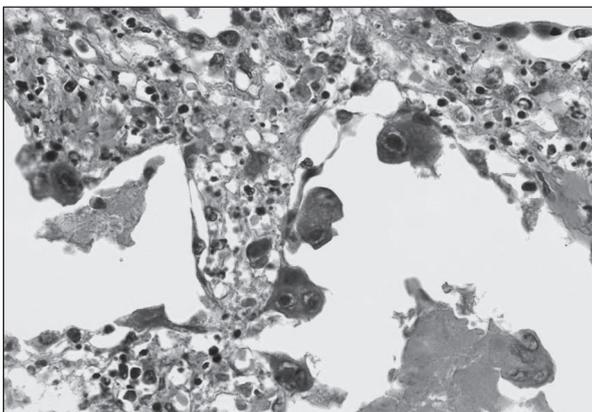


Рис. 2. Мужчина 37 лет. Срез лёгкого. Видны крупные альвеолоциты. Гематоксилин-эозин x 200.

лся серозный экссудат с небольшим числом лейкоцитов. Гистобактериоскопически микробиота представлена скудно, в основном небольшими палочками. При бактериологическом исследовании роста не получено.

В случае смерти 37-летнего мужчины (отрицательная ПЦР на грипп и герпес), наряду с морфологическими проявлениями вирусного поражения имелись слабые признаки бактериального присутствия: в части альвеол экссудат носил серозно-гнойный характер, иногда с примесью небольшого количества фибрина. Гистобактериоскопически определялось небольшое количество разнообразной микробиоты (мелкие и средние кокки, палочки). Результат бактериологического исследования – роста нет.

Общим и ярко выраженным для всех наблюдений микроскопическим признаком были множественные гиалиновые мембраны (рис. 3). Иногда они располагались на стенках альвеол равномерно, толщина их была одинаковой. В других полях зрения мембраны были различной толщины, иногда в виде широких полос, аморфных масс, заполняющих до половины просвета альвеол.

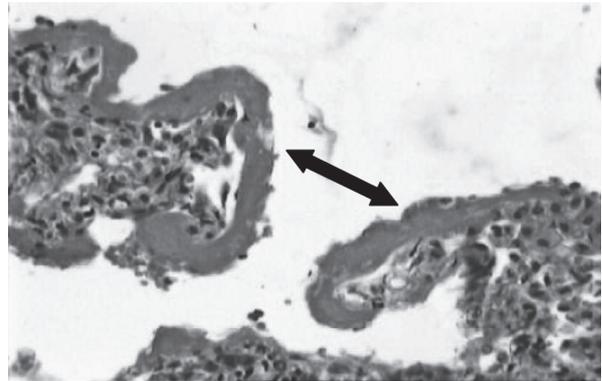


Рис. 3. Женщина 37 лет. Срез легкого. Гиалиновые мембраны (указаны стрелкой). Гематоксилин-эозин, x200.

Результаты бактериологического исследования и данные ПЦР: в 2-х наблюдениях был высеван *S. aureus*, в 1 – *Enterobacter*, в 1 – *P. agglomerans*, и в 2-х наблюдениях – роста не получено. У 2-х мужчин (26 и 37 лет) результаты ПЦР в отношении вируса гриппа, включая штамм A/H1N1, были отрицательными, при этом у 26-летнего мужчины результат оказался положительным в отношении герпетического вируса.

Морфологические изменения в легких в представленных случаях аутопсий, умерших от острых пневмоний в период эпидемии ОРВИ в г. Иркутске были схожими и характеризовались преобладанием вирус обусловленных изменений над бактериальными. Характер структурных изменений больше напоминал микроскопическую картину гриппа и совпадал с описаниями поражений легких при этом заболевании, имеющимися в литературе [4]. Степень выраженности изменений варьировала, но во всех случаях они сохранялись до финала заболевания. Особенности микроскопической картины были выраженные и распространенные расстройства кровообращения и формирование гиалиновых мембран, что делало картину схожей с респираторным дистресс-синдромом взрослых. Морфологические изменения, обусловленные бактериальным воздействием, были отчетливо выражены в случае смерти 58-летнего мужчины. Из оставшихся 5-ти случаев в 3-х их можно охарактеризовать как очаговые и слабо выраженные, в 2-х (мужчины 26 и 37 лет) они были минимальными и определялись лишь в отдельных полях зрения. Положительная ПЦР в отношении герпетического вируса в случае смерти 26-летнего мужчины, при микроскопической картине, схожей с гриппом, позволяет высказать предположение о смешанном поражении лёгких, обусловленном воздействием герпетического вируса и вируса гриппа. Более достоверно высказаться в отношении этиологии вирусной компоненты анализируемых случаев невозможно, поскольку вирусологическое исследование не проводилось. Дополнительными методами, позволяющими определить тот или иной вирус в тканях, например методикой постанов-

ки ПЦР в срезах, отделение не располагает. Причина смерти во всех случаях была связана с развитием дыхательной недостаточности, отека головного мозга. Все больные были госпитализированы в стационар в поздние сроки от начала заболевания с клиническими проявлениями прогрессирующей дыхательной недостаточности, обусловленной проявлениями респираторный дистресс-синдром взрослых, что и определило исход заболевания.

Увеличение числа вирусных инфекций создает необ-

ходимость для более широкого внедрения в повседневную практику вирусологических исследований. Особенно это актуально в периоды эпидемических вспышек ОРВИ и гриппа. Кроме того, крупные патологоанатомические отделения должны быть оснащены всем необходимым для проведения современных иммуно-морфологических исследований, позволяющих выявлять возбудителя в срезах, что, безусловно, повысит качество и точность диагностики инфекционных заболеваний различной, в том числе вирусной этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беялов Ф.И., Погодаева С.И., Пивень Д.В. и др. Медицинская демография и причины смертности населения г. Иркутска: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – 36 с.
2. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000 гг.) //Архив патологии.

– 2002. – 64 с.

3. Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. и др. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург. – М., 2006. – С.81.

4. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб: Сотис, 1993. – 363 с.

**Информация об авторе:** 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 224707, e-mail: vvsvistunov@gmail.com, Свистунов Владимир Владимирович – заведующий отделением, к.м.н.

© МАКСИКОВА Т.М., ГУБИН Г.И., КАЛЯГИН А.Н., ГУБИН Д.Г. – 2012  
УДК: 664.66.022.32/39

#### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПРОДУКТА ПИТАНИЯ (ВАФЛИ «СТЕША»)

Татьяна Михайловна Максикова<sup>1,2</sup>, Георгий Иннокентьевич Губин<sup>1</sup>,  
Алексей Николаевич Калягин<sup>2</sup>, Дмитрий Георгиевич Губин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин;  
<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Представлены результаты observational клинического исследования биологически активной добавки к пище (функционального продукта питания) вафель «Стеша», содержащих в своём составе лекарственную траву стевию. По результатам обследования 30 детей были отмечены положительные сдвиги в функциональном состоянии сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной систем, а также эмоциональном состоянии детей.

**Ключевые слова:** функциональный продукт питания, *Stevia rebaudiana*, дети.

#### POSSIBILITIES OF USE OF FUNCTIONAL FOOD STUFF (FOODSTUFF (WAFERS «STESHA»)

T.M. Maksikova<sup>1,2</sup>, G.I. Gubin<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin<sup>2</sup>, D.G. Gubin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Regional Medical Exercises Dispensary “Health”; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The results of observational clinical research of biologically active additive to food (functional food stuff) wafers «Stesha», containing in the structure a medicinal grass Stevia have been presented. By results of inspection of 30 children the positive changes in a functional condition of cardiovascular, respiratory and central nervous systems, and also an emotional condition of children have been noted.

**Key words:** functional food stuff, *Stevia rebaudiana*, children.

Известно, что питание является одним из главных факторов сохранения здоровья. У большинства населения Российской Федерации имеется выраженный дефицит микронутриентов, в том числе витамина С – у 70%, железа – у 20-40%, кальция – у 40-60%, йода – у 70%, фолиевой кислоты – у 70-80%, соответственно. По многим причинам обычное питание на сегодняшний день не может покрыть существующего дефицита, поэтому важно использовать в питании населения дополнительные источники макро- и микронутриентов. Функциональные продукты питания относятся к категории продуктов, сохраняя физиологические свойства привычной пищи, покрывают суточную потребность организма в микронутриентах. К одним из таких продуктов питания относятся вафли «Стеша», которые обладают хорошими вкусовыми качествами за счет добавления травы стевии (*Stevia rebaudiana*), и при этом содержат необходимый набор микроэлементов.

Цель исследования: оценить эффективность коррекции дефицита микронутриентов через функциональный продукт питания – вафли «Стеша».

#### Материалы и методы

На первом этапе было обследовано 30 мальчиков, на втором – 28 (родители одного ребенка отказались от повторного анкетирования, другой – на момент повторного тестирования болел ОРВИ). Все дети занимались в детско-юношеской спортивной школе бодибилдинга «Атланты». Средний возраст мальчиков составил 11 лет (на первом этапе Me-10,5, LQ-10, UQ-11; на втором Me-10,7, LQ-10, UQ-11). Участники исследования и их родители выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В течение 30 дней все дети получали по 2 вафли «Стеша». Объем обследования включал: респрос, антропометрическое обследование, общий осмотр, общий анализ крови, электрокардиографическое исследование. Для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем проводились: тест Руфье с расчётом скорости восстановления по пульсу и артериальному давлению; проба Штанге – максимальная продолжительность произвольной задержки дыхания после вдоха; проба Генче – максималь-

ная продолжительность произвольной задержки дыхания после выдоха. Определение координации и устойчивости проводилось с использованием усложненной позы Ромберга (II тип). Скорость реакции оценивалась с помощью «пробы с линейкой». Все мальчики выполняли унифицированные тесты, характеризующие внимание, оперативную память, а также заполняли опросник САН (самочувствие-активность-настроение).

Результаты обрабатывались с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.

**Результаты и обсуждение**

Анализ антропометрических характеристик показал, что в динамике даже за 30 дней происходит значимый прирост большинства из них (табл. 1). Такие изменения роста, массы тела, показателей жизненной емкости легких, динамометрии характерны для данного возрастного периода, и их изменения могут быть вызваны естественными биологическими процессами.

Антропометрические характеристики на двух этапах исследования

Показатели	M±σ, I этап	M±σ, II этап	Me (LQ; UQ), I этап	Me (LQ; UQ), II этап	p
Рост, см	142,8±7,35	143,1±7,07	144 (138; 148)	144 (139; 148,5)	0,0033
Масса тела, кг	34,6±5,23	35,2±5,11	34,0 (30,0; 39,0)	34,5 (30,5; 39,5)	0,0007
ЖЕЛ, мл	2346,4±284,45	2371,4±275,0	2300 (2125; 2500)	2325 (2175; 2550)	0,0299
Динамометрия, правая кисть, кг	23,3±5,11	23,7±5,07	23 (19,5; 26,5)	23 (19,5; 27)	0,0077
Динамометрия, левая кисть, кг	22,3±4,43	22,5±4,43	21 (18,5; 25,5)	21 (19; 26)	0,1422

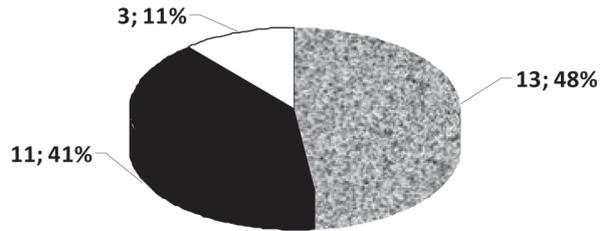
Показатели деятельности сердечно-сосудистой системы практически не изменились: среднее значение систолического артериального давления осталось на уровне 90 мм рт.ст., диастолического – 60 мм рт.ст., ЧСС – 80 ударов в минуту.

Не было также выявлено статистически значимой динамики при расспросе, объективном осмотре, ОАК, ЭКГ.

Так, у 13 детей были обнаружены изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (7 случаев плоскостопия, 10 случаев нарушения осанки), у 3 – миопия (по данным амбулаторной карты). По данным амбулаторной карты заболеваний желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной, эндокринной и нервной систем, почек ни у кого из мальчиков зарегистрировано не было. В ОАК крови отклонений также выявлено не было. На ЭКГ у 11 детей были зарегистрированы незначительные изменения (синдром ранней реполяризации желудочков – 5 случаев, блокада правой ножки пучка Гиса – 3 случая; синусовая аритмия – 5 случаев; нарушение процессов реполяризации – 4 случая). Структура выявленных функциональных нарушений представлена на рисунке 1.

Учитывая то, что выраженные изменения состояния внутренних органов при коррекции питания появляются достаточно поздно, а антропометрические параметры у детей изменяются под действием биологических процессов, некорректно было бы рассматривать эффективность воздействия функционального продукта на динамику этих показателей.

**Патологические изменения**



- Изменения со стороны опорно-двигательной системы
- ЭКГ-изменения
- Изменения со стороны органов зрения

Рис. 1. Структура выявленной патологии.

Поэтому для оценки изменений, а, следовательно, и эффективности функционального продукта были выбраны тесты, которые, с одной стороны, не так ярко коррелируют с изменением возраста, с другой стороны, достаточно быстро могут меняться под действием тех или иных внешних факторов.

Для определения функционального состояния сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем на первом и втором этапах исследования проводились: тест Руфье с оценкой индекса Руфье, пробы Штанге и Генче. Результаты обследования представлены в таблице 2.

Полученные результаты показывают, что в течение месяца на фоне приема функционального продукта питания вафли «Штеша» происходит статистически значимое

Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы

Показатели	M±σ, I этап	M±σ, II этап	Me (LQ; UQ), I этап	Me (LQ; UQ), II этап	p
Индекс Руфье	7,6±1,41	7,3±1,47	7,7 (6,3; 8,7)	7,3 (6; 8,6)	0,0214
Проба Штанге, секунды	39,6±9,17	40,6±8,83	39 (31; 48)	41 (32,5; 49)	0,0339
Проба Генче, секунды	25,1±2,64	26,5±2,57	25 (24; 26)	26,5 (26; 28)	0,0001

снижение индекса Руфье, что свидетельствует о повышении выносливости сердечно-сосудистой системы и прирост значений пробы Штанге и Генче, что говорит о приросте функциональных резервов внешнего дыхания.

Динамика функционального состояния центральной нервной системы

Показатели	M±σ, I этап	M±σ, II этап	Me (LQ; UQ), I этап	Me (LQ; UQ), II этап	p
Тест с линейкой					
Скорость реакции, см	14±2,24	12,5±2,19	14 (12; 16)	12 (11; 15)	0,001
Тест на внимание					
Внимание, сек	60,8±11,4	56,4±10,5	58,5 (51,5; 67,5)	54 (48,5; 61,5)	0,0002
Проба Ромберга, II					
Устойчивость, сек	30,6±8,27	32,3±8,24	29 (26; 36)	32 (26; 37,5)	0,0056
Тест «треугольники» на оперативную память					
1-й тест, правильные ответы	4,7±0,98	4,9±0,9	5 (4; 5,5)	5 (4; 6)	0,2209
1-й тест, время	65,6±9,35	68,5±6,01	68 (57,5; 72)	69 (63,5; 72)	0,0106
2-й тест, правильные ответы	4±1	4,1±0,92	4 (3; 4,5)	4 (3; 5)	0,3464
2-й тест, время	72,3±10,37	70,9±6,95	70,5 (65,5; 77,5)	70 (67,5; 73,5)	0,4352
3-й тест, правильные ответы	4±1,2	4±0,88	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,6248
3-й тест, время	72,2±8,47	71,2±6,69	71,5 (66; 77,5)	70,5 (65; 76)	0,0879
4-й тест, правильные ответы	4,1±1,15	4,5±1,04	4 (3; 5)	4 (4; 5)	0,1055
4-й тест, время	74,2±8,28	70,5±6,48	75 (69; 79,5)	71 (66,5; 74)	0,0049
Среднее количество правильных ответов	4,2±0,81	4,4±0,77	4,3 (3,5; 4,9)	4,5 (3,8; 5)	0,0319
Среднее количество ошибок	1,8±0,81	1,6±0,77	1,8 (1,1; 2,5)	1,5 (1; 2,3)	0,0319
Среднее время	71,1±6,19	70,3±5,43	70,8 (67,9; 75)	70,6 (66,9; 73,1)	0,1869

Для оценки в динамике показателей функционального состояния центральной нервной системы использовались следующие тесты: тест с линейкой (изучение скорости реакции); унифицированный тест на внимание; тест «треугольники» (изучение характеристик оперативной памяти), проба Ромберга II (оценка координации движения). Результаты представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что в течение месяца произошел значимый прирост скорости реакции, внимания, повысилась устойчивость в позе Ромберга. Анализ оперативной памяти показал, что увеличилось количество правильных ответов, но статистически значимого сокращения времени, необходимого для выполнения задания, выявлено не было.

биологических жидкостях и тканях организма. Однако этот метод является дорогостоящим и не может использоваться в качестве скрининга, кроме того, даже он не всегда дает точную оценку микронутриентного статуса конкретного человека. Поэтому важно оценить имеющиеся начальные изменения при расспросе и осмотре. Наиболее часто, особенно у детей, в первую очередь страдает эмоциональная сфера. Для оценки самочувствия, активности и настроения в нашем исследовании использовался тест САН, полученные результаты представлены в таблице 4.

У всех детей в начале исследования были достаточно высокие показатели, вероятно, это связано с тем, что все мальчики были относительно здоровыми, социально-адаптированными и регулярно занимались спортом. Как показал данный тест на фоне потребления функционального продукта питания вафли «Шеша» был отмечен статистически значимый прирост по 23 показателям, больше – по категориям «самочувствие» и «активность», меньше – по категории «настроение».

Таким образом, добавление в питание вафель «Шеша» оказывает положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной систем, а также улучшает уровень эмоционального состояния детей. Отсутствие группы контроля не позволяет говорить о количественном вкладе в результат исследования данного функционального продукта питания, так как не были учтены другие факторы, которые также могли бы оказывать влияние на динамику состояния здоровья мальчиков. Не было отмечено ни одного отрицательного отзыва: большинство обследуемых обратило внимание на вкусовые качества вафель и готовы были использовать данный продукт в ежедневном питании. Учитывая установленную эффективность, наличие соответствующей разрешительной документации и отсутствие побочных эффектов по результатам исследования, рекомендовано врачам центров здоровья и центров профилактики использовать функциональный продукт питания вафли «Шеша» в комплексе назначений с целью формирования здорового образа жизни и устранения выявленных факторов риска и функциональных нарушений.

Оценка результатов теста: «Самочувствие-активность-настроение»

Показатели	M±σ, I этап	M±σ, II этап	Me (LQ; UQ), I этап	Me (LQ; UQ), II этап	p
Самочувствие	4,9±1,52	6±1	5,5 (3; 6)	6 (5; 7)	0,0001
Ощущение себя сильным	5,7±1,16	6,3±0,93	6 (5; 6)	6,5 (6; 7)	0,0022
Активность	5±1,26	5,8±1	5 (4; 6)	6 (5; 6,5)	0,001
Подвижность	5,2±1,22	5,9±0,99	5 (4,5; 6)	6 (5,5; 7)	0,0004
Ощущение себя веселым	5,4±1,2	5,6±1,2	6 (5; 6)	6 (5; 6)	0,2635
Настроение	4,9±1,08	5,5±0,96	5 (4; 5)	6 (5; 6)	0,0033
Работоспособность	5±1,14	5,9±0,94	5 (5; 6)	6 (6; 6,5)	0,0002
Ощущение полноты силы	5,1±1,02	5,7±0,9	5 (5; 6)	6 (5; 6)	0,0032
Быстрота действий	4,9±1,2	5,1±1,27	5 (4,5; 5,5)	5 (5; 6)	0,1394
Активность деятельности	5±1,09	5,6±1,06	5 (5; 6)	6 (5; 6)	0,003
Счастье	5,2±0,83	5,4±0,91	5 (5; 6)	6 (5; 6)	0,3078
Жизнерадостность	5,7±0,71	5,8±0,93	6 (5; 6)	6 (5; 6)	0,8241
Расслабленность	4,3±1,54	5±1,6	5 (3; 5,5)	5,5 (3,5; 6)	0,0016
Состояние здоровья	5,9±1,08	6,2±0,86	6 (5; 7)	6 (6; 7)	0,0077
Участие	5,3±1,5	5,7±1,01	5 (4,5; 6)	6 (5; 6,5)	0,0033
Неравнодушие	4,5±0,84	4,5±1	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,8647
Спокойствие	4,5±0,92	4,4±0,69	4 (4; 5)	4 (4; 5)	0,8139
Радость	5,6±0,74	6±0,82	6 (5; 6)	6 (6; 6,5)	0,0128
Ощущение отдыха	4,9±1,31	5,9±0,9	5 (3,5; 6)	6 (5,5; 6,5)	0,0002
Свежесть	4,9±1,13	5,6±0,96	5 (4; 5)	6 (5; 6)	0,0005
Отсутствие сонливости	3,6±1,06	4,4±1,03	3 (3; 5)	4 (4; 5)	0,0033
Желание работать	3,5±1,23	4,4±1,47	3 (3; 5)	5 (3; 5,5)	0,0018
Спокойствие	5,4±0,83	5,6±0,79	6 (5; 6)	6 (5,5; 6)	0,0277
Оптимизм	5,6±0,87	5,9±0,79	6 (5; 6)	6 (6; 6)	0,0431
Выносливость	5,5±1,1	6,3±0,81	6 (5; 6)	6 (6; 7)	0,0004
Бодрость	5,2±0,88	5,8±0,92	5 (5; 6)	6 (5; 6)	0,001
Способность соображать	5,3±0,85	5,8±0,69	5 (5; 6)	6 (5; 6)	0,0015
Собранность	4,8±0,96	5,3±1,17	5 (4; 5)	5 (5; 6)	0,0229
Полнота надежд	5,2±1,12	5,4±1,1	5 (4; 6)	5 (5; 6)	0,0679
Ощущения удовлетворения	5,6±0,69	5,9±0,72	5 (4; 6)	6 (6; 6)	0,0117

При дефицитах микронутриентов патологические состояния развиваются постепенно. Наиболее достоверную информацию на доклиническом этапе можно получить путем лабораторного определения содержания микронутриентов в

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зангиева Б.Г., Цугкиева В.Б., Цугкиев Б.Г. Изучение состава полезных компонентов стевии // Земледелие. – 2010. – №5. – С.34.
2. Мякинков А.Г. Стевия – перспективная культура для производства низкокалорийных и диабетических продуктов // Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал. – 2001. – №2. – С.530.

3. Савченков М.Ф., Соседова Л.М. Здоровый образ жизни как фактор активного долголетия // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – Т. 103. №4. – С.138-143.
4. Савченков М.Ф., Соседова Л.М., Калягин А.Н., Тармаева И.Ю. Важнейшие вопросы сохранения здоровья и долголетия // Альманах сестринского дела. – 2011. – №1-2. – С.4-13.
5. Тарасенко Н.А., Красина И.Б., Денисенко Ю.Г. Диетические вафли с подсластителем из стевии // Изв. вузов. Пищ. технология. – 2010. – №2-3. – С.43-44.

**Информация об авторах:** Максикова Татьяна Михайловна – заместитель главного врача, ассистент кафедры, к.м.н.; Губин Георгий Иннокентьевич – главный врач, д.м.н., профессор; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: akalagin@mail.ru; Губин Дмитрий Георгиевич – заведующий центром здоровья.

**ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ***Лариса Викторовна Фирсова, Валерий Николаевич Стальмахович**(Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак;  
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф.  
В.В. Шпрах, кафедра детской хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Стальмахович)*

**Резюме.** В статье представлены результаты обследования и лечения детей с гематомезенхимальной дисплазией, имеющих хирургическую патологию. Установлена высокая частота и нозологическая структура гематомезенхимальной дисплазии как фоновой патологии, с преобладанием ее недифференцированных вариантов. Прослежен характер взаимосвязи между клиническими проявлениями соединительнотканной дисплазии и формами нарушений в системе гемостаза – генетически обусловленными и приобретенными (вторичными) тромбофилиями. Предоставлены результаты сравнительного анализа течения интра- и послеоперационного периодов.

**Ключевые слова:** тромбофилия, гематомезенхимальная дисплазия, дети, хирургическая патология, оперативное вмешательство.

**DIAGNOSIS OF THROMBOPHILIC DISORDERS IN CHILDREN WITH SURGICAL PATHOLOGY AND HEMATOMESENCHYMAL DYSPLASIA***L.V. Firsova, V.N. Stalmochovich**(Irkutsk Regional Children's Hospital; Irkutsk State Academy for Postgraduate Medical Education)*

**Summary.** The results of investigation and treatment of children with hematomeseenchymal dysplasia and surgical pathology are presented in the paper. It has been shown the high prevalence of hematomeseenchymal dysplasia with predominance of it in non-differentiated forms. The correlation features of the clinical manifestation of hematomeseenchymal dysplasia and forms of disorders in hemostasis – original and acquired thrombophilias have been revealed. The results of comparative analysis of the course of intraoperative and postoperative periods have been presented.

**Key words:** thrombophilia, hematomeseenchymal dysplasia, children, surgical disorders, operative procedure.

Тромбофилия – предрасположенность организма к развитию тромбоза или внутрисосудистого свертывания крови вследствие нарушения регуляторных механизмов системы гемостаза или изменения свойств отдельных ее звеньев. К наследственным тромбофилиям относят патологию, связанную с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы и генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания, аномалии (качественные и количественные) антитромбина III, протенинов С и S; повышенный уровень активности факторов свертывания VIII, Виллебранда (vWF), дефицит активности фактора XII; гипергомотестинемия [1,2,10]. Индивидуальные вариации основных факторов гемостаза на 40-75% определяются генетическими факторами [5,6]. Гомозиготные мутации или сочетание двух или более гетерозиготных полиморфизмов (мультигенная тромбофилия), приводят к развитию тромбозов в молодом возрасте и ассоциированы со склонностью к рецидивам [7,9]. В ряде аллельных полиморфизмов генов каждый в отдельности способен стать причиной острого территориального тромбоза или блокады терминального сосудистого русла микротромбами и фибрином [8]. Предрасположенность к развитию тромбоза может быть не только генетической, но и связанной с приобретенными нарушениями в механизмах гемостаза, либо обусловлена обеими причинами [4]. У больных с диспластическими синдромами выявлена склонность к рецидивирующим тромбозам, связанная с дефектами сосудистой стенки и снижением ее тромборезистентности [3]. Изучение системы гемостаза у таких больных позволило выявить у них нарушения и в других звеньях системы гемостаза, установив высокую частоту таких сочетаний. Наличие мезенхимальной дисплазии у больных с тромбофилиями увеличивает риск развития тромбозов в 2,2 раза [1,4]. Триггерными факторами развития тромботических осложнений являются: продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, хирургические операции высокой степени травматичности, катеризация центральных вен и длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными, антибактериальными препаратами, наличие аутоиммунных процессов в организме, а также дооперационная острая или локальная инфекция [4].

Цель настоящей работы: еще раз обратить внимание врачей на такую проблему, как тромбофилические осложнения

в различных операционных периодах и рассмотреть возможные пути ее решения.

**Материалы и методы**

За период, с 2004 по 2009 год, в Иркутской государственной областной детской клинической больнице обследовано 109 детей в возрасте от 3-х недель до 18 лет с гематомезенхимальной дисплазией (ГМД), имеющих как хирургическую патологию (ХП), так и патологию системы гемостаза. Больные разделены на две группы. В группу лечения (ГЛ) вошли 53 больных, с выявленными одновременно с ХП наличием дисплазии соединительной ткани (ДСТ), нарушениями в системе свертывания, которые получили коррекционное лечение по имеющимся гемостатическим нарушениям. В группу клинического сравнения (ГКС) вошли 56 больных, имевших в анамнезе интра- и послеоперационные осложнения, в связи с недиагностированными на предоперационном этапе гемостатическими проблемами. Распределение больных в группах по нозологическим формам было однородным. Различия между ГЛ и ГКС по полу, возрасту, степени диспластического синдрома, степени травматичности оперативного вмешательства не было статистически значимым, что позволило считать их равноценными выборками. Степень выявляемости диспластических отклонений в органах и системах составила 100%. Диагноз дифференцированной ДСТ выставлен 29 детям, недифференцированной ДСТ – 80, из них элерсopodobный фенотип имели 47 больных, марфаноподобный – 21, недифференцированный – 12 больных. Распределение по степени выраженности ДСТ проводилось по совокупности результатов осмотра и обследования, баллы определены с помощью Байесовского классификатора. Для решения поставленных в работе задач были использованы анамнестический, клинический, лабораторные, статистические методы исследования. При анамнестическом исследовании анализировались причины наследования ДСТ, течение беременности, родов матери, патология в системе гемостаза и соединительнотканые нарушения в семейном анамнезе. Обследовано 375 родственников первой линии родства с одинаковым соотношением обследованных по половому признаку.

Диспластические синдромы у детей диагностировали по результатам клинического обследования, УЗИ органов брюшной полости, мочевыводящих путей, эхокардиографии

и рентгенографии.

Из методов лабораторной диагностики патологии свертывания применяли унифицированные методы исследования коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. Для идентификации тромбофилий проведены исследования: определение активности антитромбина III, плазминогена, альфа-2-антиплазмина, факторов V, VII, VIII, IX, XII, vWF; скрининг нарушений в системе протеина C, определение плазменной активности протеинов C и S, содержание Д-димера, АПС-резистентность, определение содержания и активности vWF; определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта (или АПТВ с люпус-чувствительным кефалином), антител (IgG, IgM) к фосфолипидам, к нативной ДНК, антиядерных; определение генетических полиморфизмов: гена коагуляционного фактора V (F5 – полиморфизм с.1601G>A), гена протромбина (F2 – с. \*97G>A), гена бета-цепи фибриногена (FGB – с.-467G>A и с.-156 G>T), гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3 – с.176T>C), гена интегрин альфа-2 (ITGA2 – с.759C>T), гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – VNTR с.1234\_1272del39/ins39), гена тромбоцитарного гликопротеина 1b (GP1BA – с.482C>G), F7, F13, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR – с.665 C>T), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR – с.1286A>C), гена метионинсинтазы (MTR – с.2756A>G), гена редуктазы метионинсинтазы (MTRR – с.66A>G), F7, F13, ассоциируемых с риском развития тромбофилии; уровень гомоцистеина в плазме крови. Для диагностики нарушений в конечном звене свертывания проводили ядовитые тесты (анцистродоновый, эхитоксовый, лебегоксовый), определялась активность фактора XIII, активность альфа-2-антиплазмина, ингибитора тканевого плазминогена типа 1 (PAI-1), фактор XII-а зависимый фибринолиз. Тромбоцитарный гемостаз оценивали по индуцированной АДФ, адреналином, ристомичино, арахидоновой кислотой и коллагеном агрегации тромбоцитов.

### Результаты и обсуждение

На 1 этапе исследования выявлены больные с ХП и ГМД. У каждого из них диагностированы 6 и более клинико-инструментальных признаков ДСТ, имела место полиорганность и полисистемность патологии. Проявления геморрагического диатеза с клиническими эквивалентами геморрагического синдрома в рамках синдрома ГМД определены у 109 (100%) больных с преобладанием кровоточивости по микроциркуляторному типу. На 2 месте по частоте встречался смешанный тип кровоточивости, на 3 – тромбоцитарный синдром. На 2 этапе исследования проведено клинико-лабораторное обследование больных, на основании которого дети подразделены на нозологические группы. В первую группу вошли больные с геморрагическими проявлениями, как следствие имеющихся нарушений преимущественно в коагуляционном звене гемостаза, во вторую – больные с геморрагическим синдромом на фоне нарушения тромбоцитарного гемостаза, в третью – с тромбогенными вариантами ГМД. У детей ГЛ и ГКС, среди выявленных сдвигов в системе гемостаза, доминировали сочетанные нарушения в системе гемостаза: в ГЛ – у 27 больных, в ГКС – у 31 ребенка.

Для классификации тромбофилических нарушений у больных, имеющих отягощенный семейный анамнез по тромбоцитарным нарушениям, изменениям в показателях коагулограммы тромбогенного риска, исследована кровь на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови (генетических полиморфизмов и «нейтральных» мутаций). Результаты лабораторных тестов, включающих как генетические маркеры активации, так и тесты на выявление причин тромбофилии, представлены в таблице 1.

Манифестация заболевания в виде тромбозов зарегистрирована у 11 детей. Дебют тромбоза приходился в боль-

шинстве на возраст до 1 года – у 7 детей, в группе 12-15 лет зарегистрировано 2 случая тромбоза, в 4-7 лет – 1, 1-3 года – 1 случай.

На 3 этапе исследования проведен комплекс лечебных мероприятий для коррекции гемостатических нарушений у детей с ГМД различных нозологических групп в периоперационные периоды. Для оптимизации медикаментозной терапии нарушений свертывания крови у больных с ГМД применялся разработанный нами алгоритм, учитывающий: анамнез заболевания, тип кровоточивости, либо эпизоды тромбообразования, характер диагностированных сдвигов в лабораторных показателях, совместимость препаратов для коррекции нарушений гемостаза с лекарственными средствами для базисного и основного наркоза, антибиотикотерапией, необходимой в послеоперационном периоде, препаратами синдромальной терапии, а также взаимодействие препаратов для коррекции нарушений системы свертывания между собой. Проанализированные оперативные вмешательства у детей обеих групп – это операции на органах мочеполовой системы (50,9% детей ГЛ, 62,5% больных ГКС) и ортопедические операции (49% детей ГЛ, 37,5% больных ГКС). Более одной операции в течение жизни перенесли 20 детей ГЛ и 22 ребенка ГКС, более 2-х оперативных вмешательств 14 больных ГЛ и 12 больных ГКС. Более 3-х операций проведено 8 больным ГЛ и 6 детям ГКС. Проведен сравнительный статистический анализ по возникновению тромбоцитарных осложнений в раннем послеоперационном периоде и отсроченно диагностированным тромбоцитарным осложнениям в позднем послеоперационном периоде в группах ГЛ и ГКС. Доказана клиническая эффективность медикаментозной коррекции нарушений свертываемости у детей с ГМД в различных операционных периодах, которая проявилась в практическом отсутствии тромбоцитарных осложнений.

Таким образом, ДСТ, как фоновая патология, при нарушениях свертывания часто регистрируется у детей с хирургическими заболеваниями и проявляется как дифференцированными, так и недифференцированными формами. На этапе первичной диагностики, при использовании «стандартного» набора коагулологических тестов, гемостатические

Тромбофилические нарушения в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза

Таблица 1

Тромбофилические нарушения	ГКС(n=56)		ГЛ (n=53)	
	абс.	%	абс.	%
Гомозиготные мутации PTG (с. 97G>A)	1	1,8	1	1,9
Гетерозиготные мутации PTG (с. 97G>A).	0	0	2	3,8
Гомозиготные мутации в гене PAI-I	3	5,4	3	5,7
Гомозиготные мутации генов MTHFR, MTR, MTRR с нормальным уровнем гомоцистеина	8	14,3	7	13,3
Гомозиготные мутации генов MTHFR, MTR, MTRR с гипергомоцистеинемией	1	1,8	1	1,9
Гомозиготные мутации в генах тромбоцитарного гликопротеина	2	3,6	0	0
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного гликопротеина	3	5,4	4	7,5
Гетерозиготные мутации гена тромбоцитарного рецептора фибриногена.	4	7,1	2	3,8
Гетерозиготные мутации гена интегрин альфа-2	2	3,6	3	5,7
Гетерозиготные мутации гена FGB (с.-467G>A)	1	1,8	2	3,8
Гомозиготные мутации гена FGB (с.-156 G>T)	1	1,8	0	0
Гетерозиготные мутации гена FGB (с.-156 G>T)	2	3,6	3	5,7
F5 - полиморфизм с.1601G>A, «мутация Лейдена»	1	1,8	0	0,0
Повышение уровня Д-димера более чем в 5 раз.	2	3,6	3	5,7
Дефицит протеинов C и S (количественный дефект)	4	7,1	4	7,5
Дефицит АТ III (количественный дефект).	2	3,6	4	7,5
Снижение активности плазминогена.	2	3,6	5	9,4
Гиперфибриногенемия.	2	3,6	4	7,5
Снижение уровня активности ф. XII.	8	14,3	5	9,4
Высокая активность ф. VIII и vWF.	3	5,4	2	3,8
Гиперагрегация и гиперактивация тромбоцитов	8	14,3	7	13,3

нарушения, такие как дисфункция тромбоцитов совместно с патологией конечного этапа свертывания, а также тромбофилические нарушения, зачастую не обнаруживаются и не верифицируются. При исследовании крови на наличие генетических маркеров риска развития нарушений в регуляции активности свертывающей системы крови у детей, имевших

тромбофилические нарушения в гемостазиограмме, являются гомозиготные и гетерозиготные мутации генетических полиморфизмов. Больные с тромбофилическими мутациями нуждаются в профилактической антитромботической терапии, если предполагается воздействие на них тех или иных заранее известных факторов риска, таких как продолжительность оперативного вмешательства более 45 минут, хирургические операции высокого риска, планируе-

мая катетеризация центральных вен, длительное стояние центрального венозного катетера, необходимость длительной иммобилизации, лечение гормональными препаратами, а также дооперационная острая или локальная инфекция. При мультигенных тромбофилических нарушениях риск развития тромбоэмболий возрастает в геометрической прогрессии, что всегда должно учитываться при диагностике и выборе метода лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алтайский государственный медицинский университет. Гематологический научный центр РАМН, Алтайский филиал. Проблемы патологии системы гемостаза. – Барнаул, 2007. – С.51-53.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 285 с.
3. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Мамаев А.Н. и др. Влияние тиенопиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – Т. 23. №3. – С.
4. Васькова Е.С., Готов А.С., Иващенко Т.Э. Современные подходы к диагностике современных тромбофилий // Российский педиатрический журнал. – 2008. – №5. – С.48-53.
5. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза – М.: Трида, 2005. – 277 с.

6. Калашишникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика. – 2006. – №7. – С.27-29.
7. Папаян Л.П. Новые представления процесса свертывания крови // Трансфузиология. – 2004. – Т. 5. №1. – С.7-22.
8. De Lange M., Snieder H., Ariens R., et al. The genetics of haemostasis: a twin study // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P.101-105.
9. Hoppe C., Matsunaga A. Pediatric thrombosis // Pediatric Clin of North America. – 2002. – Vol. 49. – P.1257-1283.
10. Soria L., et al. Linkage analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influences plasma prothrombin levels and risk of thrombosis // Blood. – 2000. – Vol. 95. №9. – P.2780-2785.

**Информация об авторах:** Фирсова Лариса Викторовна – врач-гематолог, 664022, Иркутск, Гагарина, 4, e-mail: meveto@mail.ru; Стальмахович Валерий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© МУНХЗУЛ СУХЭБАТОР, ЖАВ БАЛДАН, ЧИМЭДСУРЭН ОЧИР – 2012  
УДК: 616

#### ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ МЕРТВОГО ПЛОДА

Сухэбатор Мунхзул<sup>1</sup>, Балдан Жав<sup>1</sup>, Очир Чимэдсүрэн<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Монгольский государственный медицинский университет, Улан-Батор, Монголия, ректор – д.м.н., проф. Ц. Лхагвасүрэн, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – Б. Жав, <sup>2</sup>Институт социального здоровья, директор – д.м.н., доц. О. Чимэдсүрэн)

**Резюме.** В Монголии проведено исследование «случай-контроль» и опрос 50 женщин, родивших живого младенца, и 50 женщин, родивших мертвый плод. Показано, что риск мертворождения увеличивали: возраст матери старше 35 лет (в 5 раз); курение или пассивное курение беременной женщины вследствие курения мужа (в 2 раза); неблагоприятные условия труда (в 3 раза); наличие туберкулеза или хронических заболеваний легких (в 4 раза); вагинальные инфекции (в 5 раз); преэклампсия (в 3 раза). Амниотические изменения (отек, изменение цвета, локальное воспаление, кальциноз) повышают риск рождения мертвого плода в 6 раз; наличие плацентарной недостаточности (острой и хронической), пороков развития плаценты – в 13,5 раза; изменения пуповины (обвивание, образование узлов, сдавление и пролапс) – в 6 раз. Назначение витаминных препаратов, железа и фолиевой кислоты снижало риск рождения мертвого плода на 73%.

**Ключевые слова:** мёртворожденность, факторы риска, профилактика.

#### RISK FACTORS STILLBIRTH

S. Munhzul<sup>1</sup>, B. Zhav<sup>1</sup>, O. Chimedsuren<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Mongolian State Medical University, Ulaanbaatar, Mongolia)

**Summary.** In Mongolia, the study “a case-control” and a survey of 50 women who delivered a live baby, and 50 women who gave birth to a dead fetus has been conducted. It has been shown that increased risk of stillbirth depends on maternal age – older than 35-39 years (5 times), smoking or passive smoking of pregnant women due to smoking husband (2 times), heavy-load conditions (3 times), the presence of tuberculosis or chronic lung diseases (4 times), vaginal infections (5 times), preeclampsia (3 times). Amniotic changes (swelling, discoloration, local inflammation, calcification) 6 times increase the risk of stillbirth, 13,5 times – the presence of placental insufficiency (acute and chronic), malformations of the placenta, 6 times – the changes in umbilical cord (wrap, nodules, and compression and prolapsed). Prescribing vitamins, iron and folic acid reduced the risk of stillbirth by 73%.

**Key words:** stillbirth, risk factors, prevention.

Известно, что в последнее время на нашей планете ежегодно рождаются 3.2 млн мёртвых плодов. Число мёртворождений сравнительно выше в развивающихся, чем в развитых странах. В некоторых странах приходится до 100 случаев рождений мёртвого плода на 1000 родов. В отчёте Всемирной организации здравоохранения за 2004 год указывается, что на всех континентах общая рождаемость достигла 133136000

случаев, из которых 3027000 приходились на долю мёртворождений. Исходя из чего, на 1000 случаев нормальных родов приходится 22 случая рождения мёртвого плода. При этом, число мёртворожденных было самым высоким в Азии. Здесь ежегодно регистрировалось 1923000 живых родов и 25 рождений мёртвого плода на 1000 случаев нормальных родов. В развивающихся странах ежегодно регистрируется

Сравнение статистических отношений социальных и биологических факторов, влияющих на риск рождения мертвого плода

Факторы	Нормальные роды		Рождение мёртвого плода		Степень риска (OR)	95% CI		p
	n	%	n	%		min	max	
Возрастная группа, лет								
15-19	1	2,0	5	10,0	4,56	0,16	70,02	p=0,38
20-24	19	38,0	13	26,0	1,000			p=0,15
25-29	11	22,0	12	24,0	2,64	0,66	10,61	p=0,17
30-34	16	32,0	8	16,0	1,31	0,32	5,25	p=0,71
35-39	2	4,0	11	22,0	5,93	2,04	24,63	p<0,01
40-44	1	2,0	1	2,0	0,41	4,09	0,14	p=0,41
Курение (супруг)								
да	5	10,0	23	46,0	1,79	0,80	5,56	p<0,01
нет	45	90,0	27	54,0	1,000			
Тяжелые условия труда								
да	3	6,0	9	18,0	2,78	1,19	8,73	p<0,05
нет	47	94,0	41	82,0				
Прием витаминных препаратов во время беременности								
да	44	88,0	29	58,0	1,000			
нет	6	12,0	21	42,0	0,27	0,77	0,95	p<0,05

около 4 млн мёртвых родов. Ежегодная рождаемость в Японии составляет 1169000, из которых число мёртворождений достигает – 3000, т.е. 2,57 мёртвых плодов на 1000 нормальных родов. В Китае общая рождаемость составляет 17372000, а число родов мёртвым плодом – 300000, т.е. 17,3 случаев мёртворождения приходится на 1000 нормальных родов. Среди азиатских стран, Афганистан является страной, где мёртворожденность имеет самый высокий показатель (54 на 1000 новорожденных). В Индии этот показатель составляет 35 случаев на 1000 новорожденных. В европейских странах, таких как Германия, Италия, Россия показатель мёртворожденности был равен соответственно 4, 3 и 6 случаям на 1000 нормальных родов.

В исследованиях G.C. Smith и соавт. (2007) указывается, что даже в высокоразвитых странах до 75% случаев перинатальной летальности составляет мёртворожденность, причины которой остаются неизвестными.

В Монголии за последние годы отмечается увеличение рождаемости, при этом не снижаются показатели перинатальной летальности и мёртворожденности. Так, в 2006 г. рождение мёртвого плода составляло 9,2, а в 2007-2010 гг. – 7,6-7,0 на 1000 нормальных родов.

Целью нашей работы явилось изучение социальных и биологических факторов, влияющих на мёртворожденность в связи с изменениями состояния плаценты, пуповины, структуры околоплодной оболочки для совершенствования методов профилактики рождения мёртвого плода.

### Материалы и методы

Проведено исследование с применением принципа «случай-контроль» и опроса в соотношении 1:1. В исследовании вовлечено 50 рожениц, у которых были роды мёртвым плодом и 50 женщин с нормальными родами. В обеих группах рожениц после родов проводились патологоанатомические исследования состояния плаценты, пуповины, амниотических оболочек. Определение значимости предполагаемых факторов риска мёртворождения проводилось с применением методов многофакторного регрессионного анализа.

Статистическая обработка данных осуществлена в программе «SPSS-17». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты статистического анализа степени влияния некоторых социальных и биологических факторов на риск мёртворождения представлены в таблице 1.

Для определения влияния возраста матери на риск рождения мертвого плода были сформированы различные возрастные группы матерей, участвовавших в исследовании. Выяснено, что показатели влияния одного фактора, значительно отличаются от показателей влияния нескольких факторов. Для однологистической регрессии не было установлено статистически значимых различий коэффициента зави-

симости ни в одной из возрастных групп, но, для нескольких логистических регрессий, показано, что риск мёртворождения в пять раз выше для женщин в возрасте 35-39 лет, чем в возрасте 20-24 лет (OR = 5,93; 95% ДИ: 2,04-24,63) уровень статистической значимости ( $p < 0,01$ ). В то же время, случаи мёртворождения были и в группе женщин в возрасте от 15-19 лет. Эта возрастная группа имеет высокую степень риска (превышение в 4 раза), хотя это различие не было статистически значимым ( $p=0,38$ ).

Установлено, что курение мужа и других членов семьи беременной женщины, ее пассивное курение увеличивают риск мёртворождения в 2 раза, OR 1,79; 95% (CI: 0,80-5,56), различия статистически значимы ( $p<0,01$ ).

Показано, что степень риска рождения мертвого плода в 3 раза выше для женщин, работающих в неблагоприятных условиях или имеющих контакт с профессиональными вредностями, по сравнению с женщинами, работающими в нормальных производственных условиях. Эти различия статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Выявлено, что прием витаминных, содержащих в том

Таблица 2

Сравнение статистических отношений влияния на риск рождения мертвого плода факторов, характеризующих состояние здоровья матери

Факторы	Нормальные роды		Рождение мёртвого плода		Степень риска (OR)	95% CI		p
	n	%	n	%		min	max	
Преэклампсия								
да	19	38,0	31	62,0	3,55	1,34	9,38	p<0,01
нет	31	62,0	19	38,0	1,000			
Заболевания органов дыхания								
да	4	8,0	11	22,0	4,01	1,07	15,02	p<0,05
нет	46	92,0	39	78,0	1,000			
Заболевания, передающиеся половым путем								
да	6	12,0	19	38,0	4,82	1,63	14,26	p<0,01
нет	44	88,0	31	62,0	1,000			

числе железа и фолиевую кислоту, уменьшает риск рождения мертвого плода на 73% (OR = 0,27; 95% ДИ: 0,77-0,95), эти различия статистически значимы ( $p<0,05$ ).

Результаты статистического анализа влияния на риск мёртворождения факторов, характеризующих состояние здоровья матери, представлены в таблице 2.

Осложнение течения беременности преэклампсией в 3 раза увеличивает риск мёртворождения (OR=3,55; 95% ДИ :1,34-9,38), различия статистически значимы ( $p<0,01$ ).

Наличие у матери воспалительных заболеваний легких, в том числе таких как туберкулез органов дыхания и хронический бронхит, повышает риск рождения мертвого плода в 3 раза (OR=4,01; 95% ДИ: 1,07-15,02), уровень статистической значимости  $p<0,05$ . Туберкулез и хронический бронхит были

Таблица 3

Сравнение статистических отношений влияния на риск рождения мертвого плода факторов, характеризующих состояние пуповины, амниона, ворсинок хориона и плаценты

Факторы	Нормальные роды		Рождение мертвого плода		Степень риска (OR)	95% CI		p
	n	%	n	%		max	min	
Изменения пуповины								
да	19	38,0	37	75,5	4,29	1,73	10,66	p<0,01
нет	31	62,0	12	24,5	1,000			
Сдавливание пуповины								
да	3	6,0	14	29,2	5,74	1,44	22,90	p<0,01
нет	47	94,0	34	70,8	1,000			
Патологические изменения амниона								
да	43	87,7	31	35,4	10,14	2,79	36,86	p<0,001
нет	6	12,3	17	64,6	1,000			
Изменения ворсинок хориона								
да	6	12,3	31	64,6	6,03	2,33	15,63	p<0,001
нет	43	87,7	17	35,4	1,000			
Плацентарная недостаточность								
да	7	14,0	49	98,0	13,54	13,57	135,92	p<0,001
нет	43	86,0	1	2,0	1,000			

нередкими среди матерей, родивших мертвый плод, но не встречались среди матерей с благополучно завершившейся беременностью.

Серьезным фактором риска мертворождения является наличие у матери заболевания, передающегося половым путем. Инфекционные и венерические заболевания увеличивали риск рождения мертвого плода в 5 раз (OR = 4,82; 95% ДИ :1,63-14 0,26; p <0,01). Признаки сифилиса были обнаружены в 6,0% случаев мертворожденности и ни разу не были выявлены при нормальных родах.

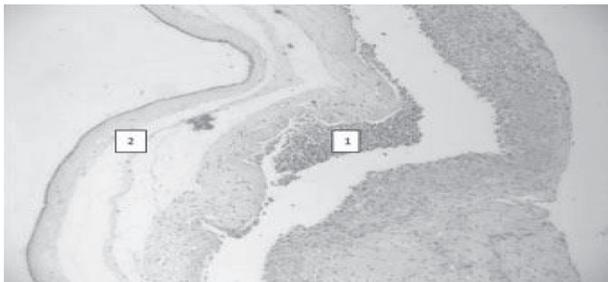


Рис. 1. Изменения хориона. Ув. 20x20. Экссудативные наслоения и воспалительные изменения ткани – 1. Нормальный хорион – 2.

Результаты статистического анализа влияния на риск мертворождения факторов, характеризующих состояния плаценты, ворсинок хориона, околоплодных оболочек и пуповины, представлены в таблице 3.

Установлено, что наличие гематомы, воспаления, отека тканей, значительного кровенаполнения и ложных узлов пуповины в 4 раза увеличивало риск мертворождения (OR = 4,29; 95% CI:1,73-10 0,66; p<0,01). Сдавливание пуповины, включающие пролапс, перекрут и образование истинных узлов, увеличивали риск рождения мертвого плода в 6 раз (OR=5,74; 95% ДИ: 1,44-22,90; p<0,01).

Патологические изменения амниона включающие: структурные изменения, обструкцию сосудов, склерозирование, кровоизлияние, недоразвитие, омертвление, отек, гиалинизацию, воспалительную экссудацию, а также недостаточность кровообращения, увеличивали в 10 раз риск рождения мертвого ребенка (OR=10,14; 95% ДИ: 2,79-36,86; p<0,001). Амниотический отек, структурные изменения, воспалительная экссудация и кальциноз обнаруживались в 12,3% случаев нормальных родов, но они же обнаруживались в 64,6% случаев мертворождения.

Патологические изменения хориона – отек, изменение цвета, локальное воспаление, кальциноз (рис. 1) повышали в 6 раз риск мертворождения (OR = 6,03; 95% ДИ: 2,33-15,63; p <0,001).

Наличие нарушений нормального состояния плаценты увеличивало риск мертворождения в 13,5 раз (OR = 13,54; 95% ДИ: 13,57-135,92; p < 0,001). Признаки острой и хрониче-

ческой плацентарной недостаточности, пороков развития плацентарной ткани (рис. 2) обнаруживались в 98% случаев рождения мертвого плода.

Аналогичные факторы риска мертворождения выявлены и другими авторами. Многими исследователями подчеркивается, что чем старше возраст женщин, тем выше риск рождения мертвого плода. На опасность активного и пассивного курения в разные периоды беременности указывается в ряде работ.

На особое место венерических болезней, в том числе сифилиса, среди факто-

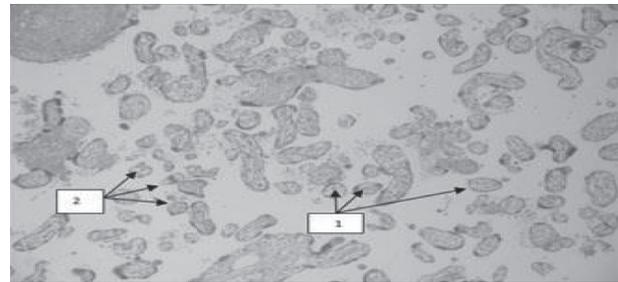


Рис. 2. Пороки развития плаценты (материнская плацента в сроке 33 недели). Ув.20x20. Незрелость ворсинок - 1. Ворсинки без крови, хаотично расположены – 2.

ров риска мертворожденности обращается внимание в исследованиях.

Связь ОПГ-гестоза, в том числе артериальной гипертензии, преэклампсии и эклампсии с мертворожденностью отмечалась в работах.

В исследовании J.P. O` Sullivan (1996) было показано, что плацентарная недостаточность приводит к угрожающему выкидышу, преждевременным родам и задержке развития плода и тем самым повышает риск к мертворожденности.

В исследовании, проведенном D. Neasham и соавт. (2001), выявлено воспаление плодных оболочек у 15% всех беременных.

Результаты исследований N.T. Ngoc и соавт. (2006), проведенных в развивающихся регионах (Аргентина, Египет, Индия, Перу, Южная Африка, Вьетнам) показали, что прием препаратов, содержащих витамины, 7993 женщинами в период их беременности значительно снизил риск рождения мертвого плода.

Таким образом, риск рождения женщиной мертвого плода увеличивает некоторые социальные факторы: возраст старше 35 лет (в 5 раз), употребление табачных изделий членами семьи и курение, в том числе пассивное, женщины во время беременности (в 2 раза), неблагоприятные условия труда (в 3 раза). Наличие у матери хронических воспалительных заболеваний легких, в том числе туберкулеза, повышает риск мертворожденности в 4 раза, а заболеваний, передающихся половым путем – в 5 раз. Риск рождения мертвого плода многократно возрастает при осложненном ОПГ-гестозом течении беременности.

Самое высокое увеличение риска мертворожденности (от 6 до 13,5 раз) создает развитие патологических изменений плодных оболочек, плацентарной недостаточности и пороков развития плаценты, а также изменений пуповины.

Профилактика и лечение осложнений беременности, регулярный патронаж, компенсация дефицита витаминов, железа и фолиевой кислоты способны значительно снизить риск рождения мертвого плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Справочник Калифорнийского университета / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. – М.: Практика, 1999. – 704 с.
2. *Åhman E., Zupan J.* Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates 2004. – Geneva: WHO, 2007. – 20 p.
3. *Cnattingius S., Lambe M.* Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes // *Semin. Perinatol.* – 2002. – Vol. 26. №4. – P.286-295.
4. *Flenady V., et al.* Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377(9774). – P.1331-1340.
5. *Lawn J.E., et al.* 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2009. – Vol. 9 Suppl. 1. – P.S2.
6. *McClure E.M., et al.* Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22. №3. – P.183-190.
7. *Neasham D., et al.* Stillbirth and neonatal mortality due to congenital anomalies: temporal trends and variation by small area deprivation scores in England and Wales, 1986-1996 // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 15. №4. – P.364-373.
8. *Ngoc N.T., et al.* Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries // *Bull. World. Health. Organ.* – 2006. – Vol. 84. №9. – P.699-705.
9. *O'Sullivan J.P.* The coroner's necropsy in sudden death: an under-used source of epidemiological information // *Journal of Clinical Pathology.* – 1996. – Vol. 49. №9. – P.737-740.
10. *Reddy U.M., et al.* Stillbirth classification-developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114. №4. – P.901-914.
11. *Smith G.C., et al.* Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001 // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 165. №2. – P.194-202.
12. *Stanton C., et al.* Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. №9521. – P.1487-1494.
13. *Wisborg K., et al.* Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154. №4. – P.322-327.

**Информация об авторах:** Сухэбатор Мунхзул – докторант, магистр медицинских наук, акушер-гинеколог.

Тел.: 976-99772207, 976-99058594. E-mail: zulaalmn@yahoo.com; Zorig Str.-3, P.O. – 48, Box -186, Ulaanbaatar, 210148, Mongolia; Балдан Жав - академик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, народный врач Монголии;

Очир Чимэдсүрэн – д.м.н., доцент, директор Института социального здоровья при МГМУ

© ЩАДНЕВА С.И., БЕЛОЗЕРЦЕВА Л.В., ПАРХОМЕНКО Ю.В., УСТИНОВА Е.Е., МИТИН Н.А. – 2012

УДК: 616.13-002:616.15

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ЧАРГА-СТРОССА

Снежана Игоревна Щаднева<sup>1,2</sup>, Людмила Владимировна Белозерцева<sup>2</sup>, Юрий Викторович Пархоменко<sup>1</sup>,  
Елизавета Евгеньевна Устинова<sup>1</sup>, Николай Александрович Митин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Пархоменко, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. – д.м.н. Н.В. Ларева, <sup>2</sup>Краевая клиническая больница, г. Чита, гл. врач – к.м.н. И.Д. Лиханов, ревматологическое отделение, зав. – Л.В. Белозерцева)

**Резюме.** Представлены обзор литературы и клиническое наблюдение пациентки с впервые диагностированным синдромом Чарга-Стросса и эффективным лечением глюкокортикоидами и цитостатиками.

**Ключевые слова:** синдром Чарга-Стросса, диагностика, метилпреднизолон, циклофосфамид, лечение.

A CASE OF DIAGNOSIS AND EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENT WITH CHURG-STRAUSS SYNDROME

S.I. Shchadneva<sup>1,2</sup>, L.V. Belozertseva<sup>2</sup>, Y.V. Parkhomenko<sup>1</sup>, E.E. Ustinova<sup>1</sup>, N.A. Mitin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, <sup>2</sup>Chita Regional Clinical Hospital)

**Summary.** A literature review and a clinical observation of a patient with newly diagnosed Churg-Strauss syndrome and effective treatment with glucocorticoids and cytostatic agents have been presented in the paper.

**Key words:** Churg-Strauss Syndrome, diagnosis, treatment, ciclofosfamid, metilprednizolon.

Синдром Чарга-Стросса – эозинофильное, гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды, сочетающийся с астмой и эозинофилией. Заболевание впервые описано в 1951 г. Чаргом и Строссом. Распространенность синдрома Чарга-Стросса составляет 1-3 случая на 1 млн. населения [2,6]. Наиболее часто болезнь развивается в возрасте 30-40 лет, у мужчин встречается чаще, чем у женщин (1,5:1) [2,6,8]. Продромальный период может длиться до 10 лет, сопровождается различными аллергическими проявлениями, включающими ринит, полиноз и астму. Вторая фаза заболевания характеризуется периферической и тканевой эозинофилией в сочетании с развитием синдрома Леффлера, эозинофильной пневмонии или эозинофильного гастроэнтерита. В третьей фазе болезни в клинической картине преобладают признаки системного васкулита [1,5].

Классификационными критериями диагноза синдрома Чарга-Стросса являются следующие:

1. Астма
2. Эозинофилия более 10%
3. Аллергия в анамнезе (за исключением лекарственной)

4. Мононевропатия
5. Легочные инфильтраты (мигрирующие или транзиторные, выявляемые рентгенологически)

6. Поражение придаточных пазух носа
7. Внесосудистые эозинофилы (скопления эозинофилов во внесосудистом пространстве по данным биопсии)

Наличие у больного 4 любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99% [6].

Кроме того, наблюдается ряд таких неспецифических нарушений, как нормохромная нормоцитарная анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровня СРБ, иногда обнаруживается ревматоидный фактор в низких титрах, АНЦА обнаруживаются более чем у половины больных [4,7].

Лечение основано на применении глюкокортикостероидов – 40-60 мг/сут. в течение нескольких недель с постепенным снижением дозы под контролем состояния почек и сердца, СОЭ и числа эозинофилов [2,3,4,6]. Несмотря на относительную доброкачественность процесса, для достижения эффекта часто необходим длительный прием высоких доз ГКС, а отмена препаратов возможна не ранее чем через

год от начала лечения [3,4,6]. В более тяжелых случаях рекомендуется комбинированная терапия ГКС и циклофосфамидом. Плазмаферез целесообразно проводить только больным с быстро прогрессирующим течением васкулита [3,7].

При своевременной и активной терапии прогноз в целом благоприятен. Пятилетняя выживаемость больных составляет 75-88% [6]. Неблагоприятный прогноз характерен для больных старше 50 лет с поражением почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, кардиомегалией [4,6].

Представляем собственное клиническое наблюдение диагностики и эффективного лечения пациентки с синдромом Чарга-Стросса.

*Больная Т., 50 лет, находилась на обследовании, лечении в отделениях неврологии, ревматологии Краевой клинической больницы г. Читы с 14.01.2012 г. по 07.03.2012 г.*

*Предъявляла жалобы на резкие выраженные боли в икроножных мышцах, большие справа, онемение стоп, кистей, тяжесть в ногах.*

*Анамнез заболевания: Около 7 лет страдает бронхиальной астмой, принимала бронхолитики, периодически преднизолон редкими курсами; с января 2011г. появились резкие боли в икроножной мышце правой ноги, онемение стоп, кистей, тяжесть в ногах. Поступила в отделение неврологии с предварительным диагнозом полинейропатия.*

*Анамнез жизни: Росла и развивалась без особенностей. Наличие психической, онкологической патологии отрицала. Из хронических заболеваний: остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Туберкулез и венерические болезни отрицала. Гемотрансфузии не проводились. Вредные привычки не имеет. Аллергологический анамнез: поллиноз. Наследственность не отягощена.*

Объективные данные: состояние удовлетворительное, астенического телосложения (рост 1,60 м, масса тела 50 кг). Нарушение психо-эмоционального состояния в виде раздражительности, плаксивости, лабильности настроения, нарушения сна. Кожные покровы чистые, обычного цвета и влажности. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой патологии. Гиперестезия в нижней трети голени, стопах, больше выраженная справа. Нарушение глубокой чувствительности в ногах. Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук над легкими ясный, лёгочный. ЧДД – 17 в мин. Область сердца не изменена. Границы сердца не расширены. Тоны сердца правильного ритма, 68/мин. АД 120/80 мм рт.ст. Пульсация на периферических сосудах удовлетворительная. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по costo-verteбральным углам отрицательный с обеих сторон. Диурез достаточный.

Данные дополнительных исследований: Анализ крови от 14.01.2012: Л –  $19,4 \times 10^9$ /л, Эритроц. –  $4,48 \times 10^{12}$ /л, Нб – 116 г/л, Тромб. –  $200 \times 10^9$ /л, СОЭ – 33 мм/ч; от 14.02.2012: Л –  $29,3 \times 10^9$ /л, Нб – 131 г/л, Эритроц. –  $4,7 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 0,5%, тромбоциты  $286 \times 10^9$ /л, эозинофилы 98%, лимфоциты 2%, СОЭ – 25 мм/ч. Анализ мочи от 15.01.2012: с/ж, 1025, лейкоциты 0-1, белка нет.

Биохимия крови от 15.01.2012: сахар 5,57, мочевины 7,4 ммоль/л, билирубин – 5,8, креатинин – 60,0, мочевины кислоты – 206 мкмоль/л, амилаза – 48 ед/л, общий белок – 63 г/л (альбумины – 45,19%, глобулины альфа1 – 4,8%, глобулины альфа2 – 12,76%, глобулины бета – 15,03%, глобулины гамма 22,22%), СРБ – 1,2 мг/дл, АСТ – 28, АЛТ – 27 ед/л, щелочная фосфатаза – 179 ед/л, ГГТП – 142 ед/л, амилаза мочи – 113 ед/л; от 27.02.12: СРБ – 0,4 мг/дл, ревматоидный фактор (+) положительный.

Антифосфолипидные антитела от 22.02.2012: отрицательно. Антитела к двухпочечной ДНК от 27.02.2012: отрицательно. МНО от 28.02.2012: 1,12.

Анализ мокроты на эозинофилы от 06.02.12: эозинофилы до 100%.

ЭКГ от 27.02.2012: синусовый ритм, 85 в минуту. Преобладание левого желудочка, синдром ранней реполяризации желудочков.

ЭхоКГ от 28.02.2012: Пролапс митрального клапана 0-I степени с незначительной митральной недостаточностью I степени. Умеренная трикуспидальная недостаточность II степени без признаков легочной гипертензии. ФВ – 76%, СУ – 45%, МЖП – 10 мм.

УЗИ абдоминальное от 10.02.2012: Умеренные диффузные изменения поджелудочной железы. Утолщение стенок желчного пузыря. Селезенка S 34см2. Структура однородная, эхогенность обычная. Контуры ровные, четкие.

Рентгенография пазух носа от 10.01.212: Рентген-признаки двустороннего гайморита. Компьютерная томография придаточных пазух носа от 26.01.2012: При исследовании придаточных пазух носа в гайморовых пазухах и решетчатых лабиринтах выраженное полиповидное утолщение слизистой. Недоразвитая лобная пазуха тотально заполнена содержимым. Основная пазуха не изменена. Носовые ходы отчетливые, с наличием полиповидных образований до 1,5 см. Заключение: Полипозный синусит.

ЛОР от 20.01.12, 31.01.12: Полипы носа справа.

Рентгенография ПОП от 12.01.12: Умеренно выраженные признаки остеохондроза поясничного отдела позвоночника.

МРТ спинного мозга и пояснично-крестцового отдела позвоночника от 26.01.12: Физиологический поясничный лордоз сглажен. Позвоночный канал не сужен. Визуализируются пять поясничных позвонков. Определяются дегенеративные дистрофические изменения всех дисков. Изменений МР-сигнала костного мозга не определяется. Диск L 4-5 выстоит в сторону позвоночного канала на 3 мм. Спинной мозг прослеживается до уровня тела L1 позвонка, имеет обычную конфигурацию, ширину, однородную структуру. Дуральный мешок не деформирован, окружающая жировая клетчатка не изменена. Паравертебральные мягкие ткани без особенностей. Заключение: Остеохондроз позвоночника. Протрузия диска L 4-5.

Рентгенография кистей от 01.02.12: без патологии. Рентгенография стоп от 01.02.12: Двусторонний Hallus valgus II степени с артрозными изменениями в плюсне-фаланговых суставах больших пальцев.

Миелограмма от 16.02.12: Костный мозг нормоклеточный, мноморфный. Гранулоцитарный росток: нейтрофильный компонент гипоплазирован, эозинофильный компонент гиперплазирован, раздражен, присутствуют эозинофилы всех генераций. Эритроцитарный росток гипоплазирован. Тип кроветворения нормобластический. Мегакариоцитарный росток без особенностей, отщиповка тромбоцитов умеренная.

Имунофенотипическая характеристика бластных клеток костного мозга от 16.02.12: При иммунофенотипировании костного мозга методом проточной цитометрии популяция бластных клеток выявлена в количестве 3,5%. Бластов гранулоцитарного ряда не обнаружено.

Допплерография вен нижних конечностей от 12.01.12: Гемодинамически значимых изменений кровотока по крупным артериям и глубоким венам нижних конечностей не выявлено. Рекомендуется динамическое наблюдение.

Эхоангиография вен нижних конечностей от 12.01.12: Глубокие вены: патологии не выявлено. Выраженный эффект спонтанного контрастирования в системе глубоких и поверхностных вен с двух сторон. Поверхностные вены: гемодинамически значимых изменений кровотока в бассейне БПВ не выявлено.

Допплерография артерий нижних конечностей от 02.03.12: Гемодинамически значимых изменений кровотока по крупным артериям нижних конечностей не выявлено.

Ангиохирург от 14.01.12: Данных за сосудистую патологию нет. Поясничный остеохондроз, корешковый синдром справа?

Травматолог от 02.02.12: Продольное плоскостопие. Hallus valgus I степени обеих стоп.

Пульмонолог от 02.02.12: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести, умеренно обостренная. Полиневрит. Синусит.

Гематолог от 15.02.12: Лейкемоидная реакция по эозинофильному типу.

КТ грудной клетки, брюшной полости от 16.02.12: Лимфаденопатия узлов средостения. Гепатоспленомегалия.

Электронейромиография от 17.02.12: Грубое аксональное поражение правого малоберцового нерва. Умеренное аксональное поражение левого малоберцового и большеберцового нервов с небольшим снижением скорости проведения возбуждения на уровне голени. Признаки поражения нейронов L4 – S1.

Таким образом, при обследовании были выявлены выраженная эозинофилия, увеличение СОЭ, лимфаденопатия

лимфоузлов средостения, гепатоспленомегалия, полипозный синусит. Проводилась дифференциальная диагностика с заболеванием крови (иммунофенотипирование, миелограмма), патологией артерий нижних конечностей (доплерография сосудов конечностей), неврологической патологией (МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, спинного мозга, данных за грыжу диска не выявлено, выявлены только признаки поясничного остеохондроза). Большая консультация гематологом, неврологом, ангиохирургом, пульмонологом, ЛОР-врачом.

На основании полученных данных, наличия полисиндромности клинических проявлений (бронхиальная астма, гиперэозинофилия до 98%, полинейропатия, полипозный синусит, лимфаденопатия) в сочетании с увеличением СОЭ, СРБ, лейкоцитозом, нормохромной нормоцитарной анемией, ревматоидным фактором в низких титрах диагностирован Синдром Чарга-Стросса.

Диагноз Синдром Чарга-Стросса сомнения не вызывает, имеются 5 диагностических критериев из 7 в сочетании с неспецифическими изменениями. От взятия биопсии воздержались из-за выраженного болевого синдрома у больной.

Клинический диагноз: Синдром Чарга-Стросса, активность III степени, подострое течение. Полинейропатия. Лимфаденопатия лимфоузлов средостения. Полипозный синусит.

Сопутствующий диагноз: Поясничный остеохондроз III период, протрузия диска L4-L5, выраженный корешково-сосудистый синдром.

Для дальнейшего лечения пациентка переведена в отделение ревматологии ККБ. Проводилось лечение НПВП,

глюкокортикоидами (преднизолон per os в дозе 40 мг/сут), анальгетиками (трамадол), транквилизаторами (карбамазепин, амитриптилин), дезагрегантами, витаминами группы В, миорелаксантами, антагонистами кальция, пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно №2 от 24.02.12, 25.02.12, циклофосфамид 1000 мг в/в капельно №1 от 28.02.12.

В результате лечения отмечалась положительная динамика: уменьшились проявления полинейропатии, боли в нижних конечностях, снизилась эозинофилия до 16%, уменьшилась СОЭ. В общем анализе крови от 29.02.2012:  $L - 10,3 \times 10^9 / л$ ,  $Hb - 121 г / л$ ,  $Эритроц. - 4,7 \times 10^{12} / л$ ,  $тромбоциты 255 \times 10^9 / л$ ,  $эозинофилы 16\%$ ,  $СОЭ - 18 мм / ч$ .

Повторно пациентка госпитализирована в отделение ревматологии ККБ г. Читы 28.03.2012 г. для проведения повторного сеанса пульс-терапии. В динамике отмечалось купирование болей в нижних конечностях, значительное уменьшение онемения стоп, отсутствие приступов удушья, нормализация уровня эозинофилов в периферической крови. В общем анализе крови от 29.03.12:  $L - 8,9 \times 10^9 / л$ ,  $Hb - 124 г / л$ ,  $Эритроц. - 4,8 \times 10^{12} / л$ ,  $тромбоциты 220 \times 10^9 / л$ ,  $эозинофилы 2\%$ ,  $СОЭ - 16 мм / ч$ . Доза преднизолона постепенно снижена до 35 мг/сут, проведена пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг в/в капельно №1 от 29.03.2012, циклофосфамид 600 мг в/в капельно №1 от 29.03.2012.

Таким образом, несмотря на редкость патологии, больной поставлен правильный диагноз, достигнут положительный эффект на фоне лечения глюкокортикоидами (преднизолон per os в дозе 40 мг/сут), пульс-терапии метилпреднизолоном, циклофосфамидом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аснер Т.В., Огнева З.Ф., Гуртовая Г.П., Пятидесятникова С.А. Поздняя эозинофильная реакция как проявление полисиндромного васкулита // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1997. – Т. 11. №4. – С.53-55.
2. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. – В двух томах. – Пер. в англ. – М., Практика – Мак-Гроу – Хилл (совместное издание), 2002. – 1760 с.
3. Калягин А.Н. Интенсивная терапия системных васкулитов // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2004. – Вып. I. №14-15. – С.107-110.

4. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
5. Николаева С.С., Енисеева Е.С., Тигунцева О.Д., Растомтахова Т.А. Синдром Чарга-Стросса в терапевтической практике // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92. №1. – С.128-130.
6. Ревматические болезни: Рук-во для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
7. Семенова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. – М.: Русский врач, 2001. – 96 с.
8. Watts R.A., Carruthers D.M., Scott D.G. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? // Semin arthritis rheum. – 1995. – Vol. 25. – P.28-34.

**Информация об авторах:** Щаднева Снежана Игоревна – ассистент, к.м.н., e-mail: snezhana-shch@mail.ru;  
Белозерцева Людмила Владимировна – заведующая отделением, 672038, г. Чита, ул. Коханского, 7;  
Пархоменко Юрий Викторович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,  
e-mail: alyks@yandex.ru; Устинова Елизавета Евгеньевна – ассистент, к.м.н.,  
Митин Николай Александрович – ассистент, к.м.н.

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЗОБНИН Ю.В., КАЛЯГИН А.Н., МАЙБОРОДА А.А. – 2012  
УДК: 378

## СЛУЖЕНИЕ НАУКЕ. О Н.Д. БУШМАКИНЕ – ПЕРВОМ ДЕКАНЕ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

*Юрий Васильевич Зобнин, Алексей Николаевич Калягин, Аскольд Александрович Майборода*  
(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.,  
доц. С.К. Седов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин,  
кафедра медицинской биологии, зав. – д.б.н., проф. А.А. Майборода)

**Резюме.** Биографический очерк о профессоре Николае Дмитриевиче Бушмакине, основателе и первом заведующем кафедрой анатомии, первом декане медицинского факультета и первом советском ректоре Иркутского государственного университета.

**Ключевые слова:** Н.Д. Бушмакин, Иркутский государственный университет, кафедра анатомии, медицинский факультет.

## SERVICE TO SCIENCE. ABOUT N.D. BUSHMAKIN – THE FIRST DEAN OF THE MEDICAL FACULTY OF IRKUTSK STATE UNIVERSITY

*Yu. V. Zobnin, A. N. Kalyagin, A. A. Mayboroda*  
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

**Summary.** The biographical sketch of the Professor Nikolai Bushmakin, the founder and first Head of the Department of Anatomy, the first Dean of the Faculty of Medicine and the first Soviet-rector of the Irkutsk State University is presented.

**Key words:** N.D. Bushmakin, Irkutsk State University, Department of Anatomy, Faculty of Medicine.

«Огромная, холодная, богатая Сибирь, как мало о тебе знает человек! Твои степи, горы, непроходимая тайга, многоводные реки, холодный величественный Байкал и многочисленные народы, тебя населяющие, ещё ждут своих исследователей. Когда же придут эти новые люди, которые всё измерят и взвешают, когда же эти долины задымятся тысячами заводских труб и рабочими своими руками обнажит твои несметные богатства перед удивлённым миром?» – так писал Николай Дмитриевич Бушмакин в начале своего пребывания в Иркутске.

В воскресенье, 27 октября 1918 г. в Белом доме в составе юридического, историко-филологического факультетов открылся Иркутский государственный университет – ИРГОСУН – первое высшее учебное заведение Восточной Сибири и Дальнего Востока.

По решению Ученого Совета, ректор ИРГОСУНа М.М. Рубинштейн обратился к профессору Н.Д. Бушмакину с предложением организовать медицинский факультет. 30 октября 1918 г. на заседании Ученого Совета было зачитано письмо профессора Н.Д. Бушмакина, который от группы профессоров Казанского университета выразил согласие приступить к организации первого и пятого курсов медицинского факультета.

14 декабря 1919 г. Комитет по устройству университета подготовил материал об открытии медицинского факультета (ГАИО. Ф.71, оп. 1, д. 60, л. 69).

10 января 1920 г. Совет университета заслушал представление физико-математического факультета от 24 декабря 1919 г. о преобразовании медицинского отделения в факультет. 14 голосами при одном воздержавшемся, Совет университета постановил поддержать представление факультета (ГАИО. Ф. р. – 71, оп.1, д. 83, л. 1).

20 января 1920 г. медицинское отделение физико-математического факультета выделено в самостоятельную учебно-административную единицу – медицинский факультет.

Первым деканом медицинского факультета, а затем первым советским ректором Иркутского университета стал Николай Дмитриевич Бушмакин. Он родился в г. Чистополь Казанской губернии в 1875 г. в семье мелкого почтового слу-

жащего. Среднее образование получил в местной гимназии, которую окончил в 1894 г. Затем поступил в Императорский Казанский университет. Будучи студентом, он – выходец из разночинцев, остро нуждался в заработке, работал в анатомическом институте, проявляя большой интерес к анатомии и, по рекомендации ординарного профессора Алексея Михайловича Фортунатова, ему была предоставлена анатомическая стипендия имени профессора Евмения Филипповича Аристова. В 1899 г. окончил медицинский факультет Казанского университета.

В 1900 г. он взял место земского врача в Лаишевском уезде Казанской губернии. Во время русско-японской войны по мобилизации был призван военным врачом пограничной стражи в Маньчжурии (1903-1905 гг.). После окончания войны, в 1906 г. вернулся в Казанский Университет, был назначен на должность сверхштатного помощника прозектора, а с 1908 г. – штатного прозектора анатомического института. В 1911 г. защитил диссертацию доктора медицины. С 1912 г. – Н.Д. Бушмакин приват-доцент этого университета. Под руководством заведующего кафедрой анатомии профессора В.Н. Тонкова трудился над созданием систематического учебного музея кафедры. Некоторые из созданных тогда препаратов бережно сохраняются до сих пор. Существенно расширяется круг его научных связей. Он бывает в научных командировках в Москве, Петрограде, выезжает в Германию, растет его авторитет как ученого анатома. В типо-литографии Императорского Университета изданы две монографии об анатомии лимфатических желез (1910, 1912), вышли статьи в «Казанском медицинском журнале» (1912, 1913). В 1913 г. Н.Д. Бушмакин избран профессором кафедры анатомии Императорского Варшавского университета. В связи с военными действиями, в 1915 г. университет переводится в Ростов. Здесь молодой профессор активно занимается организацией нового анатомического института, заведует кафедрой нормальной анатомии (1915-1916). С 1916 г. – он ординарный профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Казанского университета. В 1917 г. в Казани был издан, разработанный им «План практических занятий по миологии». 16 августа 1918 г. Совет Казанского университета, по предложению профессора Н.Д. Бушмакина, принял резолю-

цию в поддержку Комуча (Комитета членов Всероссийского Учредительного собрания – альтернативного правительства России, организованного 8 июня 1918 г. в Самаре), заявив, что «готов принести все силы, средства и самую жизнь своих членов на пользу строительства нашей истерзанной родины». Накануне падения власти Комуча и взятия Казани красными частями, из города на восток ушла немалая часть населения. Покидали город и казанские университетари – профессора, доценты, преподаватели, сотрудники, студенты, многие с семьями. Постановлением Временного сибирского правительства профессора, доценты, ассистенты и профессорские стипендиаты этого университета были прикомандированы к Томскому университету и принимали активное участие в учебном процессе и научных исследованиях. С 1 ноября 1918 по 1 января 1919 г. Н.Д. Бушмакин – и.д. прозектора при кафедре нормальной анатомии Томского университета. С 1 декабря 1918 г. – и.д. ординатора при хирургической госпитальной клинике. С 1 января 1919 г. он – и.д. доцента той же кафедры. В ноябре 1918 г. казанцы создали в Томске Бюро для защиты своих интересов во главе с профессором Н.Д. Бушмакиным. Бюро ходатайствовало об улучшении финансового положения приезжих ученых. Ушедшие в Сибирь профессора и преподаватели были официально отчислены из Казанского университета только с 1 января 1919 г., поэтому годом «перемещения» в Сибирь нередко указывается эта дата.



Н.Д. Бушмакин.

В 1919 г. Н.Д. Бушмакин был назначен профессором Иркутского университета. Стал создателем кафедры нормальной анатомии, ее первым заведующим (1919-1930) и первым деканом медицинского факультета ИРГОСУНа. 6 июля 1920 г. его на этом посту сменил профессор В.Т. Швейков.

28 января 1920 г. состоялось заседание Совета университета по вопросу об избрании ректора. Выдвигаются три кандидатуры: М.М. Рубинштейн, Н.Д. Бушмакин, В.А. Сварчевский. Выборы с небольшим преимуществом (12 голосов против 9) выигрывает действовавший ректор профессор М.М. Рубинштейн, который отказался от этой должности, в том числе «ввиду недостаточной поддержки коллег». С 29 января по 18 февраля 1920 г. обязанности ректора ИГУ исполнял профессор В.П. Доманжо.

18 февраля 1920 г. Н.Д. Бушмакин был назначен исполнять обязанности, а 24 июня 1920 г. избран ректором

Иркутского университета. 26 июня 1929 г. ректором университета стал Г.Т. Чуич, лингвист и литературовед-славист, доцент, впоследствии профессор.

Годы ректорства – это тяжелый и большой труд, это великая жертва со стороны Н.Д. Бушмакина, но жертва, давшая верные и богатые всходы. Время, когда аудитории и кабинеты не отапливались, когда студенты, закутавшись, сидели в неотапленных лабораториях и не могли взяться за холодную ручку микроскопа, не могли препарировать мерзлые трупы. Периодически в то время на университет надвигались тучи, ходили упорные слухи, что в Центре решено из-за отсутствия средств ликвидировать университет. Организаторский талант профессора Н.Д. Бушмакина, энтузиазм профессорско-преподавательского состава, поддержка местных партийных организаций и общественности помогли отстоять университет. В эти дни состоялось ректорское совещание, на котором Н.Д. Бушмакин внес предложение работать бесплатно. Предложение было поддержано профессорами и преподавателями, в Центр направили письмо. Н.Д. Бушмакин писал: «Если в центре решено закрыть университет из-за отсутствия средств, я от имени всех нас уполномочен заявить, что нам лично, хотя и тяжело, средства, конечно, нужны, но если их нет, мы как-нибудь переживем... Так думаем все мы, так мы хотим дальше работать». К счастью, ставить вопрос об этом оказалось излишним. Позднее, в апреле 1923 г. ИРГОСУН, один из немногих новых университетов в РСФСР, остался на государственном снабжении.

Выпускник медицинского факультета 1924 года Л.Ф. Стратиевский вспоминал: «Зимой 1921 г. медицинский факультет оказался без топлива, уголь и дрова не подвезли из-за отсутствия транспорта. В один из воскресных дней большинство студентов с санками и веревками явились на воскресник к месту сбора – на третий километр Якутского тракта. Здесь погрузили дрова на санки, перевязали и двинулись организованно сплошной цепочкой сначала по ул. Якутской, а потом по Большой улице (К.Маркса) до здания университета. В воскресенье приняло участие свыше 400 студентов. Это было мощное, внушительное проявление коллективного труда и сознательности студентов. Топливо было заготовлено, срыв занятий предотвращен. Летом 1921-1923 годов студенты на месяц выезжали на заготовку дров в район станции Выдрино». 8 февраля 1922 г. на общем собрании студентов университета по вопросу об обеспечении пайком преподавателей 2-го и 3-го разрядов, т.е. ассистентов, препараторов, библиотекарей и других, решено, что каждый студент будет вносить по 5 фунтов муки ежемесячно.

Условия обучения были тяжелыми. В 1925 г. профессор Н.Д. Бушмакин говорил о том, что до 80% студентов болеют малокровием, нервным переутомлением, туберкулезом. Несмотря на предоставлявшееся право не посещать лекционные занятия, лекции проходили при полных аудиториях.

На плечах ректора лежало многое: ремонт и строительство подсобных помещений, выдача пайков, организация рабфака, разработка новых программ, улаживание многочисленных конфликтов. По отзывам современников, для Н.Д. Бушмакина были характерны отзывчивость, благородство, чистый, без нервической примеси голос, умение вслушиваться в слова собеседника, улавливая самое главное.

Будучи широко эрудированным специалистом, Н.Д. Бушмакин обладал и истинным педагогическим талантом, глубоко понимал сущность и значение своего предмета. Он был любимцем студенчества, а его лекции привлекали не только студентов, но и врачей и научных работников. Уже то, что после лекций ему подносили цветы, говорит о многом. Для характеристики Николая Дмитриевича, как преподавателя и научного работника, уместно привести отзыв такого крупного и одного из образованнейших профессоров Казанского Университета – зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии (1897-1904), хирургической патологии (1904-1910), факультетской хирургии (1910-1926), – каким являлся Николай Александрович Геркен. «Только в совершенстве владея предметом, можно так ясно, отчетливо и не утомляя слушателей, излагать анатомию, как это делает Николай Дмитриевич Бушмакин. Вместе с тем следует обратить еще внимание на присущую ему чистоту русской речи и знать скромность, основательность и добросовестность его, как истинного научного деятеля».

Народный Комиссариат Юстиции РСФСР 25 августа

1920 года принял Постановление «О ликвидации мощей». Вероятно, в связи с этим, в январе 1921 года губернский съезд Советов поручил Н.Д. Бушмакину, чей авторитет был непре-



Н.Д. Бушмакин. Портрет.

рекаем, вскрытие мощей первого епископа Иркутского и Нерчинского отца Иннокентия. Н.С. Романов в «Летописи...» указывает, что 24 января в Вознесенском монастыре произведено вскрытие мощей святителя Иннокентия комиссией в присутствии представителей медицины докторов Павла Ивановича Федорова (врач, секретарь общества врачей Восточной Сибири, редактор и издатель «Сибирской врачебной газеты» – 1908-1914, сыгравший большую роль в создании санитарной службы города), Калинникова, Гусмизона и представителей профессуры: профессоров Н.Д. Бушмакина, Н.А. Синакевича, А.Г. Тергулова и представителей духовенства протоиерея Писарева, Пономарева, А. Флоренсова и гражданина Лукина. Осмотренный труп представлял собою натуральную мумию, довольно хорошо сохранившуюся. Кости черепа, туловища и конечностей тверды, целы; связочный аппарат сохранился, указательный палец левой руки отрезан (рост 157 см, вес 12-15 фунтов). В марте профессором Бушмакиным в университете прочитана лекция о мумификации, сопровождавшаяся демонстрацией.

11 февраля 1922 г. иркутская газета «Власть труда» в заметке «Отклоненное предложение» сообщила о том, что Правительство Дальневосточной республики предложило ректору ИРГОСУНа Н.Д. Бушмакину пост министра народного просвещения, на что он ответил отказом.

В 1922 г. в ИГУ состоялся первый выпуск историков, словесников и юристов. Профессор М.М. Рубинштейн назвал его аттестатом зрелости университета.

Ввиду окончания студентами-медиками 5 курса полагающегося цикла Медицинских Наук, распоряжением Главпрофобра была утверждена Государственная Испытательная Медицинская Комиссия в составе председателя, проф. В.Т. Шевякова и членов: Л.Н. Федорова (от Губпрофсовета) и А.А. Корчагина (от Губотдела Всемедикосантруд). Секретарем Комиссии был приглашен Е.И. Запесошный.

К государственным испытаниям было допущено 30 человек. Удовлетворительно. Выдержали испытание 27 человек, из них 7 с отличием, причем трое из этих семи: Чтецова, Юдович и Берлинский признаны Государственной Испытательной Комиссией особо выдающимися.

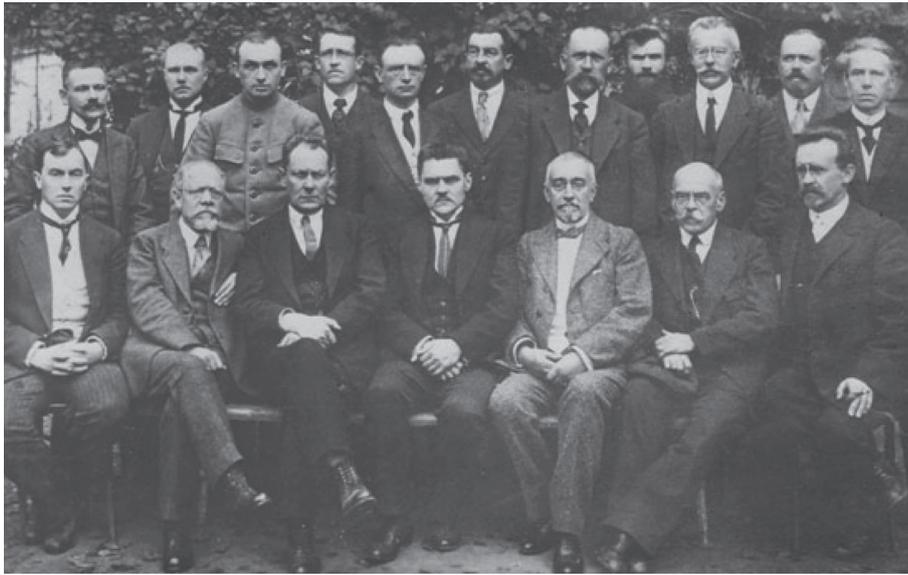
15 июля 1922 года состоялось торжественное заседание Президиума Медицинского факультета с участием Правления Университета и профессуры, в присутствии представителей Государственных учреждений, общественных организаций и многочисленной публики, по поводу первого выпуска врачей Иркутского Государственного Университета.

В самом начале деятельности Н.Д. Бушмакина на посту ректора университета, только в 1920-1924 гг. Советом труда и обороны (СТО), Советом народных комиссаров (СНК) и Народным комиссариатом просвещения РСФСР был принят ряд постановлений, напрямую затрагивающих деятельность высших учебных заведений: Постановление СТО от 30 апреля 1920 г. «Об ускоренном выпуске врачей», Декрет СНК от 11 февраля 1921 г. «О Народном Комиссариате по Просвещению (Положение)», Декрет СНК от 11 февраля 1921 г. «Об учреждении институтов по подготовке красной профессуры», Декрет СНК от 14 июня 1921 г. «О порядке приобретения и распределения заграничной литературы», Декрет СНК от 12 августа 1921 г. «О восприятии заселения и уплотнения общежитий студентов во время каникул», Декрет СНК от 16 августа 1921 г. «О порядке издания учебников», Декрет СНК от 2 сентября 1921 г. «О высших учебных заведениях РС.Ф.С.Р. (Положение)», Постановление Наркомпроса от 26 ноября 1921 г. «Положение о научных работниках высших учебных заведений», Постановление СНК от 6 декабря 1921 г. «Об улучшении быта ученых», Декрет СНК от 26 мая 1922 г. «О государственных и частных стипендиях для студентов», Декрет СНК от 3 июля 1922 г. «Положение о высших учебных заведениях», Декрет СНК от 18 октября 1922 г. «О дополнении ст. 32 Положения о высших учебных заведениях», Постановление СТО от 30 декабря 1922 г. «О предоставлении студентам, стипендиатам рабочих факультетов, права бесплатного проезда во время праздничных отпусков», Декрет СНК от 22 марта 1923 г. «О порядке взимания платы за обучение в учреждениях Народного Комиссариата Просвещения», Декрет СНК от 22 мая 1923 г. «О порядке прохождения практики студентами и оканчивающими высшие учебные заведения», Декрет СНК от 21 января 1924 г. «Положение о научных работниках высших учебных заведений», Декрет СНК от 18 февраля 1924 г. «Положение о рабочих факультетах» и другие. В апреле 1922 г. ректор ИГУ Н.Д. Бушмакин и декан юридического факультета В.П. Доманжо послали телеграмму Председателю Совнаркома РСФСР В.И. Ленину, в которой они предлагали внести в «Положение об адвокатуре» пункт, предоставляющий право профессорам и преподавателям общественных наук исполнять обязанности защитников. Это предложение было использовано.

Указывается, что 17 августа ректор университета профессор Н.Д. Бушмакин возвратился в Иркутск со съезда вузов страны. Вероятно, речь идет о состоявшихся в Москве I Всероссийском съезде представителей рабочих факультетов (с 25 июня), а затем – Всероссийской конференции по делам высших учебных заведений (29 июня – 02 июля 1921 г.), которые приняли решение осуществить с 1921/1922 учебного года классовый принцип приема студентов. Нарком А.В. Луначарский заявил о намерении столкнуться с теми, кто ведет работу в высшей школе, со всеми элементами, вплоть до правых, при этом имея в виду, что она должна быть постепенно оработана, и в ней нельзя допустить контрреволюционной пропаганды, а в общественных науках должен звучать голос марксистской науки. Профессуре было адресовано категорическое заявление наркома: «...нельзя допустить, чтобы высшая школа, важнейший орган, сама регулировала свою жизнь, она должна быть открыта правительству и введена в общую систему советского управления». Большинство присутствовавших (из 296 делегатов 165 были коммунистами) поддержало наркома, а несогласные с ним профессора заявили, что состав конференции и её решения не отражают истинной расстановки сил в высшей школе.

В ИРГОСУНе начался активный обмен научными изданиями с Мичиганским университетом, вузовскими библиотеками Берлина, Рима, Софии. Совершались первые заграничные командировки сотрудников вуза: В.Т. Шевякова

– в Италию и Германию, В.Ч. Дорогостайского – в Японию, Н.Н.Топоркова, Г.Ю. Маннса – в Германию и Австрию. Университет выписывает новое оборудование для лабораторий из Германии.



На фото: Профессора медицинского факультета ИГУ (1923 г.).

Первый ряд, слева направо: М.П. Михайлов – терапевт; В.П. Иванов – окулист; Н.Д. Бушмакин – анатом, ректор ИГУ; М.С. Малиновский – акушер-гинеколог; В.Т. Шевяков – биолог, зоолог; А.А. Мелких – патофизиолог; Н.А. Синакевич – хирург.

Второй ряд: А.Д. Иванов – биохимик; Л.Ф. Мациевский – акушер-гинеколог; В.С. Левит – хирург; П.А. Ломовицкий – терапевт; М.Г. Кушнер – акушер-гинеколог; Н.Н. Топорков – психиатр, невропатолог; Я.В. Плавинский – терапевт; И.Н. Переводчиков – кожно-венеролог; Н.С. Спасский – физиолог; А.А. Корчагин – гигиенист; Е.И. Запесошный – ученый секретарь.

15 октября 1924 г. исполнилось 25 лет врачебной, научной педагогической и общественной деятельности профессора Н.Д. Бушмакина. 10 ноября 1925 года в 6 часов вечера в помещении клуба Октябрьской Революции состоялось торжественное заседание Иркутского Государственного Университета, совместно с профессиональными, советскими и общественными организациями, посвященное этому событию. О нем сообщала газета «Власть труда» в материале: «Кормчий Иркутского Университета», был издан выпуск «Иркутского медицинского журнала» с посвящением неутомимому научному работнику, крупному общественному деятелю, глубокоуважаемому профессору Н.Д. Бушмакину. Журнал открывался биографическим очерком, рассказывающим об основных моментах жизни и деятельности Николая Дмитриевича.

Первый Сибирский краевой научно-исследовательский съезд, состоявшийся с 15 по 21 декабря 1926 г., в секции «Человек» обсуждал предстоящую индустриализацию, грозящую серьезно изменить традиционный уклад жизни коренного населения. В выступлении профессоров Н.Д. Бушмакина и М.К. Азадовского прозвучала рекомендация о необходимости подготовки местного населения к предстоящим переменам, не ломать здоровое начало жизнеустройства, а создавать прогрессивную, современную среду проживания.

20 апреля 1927 г. Президиум Сибкрайисполкома утвердил состав редколлегии Сибирской Советской Энциклопедии. В состав редколлегии вошли известные краеведы и крупнейшие ученые вузов, в том числе и Н.Д. Бушмакин. Первый том энциклопедии вышел в свет в Новосибирске, в 1929 г., в нем имеется и статья «Бушмакин Николай Дмитриевич».

В разные годы Н.Д. Бушмакин выполнял большую общественную работу: являлся председателем Бюро профессоров и преподавателей Казанского университета в Томске. Основатель и председатель Научного медицинского общества при Медицинском факультете Иркутского Университета. При его содействии был основан «Иркутский медицинский журнал». Он был председателем Иркутского отделения Всесоюзной ассоциации работников науки и тех-

ники для содействия социалистическому строительству в СССР (ВАРНИТСО). Газета «Власть труда» под заголовком «Деятели науки готовы помочь» опубликовала (Иркутск, 25 октября 1927 г.) интервью, в котором Н.Д. Бушмакин гово-

рит о необходимости объединения социалистически мыслящих научно-технических деятелей страны в этой добровольной общественной организации, задачами которой называлось активное участие в изучении и разработке планов хозяйственного и культурного строительства, подготовке научных кадров, организации научно-исследовательской работы, привлечении учёных к работе на производстве, чтении ими лекций и докладов на предприятиях, поддержании связей с научно-техническими обществами в СССР и за границей. Работа проводилась в секциях (промышленной, сельскохозяйственной, здравоохранения и т.д.). Издавался журнал («Бюллетень ВАРНИТСО», «ВАРНИТСО» и под др. названиями). ВАРНИТСО была ликвидирована в конце 1930-х годов.

По предложению Н.Д. Бушмакина в университете были открыты якутский и бурят-монгольский циклы для обучения на них национальных меньшинств Сибири. Он был членом Иркутского городского совета, Иркутского губернского и окружного исполкомов, Дальневосточного и Сибирского краевого исполкомов.

Входил в состав Государственного ученого совета – руководящего научно-методического центра Наркомпроса РСФСР в 1919-1932 гг.

По направлению Наркомздрава Н.Д. Бушмакин выехал в Хабаровск. Стал организатором и первым директором (1929-1932) Дальневосточного (Хабаровского) государственного медицинского института, в котором из-за дефицита преподавателей одновременно возглавлял кафедры нормальной анатомии и гистологии.

В 1932 г. Н.Д. Бушмакин уехал в Ленинград, где принял участие в создании отдела морфологии человека во Всесоюзном институте экспериментальной медицины им. А.М. Горького, был заместителем директора по науке этого института. Интересно, что инициатором создания ВИЭМа был А.М. Горький, вынашивавший мечту о создании ассоциации биологических и медицинских наук для всестороннего изучения человека. Алексей Максимович неоднократно встречался с учеными, подробно обсуждал облик будущего института. 7 октября 1932 г. у него на квартире было создано совещание, в котором приняли участие И.В. Сталин, В.М. Молотов, К.Е. Ворошилов и видные ученые страны. Директором института был Л.Н. Федоров, в свое время работавший заведующим Иркутским губздравом. После смерти Н.Д. Бушмакина отдел морфологии человека был закрыт.

Одновременно Н.Д. Бушмакин возглавлял кафедру анатомии в Медицинском вузе-больнице им. И.И. Мечникова, созданном в 1932 г. как вечерний факультет для подготовки врачей из среднего медицинского персонала без отрыва от производства. Больница им. И.И. Мечникова была одной из крупнейших в Советском Союзе (коечный фонд 2200 коек). Медвуз состоял из рабфака, медтехникума и медицинского факультета. В 1936 г., в связи с нехваткой абитуриентов, медвуз-больница была объединена со II Ленинградским медицинским институтом.

Н.Д. Бушмакиным опубликовано около 40 научных работ по самым разнообразным отделам анатомии и антропологии. Его докторская диссертация (1911) «Лимфатические железы подмышечной впадины и их питание» – солидный труд из 4-х частей. Автором использована техника инъекции

лимфатических сосудов водным раствором китайской туши. На основании более ста собственных исследований подробно описывается в каждом отдельном случае расположение, число, величина лимфатических узлов и обращается особое внимание на их васкуляризацию. Все подмышечные узлы автор предлагает делить на постоянные и непостоянные; первые, в свою очередь, делятся на 6 отдельных групп. На основании своих исследований он разбирает вопрос о связи лимфатических подмышечных узлов с молочной железой и рассматривает все прочие лимфатические пути, по которым оттекает лимфа от железы. Этот труд Николая Дмитриевича, давая ценный материал по анатомии подмышечных узлов, занимает видное место в ряду исследований по лимфатической системе, но, кроме того, он имеет особое значение еще и потому, что является одной из первых попыток изучить кровоснабжение подмышечных узлов.

Продолжением темы явилась работа «К вопросу о классификации паховых лимфатических желез и об источниках их кровоснабжения» (1912). Автор подверг исследованию более 40 трупов, преимущественно взрослых, изучив варианты расположения поверхностных и глубоких групп лимфоузлов и их кровоснабжения.

Н.Д. Бушмакин один из основателей создания анатомо-функционального принципа оценки различий между группами индивидуальных особенностей в строении костно-суставного аппарата, варьирующих в широких пределах – от весьма незначительных отклонений от некоей средней нормы до очень резких, бросающихся в глаза уродств. Он показал взаимосвязь аномалий с процессом нормального развития (1913). В работе «Врожденный сколиоз. Отсутствие половины 8-го грудного позвонка и соответствующего ребра на правой стороне». Им детально изучена и подробно описана аномалия развития, характеризующаяся наличием бокового полупозвонка (1912).

Не менее важны и интересны работы «Третья головка двуглавой икроножной мышцы» (*Muscul. Gastrocnemius – tertius Krause*), «Die Lymphdrüsen ihre Einteilung und Blutversorgung» и др.

Анатомо-топографическая работа «Изменение местоположения подколенной артерии при согнутом и разогнутом состоянии голени в связи с вопросом об этиологии аневризма этой артерии» и сегодня интересна как для анатома, так и для хирурга. Путем простой препаровки автор выяснил, что в жировой клетчатке, окружающей подколенную артерию, не имеется каких-либо тяжелей, могущих удерживать ее у передней стенки подколенной впадины. Производя распил замороженных конечностей через коленный сустав при согнутой и разогнутой голени, Н.Д. Бушмакин получил серию распилов и сделал с них фотографические снимки или точно срисовал их через переводную бумагу. При рассматривании их можно убедиться, что подколенная артерия при сгибании голени отходит от капсулы сустава иногда на значительном расстоянии. Для выяснения топографического отношения подколенной артерии к костям на всем протяжении ее, автор наливал артерию особой массой с киноварью и каломелем и делал рентгеновские снимки при различных положениях голени. Ему удалось, воспользовавшись частью старыми методами, частью более новым – рентгенографией, до того времени для этой цели еще никем не применявшейся, выяснить вопрос о положении подколенной артерии и ее отношении к окружающим частям.

Н.Д. Бушмакин специализировался в изучении морфогенеза центральной нервной системы. Проводил антропо-

логические исследования, изучал особенности физической организации местного населения, в частности бурят. Сделал доклад «Индивидуальные особенности в расположении борозд головного мозга» на 1 Съезде врачей Восточной Сибири (20-25 августа 1924 г.). 25 апреля 1925 г. Н.Д. Бушмакин выступил с докладом «Мозг бурят» на 69-м заседании Научно-медицинского общества при медицинском факультете ИГУ, а на 2-м Всероссийском съезде зоологов, анатомов и гистологов в Москве (4-10 мая 1925 г.) он сделал доклад с аналогичным названием, по свидетельству современников, обративший на себя внимание всего Съезда. Одним из результатов этой работы является статья «Особенности рельефа головного мозга бурят», опубликованная в 1926 г. в «Иркутском медицинском журнале». В этом же году Бурят-монгольской секцией ВСОРГО было начато издание «Бурятovedческого сборника». В нём была опубликована работа Н.Д. Бушмакина «Антропология в Бурятии». В декабре 1927 г. профессор Н.Д. Бушмакин принимал участие в работе III Всесоюзного съезда зоологов, анатомов, гистологов в Ленинграде (14-20 декабря 1927 г.), где выступил с докладом «Некоторые физические особенности бурятского народа».

Под руководством Н.Д. Бушмакина его учениками проводились аналогичные работы. Так, А.И. Казанцев работал над вопросом о мышцах лица китайцев, им же велась работа по изучению черепа бурят. Другими сотрудниками изучалось строение мозга бурят, якутов и китайцев. Помимо краеведческой научно-исследовательской работы, уделялось большое внимание и другим вопросам анатомии. Так, И.С. Вишневым произведены работы: «*Venaе diploe*» и «К вопросу об анатомических колебаниях желез внутренней секреции при параллельном исследовании по возрастам». Большую работу под названием «Топография надпочечников» провел И.А. Промптов. Работы этих и других учеников Н.Д. Бушмакина были включены в юбилейный выпуск «Иркутского медицинского журнала» (1925).

Н.Д. Бушмакин был награжден орденами Святой Анны III ст. (1916) и Святого Станислава III ст., имел чин коллежского советника (1913). Ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».

Н.Д. Бушмакин скончался в Ленинграде 5 октября 1936 г. Похоронен на Смоленском лютеранском кладбище в Санкт-Петербурге.

К сожалению, имеющиеся документы не позволяют судить о семье Н.Д. Бушмакина. Хотя в списке сотрудников медицинского факультета ИРГОСУНа, опубликованном в 1921 году, а также в списке сотрудников, опубликованном в 1928 г., среди ординаторов и ассистентов Института акушерства и гинекологии (кафедры акушерско-гинекологической клиники), а позднее как старший ассистент указана М.П. Бушмакина. В «Иркутском медицинском журнале» (1926) напечатана подготовленная ею подборка рефератов статей по проблемам акушерства и гинекологии из «*American journal of obstetrics and gynecology*» и «*British Medical Journal*», вышедших в свет в 1922-1924 гг.

Н.Д. Бушмакин, характеризуя начальный период деятельности Иркутского университета, утверждал: «Пройдут годы, и многое изменится в быстром беге истории, но Иркутский государственный университет, как могучий памятник переживаемого нами момента, будет вечно свидетельствовать, что русский народ, в период тяжелой разрухи, голодный, раздетый, нашел в себе силы выделить последние крохи на постройку дома науки для удовлетворения своих духовных потребностей. Нельзя не преклониться перед таким величием народного духа».

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. Иркутский государственный медицинский университет, тел. (3952) 243825. Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент; Калягин Алексей Николаевич – д.м.н.; Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор.

**ВЕРОНИКА ИВАНОВНА ВЫСОЦКАЯ  
(К ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ ИРКУТСКА)**

*Юрий Дмитриевич Майорников, Лев Акимович Усов*  
(Иркутский академический драматический театр им. Н.П. Охлопкова, директор – А.А. Стрельцов)

**Резюме.** Представлен очерк жизни и профессиональной деятельности известного хирурга, профессора Вероники Ивановны Высоцкой, выпускницы медицинского факультета Иркутского государственного университета.

**Ключевые слова:** В.И. Высоцкая, биография, Иркутский государственный университет.

**VERONICA IVANOVNA VYSOTSKAYA  
(TO HISTORY OF MEDICINE OF IRKUTSK)**

*Y.D. Mayornikov, L.A. Usov*  
(Irkutsk Academic Drama Theatre named N.P. Okhlopkov)

**Summary.** The sketch of life and professional activity of the known surgeon, professor Veronica Ivanovna Vysotskoy, the graduate of medical faculty of Irkutsk state university is presented.

**Key words:** V.I. Vysotskaya, biography, Irkutsk State University.

Иркутская медицина всегда славилась высококлассными специалистами – профессионалами своего дела; что ни имя – легенда! Хаим Бер Гершенович Ходос – виднейший невропатолог, Захарий Григорьевич Франк-Каменецкий – мировая величина в офтальмологии, Константин Петрович Сапожков – выдающийся хирург. В сложнейшей и интереснейшей области медицины – челюстно-лицевой и восстановительной хирургии – таким специалистом была удивительная женщина, блестящий хирург, доктор медицинских наук Вероника Ивановна Высоцкая.

Вероника Высоцкая родилась 16 февраля 1905 года в Томске первым ребенком в семье Ивана Филипповича Высоцкого и Каролины Христиановны Галинь (брат Анатолий родился в конце 1909 года). В 1922 году она окончила среднюю школу №7 и поступила в Иркутский государственный университет, на медицинский факультет. В институте Вероника познакомилась со своим будущим мужем. Красавец-поляк Адам Витольдович Антонец родился 12 декабря 1901 года в Варшаве. Его дед, вольнопрактикующий лекарь Новоалександровского уезда, дворянин Ковенской Губернии (ныне Литовский город Каунас), Константин, за участие в польском дворянском восстании 1863 года как политический преступник был сослан в Енисейск. В 1927 году, по окончании учебы в университете, Вероника выбрала для себя специальность хирурга, а Адам – рентгенолога. Вместе они работали в Сретенске и Нерчинске врачами окружных и районных больниц. В 1929 году в их семье родилась дочь, которую назвали Виолой. Свою жизнь она тоже связала с медициной, стала одним из лучших в области врачом-офтальмологом; отличник здравоохранения, она освоила также сложнейшую специализацию нейроофтальмолога, являясь бессменным консультантом клиники нервных болезней. Иркутяне постарше до сих пор вспоминают чудесный голос солистки Академического хора медицинского института Виолы Антонец – исполнительницы партии Татьяны в опере «Евгений Онегин», постановку которой на сцене Областного драматического театра осуществили дирижер Василий Патрушев и заслуженный артист РСФСР, лауреат Государственной премии СССР Александр Терентьев, а также партии Земфiry в концертном исполнении оперы «Алеко» на сцене Иркутской филармонии.

По возвращении в Иркутск в 1931 году, Вероника Ивановна работала хирургом в Центральной поликлинике, консультантом по легочной хирургии областного туберкулезного диспансера, ординатором хирургического отделения городской больницы, преподавателем курса хирургических болезней в Иркутском медицинском техникуме. Адам Антонец вместе с Марией Александровной Волковой и другими принимал участие в создании Областного противотуберкулезного диспансера, в котором работал врачом-рентгенологом.

Тяжелейшим испытанием для семьи Высоцких стал страшный 1938 год. Одного за другим арестовали мужа, мать и брата Вероники Ивановны. К счастью, все они выжили, но

те страдания, через которые им пришлось пройти, остались с ними до последнего вздоха.



На снимке: с мужем А.В. Антонецем.

В 1939 году, пройдя по конкурсу, Вероника Высоцкая стала ассистентом кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Иркутского стоматологического института под руководством профессора Константина Алкалаева. С началом Великой Отечественной войны, в 1941 году, Вероника Ивановна назначена ведущим хирургом эвакогоспиталей № 1838 и 1217 челюстно-лицевого профиля, которые являлись одновременно учебной и клинической базой для студентов медицинского института. Лечение раненых с нарушением важнейших жизненных функций: речи и приема пищи осуществлялось как на основе общепринятых методов, так и путем реконструктивных пластических операций, предложенных и разработанных хирургом Высоцкой. Эти операции нашли применение в хирургии челюстно-лицевой области и опорно-двигательного аппарата при сочетанной боевой травме.

С 1946 года жизнь Вероники Ивановны Высоцкой связана с Институтом восстановительной хирургии, переимено-



На снимке: защита докторской диссертации: сразу после объявления результатов «единогласно».

ванном впоследствии в Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, где она занимала должности руководителя различных отделов: челюстно-лицевой хирургии, ортопедии детей, ортопедии взрослых, организационно-методического отдела, ученого секретаря. Результатом работы в эвакогоспиталях и на кафедре явилось оформление наблюдений и научных исследований в качестве кандидатской диссертации «Пластика дефектов лица (приготовой

области) после боевой травмы», успешно защищенной 27 июня 1947 года. В институте травматологии и ортопедии, которому Вероника Ивановна отдала 45 лет, ее называли «ходячая энциклопедия» за неподдельный интерес ко всем областям нашей жизни: литературе, искусству, истории. Обладая удивительными человеческими качествами, она являлась не только авторитетным специалистом и педагогом, но и добрым, отзывчивым другом и товарищем, ярким примером беззаветного служения медицине для молодых врачей. Много нового ввела в научно-практическую деятельность института В.И. Высоцкая, занимавшаяся пластической хирургией. Она разработала новые методы лечения послеожоговых и послераневых контрактур. Обобщением многолетних исследований доктора Высоцкой стало написание фундаментального труда «Новые варианты лоскутной пластики при лечении тяжелых форм послеожоговых контрактур», изложенного в виде докторской диссертации, блестящая защита которой состоялась в Москве 29 марта 1968 года в Центральном научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (ныне ЦИТО имени Приорова). Выдающимся советским хирургом назвал Веронику Ивановну Высоцкую профессор Тувий Яковлевич Арьев. Вот что он написал после встречи с ней в своей книге-монографии «Ожоги и отморожения»: «... В 1968 году опубликованы новые исследования выдающегося советского хирурга В.И. Высоцкой, развивающие современную пластическую и восстановительно-реконструктивную хирургию в ее крупнейшем разделе – оперативном лечении тяжелых ожоговых контрактур. В.И. Высоцкая показала, что не существует универсального метода кожной пластики, одинаково пригодного для лечения контрактур различной локализации, и что последние представляют собой сочетание возникающих в разные сроки обратимых и необратимых изменений отдельных анатомических структур. Поэтому неоправданно стремление к одновременному и полному устранению контрактур путем оперативных вмешательств на сухожилиях, мышцах, костях. Теоретические обоснования и практические рекомендации В.И. Высоцкой трудно

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арьев Т.Я. Ожоги и отморожения. – Л.: Медицина, 1971. – 320 с.

переоценить». Ее докторская диссертация стала настольной книгой для многих специалистов по пластической хирургии. Последующие годы В.И. Высоцкая много и плодотворно работает по теме «Производственный травматизм на строительстве БАМа».



На снимке: кавалер ордена Трудового Красного Знамени профессор Вероника Ивановна Высоцкая.

Под руководством профессора В.И. Высоцкой были защищены пять кандидатских диссертаций. До последних дней работы в институте она удивляла всех своей работоспособностью. В марте 1989 года, когда Веронике Ивановне было 84 (!) года, она выполнила сложную пятичасовую операцию по исправлению послеожоговой контрактуры кисти! Оставаясь внештатным консультантом в институте до сентября 1991, она не мыслила себя без любимого дела, которому отдала полвека. Придя сентябрьским днем домой, она села в кресло и сказала: «Как я теперь без них?!», имея в виду пациентов и любимую работу, без которых она не представляла жизни. Свой 87-й день рождения она встречала сидя в кресле, в кругу близких ей людей. А спустя два с половиной месяца ее не стало. Ранним утром 4 мая 1992 года сердце хирурга остановилось навсегда. Казалось, что в солнечный майский день попрощаться с хирургом пришло полгорода: благодарные пациенты, многочисленные ученики, любящие друзья и соседи. Для прощания с хирургом был предоставлен актовый зал родного института, в котором установили гроб. Играла траурная музыка, было очень много цветов. А потом была дорога до дома на улице Литвинова, откуда траурная процессия проследовала на Радищевское кладбище, где Вероника Ивановна обрела вечный покой.

И сегодня, по прошествии двадцати лет, имя профессора Высоцкой с особым чувством вспоминают все, кому не повезло с ней общаться. Очень хочется, чтобы память о замечательном человеке и выдающемся хирурге сохранилась не только в сердцах тысяч ее благодарных пациентов, учеников и коллег, но и в истории родного города, который она так нежно любила.

2. Высоцкая В.И. Новые варианты лоскутной пластики при лечении тяжелых форм послеожоговых контрактур: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1967.

3. *Высоцкая В.И.* Пластика дефектов лица (приготововля области) при боевой травме: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1947.

4. Женщины-хирурги – деятели отечественной медицины, 1850-2000 гг.: энцикл. справ. / В.Л. Соколов. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. ун-та, 2005. – 361 с.

5. *Майорников Ю.Д.* Ееруки бессонны и святы // Восточно-Сибирская правда. 17.02.2010. – Internet: <http://www.vsp.ru/pisma/2010/02/17/467427?call context=tmbed>

6. *Островская Т.* Доктор Высоцкая // Восточно-Сибирская правда. – 05.10.1982.

**Информация об авторах:** Майорников Юрий Дмитриевич, e-mail: [urmai@mail.ru](mailto:urmai@mail.ru);  
Усов Лев Акимович – профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

© БЫКОВ Ю.Н., ОКЛАДНИКОВ В.И. – 2012  
УДК 616.8:378.6(571.53)(091)

## ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИГМУ ЗА 90 ЛЕТ ЕЕ СУЩЕСТВОВАНИЯ (1922-2012)

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

**Резюме.** Представлен обзор деятельности кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета с момента основания в 1922 году до настоящего момента. Отражены результаты учебной, научной, лечебной и общественной работы сотрудников кафедры.

**Ключевые слова:** кафедра нервных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, история, Иркутск.

## THE HISTORY OF THE NEUROLOGY DEPARTMENT OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY FOR 90 YEARS (1922-2012)

*Y.N. Bykov, V.I. Okladnikov*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The historical review of the Neurology Department of Irkutsk State Medical University since establishing in 1922 up to date has been presented. Educational, scientific, clinical and social activities of Irkutsk neurologists have been shown.

**Key words:** Neurology Department, Irkutsk State Medical University.

Кафедра нервных болезней и психиатрии медицинского факультета Иркутского государственного университета была организована в 1921-1922 годах, а выделение кафедры в самостоятельное подразделение ВУЗа произошло в 1927 году. С 1930 года кафедра нервных болезней вошла в состав Иркутского государственного медицинского института [15,22].

Организаторами клиники и кафедры были профессор Н.Н. Топорков и ассистент С.У. Штейнберг – воспитанники Казанской неврологической школы Л.О. Даркшевича. Профессор Н.Н. Топорков руководил клиникой и кафедрой до 1932 года, в 1933 – 1934 годах кафедрой заведовал доцент Н.Н. Савченко, бывший в то время одновременно директором медицинского института. С 1935 по 1976 год клиникой и кафедрой руководил Заслуженный деятель науки РФ, профессор Х.Г. Ходос. В 1976-1980 годах кафедрой и клиникой возглавлял профессор Е.М. Бурцев, который оставил кафедру в связи с переходом на должность ректора Иркутского ГИУВа. С 1981 по 2012 годы кафедрой и клиникой нервных болезней руководил Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Окладников. С 2012 года кафедрой нервных болезней возглавляет доктор медицинских наук, профессор, проректор ИГМУ Ю.Н. Быков.

Первым Почетным гражданином города Иркутска стал врач, и этого звания заслуженно был удостоен Хаим-Бер Гершенович Ходос. Им по праву гордится наш город, а также Иркутский медицинский университет, в котором Х.Г. Ходос проработал более 60 лет.

В первые годы на кафедре работали ассистентами Л.Н. Федоров (впоследствии директор Всесоюзного института экспериментальной медицины), К.А. Ефимов, Б.С. Кирзнер, И.А. Топорков (впоследствии профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Астраханского мединститута). Развитие клиники и кафедры нервных болезней связано с именами преподавателей: доцентов Е.И. Мельниковой, И.И. Кожовой, Л.И. Красновой, ассистентов Э.А. Монжиевского, З.И. Кирилловой, Н.П. Явербаум, В.А. Абзольева, Н.П. Кичильдеева, Е.С. Соловьевой, С.И. Богатыревой; старейших работников клиники: Г.Е. Запесошной, Р.Д. Гинзбург,

Ж.М. Каминер, О.М. Угрюмовой, Т.А. Кондаковой, Д.Х. Астрахан, И.И. Окуневова, Н.Г. Бреевой. Медсестринское звено старейших работников клиники представляли: М.Я. Лейфер, М.В. Пешкова, М.П. Морозова, О.П. Башина, Т.М. Горбелева, массажистка Е.И. Беломестных, регистратор К.Я. Стерлингова.

В настоящее время на кафедре работают: заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор, проректор ИГМУ Ю.Н. Быков; доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации В.И. Окладников; доцент, кандидат медицинских наук В.В. Берденникова (зав. курсом детской неврологии), ассистенты – кандидаты медицинских наук М.А. Валиулин, Ю.Н. Васильев, Ю.И. Секунда, С.В. Николайчук, П.В. Гурьева, старший лаборант Г.И. Щербинина. Аспиранты кафедры: О.А. Колесникова, Н.А. Бобряков, Д.А. Жукова.

В клинике нервных болезней работают опытные врачи-специалисты: врач высшей категории, отличник здравоохранения Баневич Лариса Александровна, врач высшей категории, отличник здравоохранения Цирилина Марина Михайловна, Тарасова Татьяна Александровна, Колесникова Оксана Анатольевна, кандидат медицинских наук Нечаева Юлия Петровна, старшая медсестра Нечаева Нина Михайловна. Работу лаборатории клинической нейрофизиологии и полисомнографии обеспечивают кандидаты медицинских наук Лаврик Сергей Юрьевич и Домитрак Светлана Викторовна. Отделение физиотерапии возглавляет Олос Иван Дьордевич.

Кафедра ведет учебный процесс на пяти факультетах вуза: лечебном, медико-профилактическом, педиатрическом, стоматологическом и факультете медицинской биохимии. Педагогический процесс проходит на трех базах: в клинике нервных болезней, в неврологическом отделении ГКБ №10 и в неврологическом отделении Ивано-Матренинской детской клинической больницы. Интерны и ординаторы имеют возможность стажироваться в отделениях Областной детской клинической больницы, городской клинической больницы №3, медсанчасти авиазавода, городском геронтологическом центре.

В последние годы существенно обновлен лекционный курс, введены новые лекции: неврологические проявления СПИДа, бессознательная психическая деятельность человека, пароксизмальные и неотложные состояния в неврологии, болезнь Лайма, реабилитация пациентов, перенесших инсульт, параклинические методы исследования в неврологии. Все лекции носят проблемный характер. Практические занятия проводятся цикловым методом, студенты лечебного факультета обучаются на 8 и 9 семестрах, в конце каждого цикла – зачеты по текущему материалу. Ежегодно экзамены по неврологии сдают более 600 студентов. Такое распределение занятий отвечает задачам учебно-методического характера на кафедре.

Заведующий кафедрой, профессор и доцент ежегодно участвуют в работе государственной (итоговой) аттестационной комиссии университета, профессора кафедры являются членами объединенного диссертационного совета по неврологии при Иркутской академии постдипломного образования и Иркутском государственном медицинском университете, а также членами проблемной комиссии по психосоматической патологии, членами Ученых советов университета.

На кафедре имеются рабочие программы для всех факультетов, методические разработки занятий для студентов и преподавателей, разработка для самостоятельной работы студентов, перечень практических навыков, которыми должны овладеть студенты. В учебном процессе используются компьютеры, мультимедийные программы, слайды, таблицы, электрифицированные стенды, деловые игры, магнитофонные записи речевых расстройств, ситуационные задачи. Основным объектом изучения в неврологии остается большой с данными параклинических методов исследования. При преподавании предмета упор делается на знания анатомии, физиологии, патофизиологии, терапии, фармакологии. На кафедре комплексно преподаются некоторые разделы: туберкулез, профпатология, цереброваскулярные расстройства, инфекционные заболевания нервной системы, нейро-сифилис, нейроспид.

Проводится воспитательная работа на примерах отечественных ученых-невропатологов, обращается внимание на социальные аспекты возникновения ряда заболеваний, подчеркивается значение деонтологии в работе врача. На кафедре имеются стенды, отражающие историю и научные достижения клиники и кафедры.

При кафедре работает научный студенческий кружок, которым обычно руководит заведующий кафедрой. В нем занимаются около 15 человек, ежегодно проводится 10-12 заседаний. Изучается широкий круг тем, кружковцы выступают с докладами на заседаниях СНО, демонстрируют больных, участвуют в научной работе кафедры. Большинство кружковцев после окончания института становятся невропатологами.

На кафедре проходят подготовку интерны и ординаторы. Например, в 2011-2012 годах прошли обучение 12 человек. Все они наряду с изучением клинической неврологии знакомятся с электрофизиологическими методами: электроэнцефалографией, слуховыми, зрительными и соматосенсорными вызванными потенциалами мозга, компьютерной реоэнцефалографией, с полным спектром электронейромиографии и полисомнографии; ультразвуковыми методами: транскраниальной доплерографией, дуплексным исследованием магистральных артерий головы, эхоэнцефалоскопией с доплерским исследованием ликвородинамики; рентгенологическими методиками: кранио-, спондило- и миелографией, пневмоэнцефалографией, церебральной



Фото. Первый ряд слева-направо: асс., к.м.н. Полина Владимировна Гурьева; доцент, к.м.н. Виталия Ванифатьевна Берденникова; асс., к.м.н. Юлия Ивановна Секунда; ст. лаборант Галина Ивановна Щербинина.

Второй ряд: асс., к.м.н. Светлана Викторовна Николайчук; асс., к.м.н. Муслим Анверович Валиулин; заведующий кафедрой, д.м.н., профессор Юрий Николаевич Быков; д.м.н., профессор Владислав Иванович Окладников; асс., к.м.н. Юрий Николаевич Васильев.

ангиографией, с интерпретацией данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга, а также со всеми современными методами лечения неврологических больных.

За 90 лет сотрудниками кафедры, клиники и практическими врачами под руководством кафедры было выполнено и опубликовано более 2000 научных работ. В первые годы своей деятельности (1922-1932) кафедра уделяла особое внимание изучению сифилиса нервной системы. В это же время было начато исследование летаргического энцефалита, лечение неврологических больных на сибирских курортах.

С 1938 года на кафедре изучается проблема эпилепсии. По этой теме защищены докторские диссертации Л.С. Кораиди и В.И. Окладникова, кандидатские диссертации Е.И. Мельниковой, В.Л. Зуевой, Л.И. Красновой, Д.Х. Астрахан, В.А. Брацлавской, В.В. Берденниковой, В.А. Абзолеевым. Сотрудники кафедры выступали с докладами на всесоюзных съездах и международных симпозиумах.

Травмы нервной системы привлекли внимание коллектива кафедры и клиники во время Великой Отечественной войны и в послевоенные годы. На основе своих госпитальных наблюдений монографии и научные статьи подготовили Х.Г. Ходос, Э.А. Монжиевский, З.И. Кириллова, Р.Д. Гинзбург, Г.Е. Запесошная, Н.А. Арбузов.

Ряд крупных работ посвящен изучению эпидемиологии, клиники и лечению нейроинфекций в Восточной Сибири: энцефалита «А», клещевого весенне-летнего энцефалита, острого серозного менингита, острого инфекционного полирадикулоневрита Гийена-Барре, виллоиского энцефалита, церебрального и спинального арахноидитов. Этими проблемами занимались Х.Г. Ходос, Т.А. Кондакова, Р.А. Мейерова, З.И. Кириллова, Г.Е. Запесошная, И.И. Кожова, Н.П. Кичкильдеев.

Проблема рассеянного склероза всегда интересовала научный коллектив кафедры и клиники. Этой теме посвящены журнальные статьи и монографии Х.Г. Ходоса, И.И. Кожовой, В.В. Берденниковой.

Написаны крупные работы по патологии кровообращения головного мозга Е.И. Мельниковой, С.И. Щупак, В.И. Окладниковым, В.В. Шпрахом.

Традиционной темой научных исследований кафедры является психогенная патология. В 1974 году на кафедре была издана монография Х.-Б.Г. Ходоса «Неврозы мирного и военного времени». В настоящее время продолжаются исследования по психовегетативным нарушениям, которые представлены в работах В.И. Окладникова, Ю.Н. Васильева, Ю.И. Секунда [12,18,20].

Большое внимание научный коллектив уделял изучению цереброспинальной жидкости в условиях нормы и патологии. Вклад в развитие этой темы внесли Х.Г. Ходос, И.И. Кожова, Л.С. Кораиди, Г.Е. Запесошная, С.И. Щупак, Г.И. Феоктистов, Э.А. Монжиевский, В.К. Поздеев, В.И. Окладников, Р.А. Мейерова, Е.И. Мельникова, Д.Х. Астрахан, В.Л. Зуева, В.В. Шпрах.

Токсические поражения нервной системы в разные годы изучались Г.Е. Запесошной, Х.-Б.Г. Ходосом, З.И. Кирилловой, В.И. Окладниковым, С.И. Щупак, В.В. Берденниковой, В.А. Абзолеевым.

Постоянно изучается действие новых методов лечения и лекарственных препаратов (Ю.Н. Быков, Ю.Н. Васильев, С.Ю. Лаврик, Ю.И. Секунда, В.И. Окладников) [2-7,16,20].

Сотрудниками кафедры и клиники выявлены и внедрены в практику новые симптомы, имеющие значение для диагностики и лучшего понимания патогенеза заболеваний, новые методы лечения неврологических больных, а именно: симптом игнорирования основного расстройства при истерии (Х. Г. Ходос, 1927); изменение глубины передней камеры глаза при нервных болезнях (Х.Г. Ходос, Е.И. Мельникова, И.В. Гольдфарб, 1940); гипотония сухожилий и связок при нервных болезнях (Х.Г. Ходос, 1945); отсутствие симптома Ласега при боевой травме седалищного нерва (Е.И. Мельникова, 1945); своеобразное отношение больных множественным склерозом к теплу и холоду (Х.Г. Ходос, 1954); аменоррея при рассеянном склерозе как церебральный симптом (Х.Г. Ходос, 1954); характерная реакция мозговых оболочек на субарахноидальное введение воздуха при арахноидитах и опухолях спинного мозга (Е.И. Мельникова, 1957); патологический дермографизм при сирингомиелии – «симптом бошинных укусов» (Э.А. Монжиевский, 1955); сенсбилизированный рефлекс Россолио (Х.Г. Ходос, О.М. Угрюмова, 1970); симптом оптико-окулоmotorной блокады (В.И. Окладников, 1979); применение линкомицина при лечении клещевого энцефалита (Н.П. Кичильдеев, 1988); новый симптом орального автоматизма (язычно-подбородочная синкинезия) (В.И. Окладников, Ю.Н. Васильев), особенности цереброваскулярной патологии у лиц, злоупотребляющих алкоголем (В.И. Окладников, С.И. Щупак, В.В. Берденникова, В.А. Абзолеев, 1993); программа лечения и реабилитации ветеранов войны в Афганистане (В.И. Окладников, Е.С. Соловьева, 1992); дезадаптация личности при неврологической патологии (В.И. Окладников, 2010), функциональный анализ сенсомоторных процессов и референтная биоадаптация (Ю.Н. Быков, 2003), изучение панических расстройств у женщин (Ю.И. Секунда, 2007), лечение нейропатической боли при сосудистой патологии головного мозга (Ю.Н. Быков, А.П. Березовская, 2010), метеотропные реакции у пациентов с цереброваскулярной патологией (В.И. Окладников, Э.А. Шагдурова, 2010) [1,2,8,9-13].

Результаты некоторых исследований нашли реализацию в виде изобретений и получили поддержку в форме грантов: «Способ диагностики воспалительных заболеваний нервной системы» (В.И. Окладников, В.В. Осокин, 1986), комплекс программ для нейропсихологического тестирования детей (С.Ю. Лаврик и соавт., 2002), гранты Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых по специальности «Медицина» (Ю.Н. Быков, 2005-2006), грант INTAS (Ю.Н. Быков, 2005), грант Губернатора Иркутской области по науке и технике (В.И. Окладников, 2003; Ю.Н. Быков, 2005).

С 1963 года в клинике работает нейрофизиологическая лаборатория, организованная кандидатом медицинских наук Д.Х. Астрахан. В развитие нейрофизиологических исследований большой вклад внесли кандидаты медицинских наук В.А. Абзолеев и Е.О. Старшинова, в настоящее время этой лабораторией руководит сотрудник клиники кандидат медицинских наук С.Ю. Лаврик, успешно работают врач-нейрофизиолог кандидат медицинских наук С.В. Домитрак, лаборант И.А. Марчева. В 1998 году в клинике организована сомнологическая лаборатория, с 2006 года проводится ночной ЭЭГ-видеомониторинг, кардиореспираторный скрининг, СИПАП-терапия ночного апноэ и диагностика эректильной дисфункции.

Под руководством кафедры более 80 практических врачей-невропатологов в различные годы занимались научной работой, многие из них защитили диссертации и

впоследствии стали работниками различных НИИ, преподавателями вузов и врачами высшей категории. Среди них: С.И. Дорфман, Р.Д. Гинзбург, Л.И. Краснова, Т.А. Кондакова, Н.П. Явербаум, Е.А. Петрова, В.Л. Зуева, В.А. Брацлавская, Р.А. Мейерова, Г.Е. Запесошная, С.И. Меерович, О.М. Черток, И.И. Окунева, О.М. Угрюмова, Л.Н. Беликова, Е.Я. Букин, О.В. Кудревич и другие.

Кафедра воспитала 6 профессоров: Х.Г. Ходоса, Г. Лодона, Д. Равдандоржа, Л.С. Кораиди, В.И. Окладникова, Ю.Н. Быкова; 9 доцентов: Е.И. Мельникову, З.И. Кириллову, В.Л. Зуеву, И.И. Кожову, Д.Х. Астрахан, С.И. Щупак, Л.И. Краснову, Н.П. Явербаум, В.В. Берденникову.

Защищены 34 кандидатские диссертации: С. И. Дорфман, О. М. Черток, Н.П. Явербаум, В.Л. Зуевой, Л.И. Красновой, И.И. Кожовой, Д.Х. Астрахан, В.И. Окладниковым, Т.А. Кондаковой, Ю.И. Заикой, С.И. Меерович, В.А. Брацлавской, Е.А. Петровой, В.К. Поздеевым, В.В. Берденниковой, В.А. Абзолеевым, С.И. Богатыревой, Л.Н. Беликовой, Е.С. Соловьевой, Ю.Н. Быковым, Ю.Н. Васильевым, С.Ю. Лавриком, С.В. Николайчук, Ю.П. Нечаевой, М.А. Валиулиным, О.Д. Намсараевой, Н.В. Балабановой, Е.Р. Файзулиным, Ю.И. Секунда, Е.В. Портнягиной, Е.О. Старшиновой, Р.А. Кабаковым, С.И. Богатыревой, Е.С. Соловьевой, П.В. Гурьевой, А.П. Березовской, Ю.П. Нечаевой, Э.А. Шагдуровой.

Для МНР кафедра подготовила двух профессоров – Г. Лодона и Д. Равдандоржа, врача высшей категории Дарсурен.

Более 2000 врачей-неврологов, воспитанников кафедры и клиники, трудятся в г. Иркутске, Иркутской области, Бурятии, Якутии и других областях и регионах страны и за рубежом.

В настоящее время подготовка специалистов осуществляется постоянно в форме специализации, интернатуры, ординатуры и аспирантуры. Каждый год на кафедре проходят подготовку до 20 врачей-неврологов. Кафедра принимает участие в подготовке врачей общей практики по национальному проекту «Здоровье».

Через стационар клиники в настоящее время ежегодно проходят более 2000 больных, через амбулаторию клиники – около 2000.

В клинике консультируются и принимают лечение наиболее сложные и тяжелые больные, направляемые врачами-невропатологами города Иркутска, Бурятии и других регионов страны.

Постоянную лечебную работу выполняют все сотрудники кафедры. Она проходит в форме клинических обходов, консультаций как стационарных, так и амбулаторных больных, консилиумов, обсуждений наиболее трудных пациентов на клинических конференциях и на заседаниях областного научного общества неврологов.

В клинике лечатся больные, страдающие сосудистой патологией головного и спинного мозга, эпидемическим и клещевым энцефалитами, рассеянным склерозом, заболеваниями периферической нервной системы, наследственной патологией нервной системы, психогенными расстройствами, эпилепсией.

Диагностическая работа в клинике ведется на современном уровне. К услугам врачей и пациентов: клиническая, биохимическая, микробиологическая, ликворологическая, иммунологическая и патоморфологическая лаборатории; лаборатория клинической нейрофизиологии и полисомнографии (ЭЭГ, СВП, ЗВП, ССВП, РЭГ, Эхо-ЭС, ЭНМГ, УЗДГ, ДС и ТС сосудов, ПСГ и др.); рентгенодиагностическое отделение, обеспечивающее такие исследования как кранио- и спондилография, пневмоэнцефалография, миелография, пневмо-медиастинография, томография черепа. Клиника широко применяет современные методы экспериментально-психологического исследования, исследование личности пациента (тесты МИЛ, Люшера, Спилбергера, Сонди, Кейрси, пиктограмма).

Клиника работает в тесном содружестве с другими медицинскими учреждениями города, используя также их лечебно-диагностическую базу (компьютерная томография головного и спинного мозга, вирусологические и серологические исследования).

Лечебная работа в клинике осуществляется на современном уровне. Применяются высокоэффективные лекар-

ственные препараты вазоактивного действия, современные антибиотики, психотропные, вегетотропные средства, противосудорожные препараты, препараты для лечения паркинсонизма, гормоны, витамины. Широко применяется физиолечение пациентов, при клинике имеется физиотерапевтическое отделение, оборудованное на современном уровне. Успешно работают кабинеты иглорефлексотерапии, массажа и ЛФК, большое внимание клиника уделяет вопросам психотерапии и психокоррекции при заболеваниях нервной системы и при психосоматических расстройствах.

Кафедра и клиника внедряют достижения медицинской науки в практику здравоохранения: применяются новые методы лечения сосудистой патологии головного мозга, эпилепсии, гиперкинезов, клещевого энцефалита, рассеянного склероза, миастении, невротозов, купирования болевых синдромов. Внедряются в практику методические рекомендации кафедры, изобретения и рацпредложения.

В годы Великой Отечественной войны под руководством кафедры была создана система специализированной консультативной помощи. В составе невролого-психиатрического центра работали: профессор Х.Г. Ходос (председатель), профессор И.С. Сумбаев (заместитель председателя), ассистент Е.И. Мельникова (инспектор отдела эвакуационных госпиталей облдрави по вопросам лечения нервных больных и постановки физиотерапии в госпиталях), Э.А. Монжиевский (начальник нейрохирургического госпиталя) и Н.А. Арбузов (инспектор – военный невропатолог). За годы войны в госпиталях г. Иркутска прошли лечение более 100 000 раненых, и все они были обеспечены консультациями и наблюдениями невропатологов. Известно, что 30% раненых вернулись в строй, 67% сохранили трудоспособность и только 3% были переведены на инвалидность. За эффективный труд по организации эвакуационных госпиталей профессор Х.Г. Ходос и Э.А. Монжиевский были награждены орденами и медалями.

Лечебная работа кафедры и клиники нервных болезней тесно связана с научными исследованиями коллектива, она ориентирована на крупные теоретические разработки.

Исследования кафедры по эпидемиологии рассеянного склероза связаны с глобальной медицинской проблемой – географией демиелинизирующих заболеваний. Эти вопросы обсуждались на международных симпозиумах по проблеме рассеянного склероза, для разъяснения этих вопросов в клинику приезжали три американских вирусолога, американский профессор Барлоу – специалист по географии рассеянного склероза, кафедра сотрудничает с медицинским университетом г. Гренобля (профессор Ж. Бессон, Франция). Научные конференции с международным участием позволили по-новому осветить многие спорные вопросы этого тяжелого заболевания.

Одной из глобальных проблем неврологии является изучение эпилепсии. Работы сотрудников кафедры посвящены изучению патогенеза заболевания, в частности, вопросу о состоянии медиаторного звена в деятельности головного мозга. Изучалась активность нейромедиаторов – глутамата, ацетилхолина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты при этом заболевании. Оказалось, что именно на этом пути открываются новые перспективы для диагностики и лечения эпилепсии. Сотрудники кафедры приняли активное участие в работе международных симпозиумов по этой проблеме.

Традиционные для кафедры вопросы лечения невротозов рассматриваются на современном научном уровне – с позиции системной организации деятельности головного мозга, с учетом роли детерминантных структур и патологических систем в формировании неврологических синдромов. На основе теоретических разработок предложены методические рекомендации по дифференцированному лечению клинических вариантов вегетативной дистонии психогенной природы. Кафедра принимает активное участие в комплексной программе по исследованию психосоматической патологии.

На базе кафедры и клиники нервных болезней в структуре Иркутского государственного медицинского университета действуют 2 федеральных лечебно-диагностического центра: центр по реабилитации неврологических больных и центр по изучению рассеянного склероза. Больные с данной патологией ориентированы на получение стационарной и консультативной медицинской помощи в клиниках университета.

Коллектив кафедры и клиники принимает участие в про-

фосмотрах студентов и населения, ежегодно обследуется до 1800 человек. Врачи клиники оказывают помощь военкоматам, проводят экспертную работу в системе медицинского страхования.

Большой социально-экономический эффект имеет работа клиники в других городах и регионах Сибири. Исследованы трудовые коллективы: ПО «Химпром» и «Фармхимкомбинат» (г. Усолье-Сибирское), «Востсиблес-сплав» и ЛПК (г. Братск), Ленского речного пароходства, большая помощь оказана лечебным учреждениям зоны БАМа. За эту работу группа сотрудников кафедры награждена медалями «За строительство БАМа».

Мы не теряем связи с нашими ветеранами, находящимися на заслуженном отдыхе – бывшей заведующей отделением Татьяной Алексеевной Кондаковой, доцентом кафедры Ириной Иннокентьевной Кожовой. Помним сотрудников, посвятивших работе в клинике долгие годы, это – доцент Стефания Ильинична Шушак, доцент Нелли Петровна Явербаум, ассистент кафедры Николай Прокопьевич Кичильдеев, Зинаида Соломоновна Володарская, Галина Ильинична Поваляева, Елена Петровна Склярская.

В настоящее время существенно изменилась материально-техническая база клиники нервных болезней. Реконструированы палаты, практикумы, водолечебница, физиотерапевтическое отделение, столовая. Клиника остается одной из лучших в городе Иркутске, имеет 88 плановых коек, на которых ежегодно лечится в среднем более 2000 человек. В клинике успешно работает отделение физиотерапии и лечебной физкультуры.

Кафедрой и клиникой подготовлены к печати и изданы учебные пособия и руководства, в том числе учебник нервных болезней для медицинских институтов, руководство по нервным болезням для врачей (2 издания) (проф. Х.Г. Ходос), лекции по неврологии для студентов (5 изданий) (проф. Ю.Н. Быков), Учебные пособия «Методика исследования неврологических больных» и «Лицевые боли» (проф. В.И. Окладников, асс. С.Ю. Лаврик), 16 монографий, 8 сборников научных трудов кафедры, 11 методических рекомендаций, защищено 5 докторских и 34 кандидатских диссертаций. Сотрудники кафедры и клиники нервных болезней активно участвуют в работе Ассоциации неврологов Иркутской области, в межрегиональных и международных научно-практических конференциях и конгрессах. Воспитанники кафедры, врачи и научные работники трудятся во многих регионах нашей страны и за рубежом.

К 90-летию юбилею кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета пришла со значительными достижениями в учебной, научной и лечебной работе.

Успех достигнут благодаря добросовестной и увлеченной работе научно-педагогического коллектива, тесным контактам кафедры с другими подразделениями университета, факультетских клиник и органами практического здравоохранения.

Коллектив кафедры продолжает работу по совершенствованию методики преподавания, по освоению новых диагностических и лечебных методов. Профессора, доценты, ассистенты, аспиранты и врачи клиники полны желания работать с полной отдачей сил и знаний для дальнейшего развития здравоохранения и медицинской науки Восточной Сибири.

#### ДИССЕРТАЦИИ, СБОРНИКИ НАУЧНЫХ РАБОТ, МОНОГРАФИИ, УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ, РУКОВОДСТВА, МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СОТРУДНИКОВ КЛИНИКИ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИРКУТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

##### Диссертации

Ходос Х.Г. Гистопатология симпатических узлов при острых инфекциях: Докт. дисс., 1935.

Мельникова Е.И. Гипервентиляция как подсобный метод диагностики эпилепсии: Канд. дисс., 1939.

Кожова И.И. Неврологический анализ спинномозговой анестезии и некоторых ее осложнений: Канд. дисс., 1964.

Черток О.М. Промышленная интоксикация сероводородом (клинические и экспериментальные исследования): Канд. дисс., 1964.

Зуева В.Л. Инсуфляция воздуха в субарахноидальное про-

странство в лечении больных эпилепсией: Канд. дисс., 1965.

Кораиди Л.С. Материалы к вопросу о сравнительном действии аминазина при внутривенном и субарахноидальном его введении: Канд. дисс., 1965.

Меерович С.И. Диагностика и лечение вертебрального пояснично-крестцового радикулита: Канд. дисс., 1966.

Шупак С.И. Кровяное давление в плечевых, височных артериях и центральной артерии сетчатки при гипертонической болезни, сосудистой гипотонии и нарушениях мозгового кровообращения: Канд. дисс., 1967.

Явербаум Н.П. Содержание меди, марганца, железа, свинца, кальция и магния в щитовидной железе, гипофизе и надпочечниках человека в возрастном аспекте: Канд. дисс., 1967.

Поздеев В.К. Белки, пептиды, аминокислоты ликвора при некоторых заболеваниях центральной нервной системы: Канд. дисс., 1968.

Окладников В.И. Система аммиак – глутаминовая кислота – глутамин в крови и цереброспинальной жидкости больных эпилепсией: Канд. дисс., 1969.

Краснова Л.И. Детская эпилепсия по материалам Иркутской клиники нервных болезней: Канд. дисс., 1971.

Кондакова Т.А. Энцефалит А в Восточной Сибири: Канд. дисс., 1971.

Астрахан Д.Х. Материалы к вопросу о состоянии общего и регионального артериального давления у больных эпилепсией и влияние на него противоэпилептических медикаментов: Канд. дисс., 1971.

Заика Ю.И. Материалы к вопросу о нарушении электролитного обмена при нервных болезнях: Канд. дисс., 1973.

Петрова Е.А. Неврология поздней порфирии: Канд. дисс., 1973.

Берденникова В.В. Течение эпилепсии, спонтанные, терапевтические ремиссии при ней и социальная адаптация больных по данным длительного катамнеза: Канд. дисс., 1975.

Брацлавская В.М. Кислотно-щелочное равновесие и электролитный обмен у больных эпилепсией: Канд. дисс., 1975.

Абзолеев В.А. Динамика клинико-психологических показателей и биоэлектрической активности у больных эпилепсией под влиянием адрено- и серотонинотропных средств: Канд. дисс., 1981.

Кораиди Л.С. Сосудистые факторы и их значение в генезе, диагностике и комплексном лечении эпилепсии: Докт. дисс., 1981.

Окладников В.И. Катехоламинергические механизмы эпилепсии: Докт. дисс., 1985.

Богатырева С.И. Психфизиологическая оценка функционально-неврологического дефекта психогенной природы: Канд. дисс., 1989.

Беликова Л.Н. Диагностика и лечение СВД в зонах нового хозяйственного развития: Канд. дисс. 1989.

Соловьева Е.С. Клинические варианты синдрома вегетативной дистонии: Канд. дисс., 1995.

Быков Ю.Н. Дифференцированная восстановительная медикаментозная терапия больных ишемическим инсультом с лево- и правополушарной локализацией инфаркта мозга: Канд. дисс., 1998.

Васильев Ю.Н. Активация стресс-лимитирующих систем в патогенетическом лечении болезни Паркинсона: Канд. дисс., 1999.

Валиулин М.А. Сирингомиелия и мальформация Киари (ранние клинические проявления и результаты хирургического лечения): Канд. дисс., 1996.

Портнягина Е.В. Поражение нервной системы у пожарных, принимавших участие в ликвидации пожара на Шелеховском кабельном заводе: Канд. дисс. 2002.

Кабаков Р.А. Эпидемиология эпилепсии в Восточной Сибири: Канд. дисс., 2002.

Быков Ю.Н. Реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на основе функционального анализа сенсомоторных процессов и референтной биоадаптации: Докт. дисс., 2003.

Лаврик С.Ю. Диагностика и лечение нарушений сенсомоторного, когнитивного и речевого развития при спастических формах детского церебрального паралича у детей дошкольного и раннего школьного возраста: Канд. дисс., 2006.

Секунда Ю.И. Паническое расстройство у женщин (клинико-психопатологический аспект, коморбидность, факторы риска, лечение): Канд. дисс. 2007.

Николайчук С.В. Клинико-функциональная диагностика и коррекция сенсомоторных процессов у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга: Канд. дисс., 2008.

Нечаева Ю.П. Ранние формы хронической церебральной ишемии у больных ХОБЛ легкой и средней тяжести: Канд. дисс. 2008.

Балабанова Н.В. Особенности патогенеза, диагностики и лечения больных с мышечно-фасциальными синдромами плечелопаточной области и шеи: Канд. дисс., 2009.

Намсараева О.Д. Реабилитация больных с двигательными и депрессивными расстройствами в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта: Канд. дисс., 2009.

Файзулин Е.Р. Реабилитация больных церебральным ишемическим инсультом в позднем восстановительном периоде на амбулаторно-поликлиническом этапе: Канд. дисс., 2009.

Гурьева П.В. Восстановление двигательных и когнитивных функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией: Канд. дисс. 2010.

Березовская А.П. Реабилитация больных ишемическим инсультом с синдромом нейропатической боли: Канд. дисс. 2010.

Шагдурова Э.А. Особенности метеотропных реакций у больных цереброваскулярными заболеваниями: Канд. дисс., 2010.

#### Сборники научных работ

Эпилепсия. – Иркутск, 1938.

Ранения нервной системы и их последствия. – Иркутск, 1948.

Инфекционные и токсические заболевания нервной системы. – Иркутск, 1954.

Вопросы клинической невропатологии. – Иркутск, 1957.

Цереброспинальная жидкость в норме и патологии. – Иркутск, 1967.

Эпилепсия: вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения. – Иркутск, 1970.

Актуальные проблемы невропатологии и клинической нейрофизиологии. – Иркутск, 1973.

Актуальные вопросы клинической неврологии. – Иркутск, 2007.

#### Монографии

Ходос Х.Г. Неврозы мирного и военного времени. – Иркутск, 1947.

Ходос Х.Г. Краткий очерк истории отечественной невропатологии. – Иркутск, 1965.

Ходос Х.Г., Кожова И.И. Рассеянный склероз. – Иркутск, 1980.

Ходос Х.Г., Кондакова Т.А. Энцефалит А в Восточной Сибири. – Иркутск, 1982.

Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение. – Иркутск, 1984.

Ходос Х.Г. Эпилепсия: факты, суждения, выводы. – Иркутск, 1988.

Окладников В.И., Соловьева Е.С. Психовегетативный синдром и социальная адаптация. – Иркутск, 1996.

Соловьева Е.С., Окладников В.И. Типология личности. – Иркутск, 1997.

Окладников В. И. Типология и адаптационные состояния личности. – Иркутск, 2000.

Быков Ю.Н. Церебральная дезинтеграция: диагностика и коррекция. – Иркутск, 2002.

Окладников В.И., Кухлова Г.Г. Деадаптация личности (психологические и неврологические аспекты). – Иркутск, 2004.

Окладников В.И. Личность и психосоматическая патология. – Иркутск, 2005.

Окладников В.И. Личностно-соматическая дезинтеграция. – Иркутск, 2007.

Быков Ю.Н., Николайчук С.В. Стимулирующие методы в реабилитации больных с инсультом. – Иркутск, 2009.

Быков Ю.Н., Николайчук С.В. Стимулирующие методы в реабилитации больных с инсультом. – Иркутск, 2009.

Васильев Ю.Н. Болезнь Паркинсона: патогенетическое значение стресса. – Иркутск, 2009.

Быков Ю.Н., Намсараева О.Д. Инсульт и депрессия. – Иркутск, 2010.

Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). – Иркутск, 2010.

Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Миастения. Современные подходы к хирургическому и тра-

диционному лечению. – Иркутск, 2012.

Быков Ю.Н., Николайчук С.В., Гурьева П.В., Файзулин Е.Р., Намсараева О.Д. Реабилитация больных с инсультом: проблемы и перспективы. – Иркутск, 2012.

#### Учебные пособия, руководства

Ходос Х.-Б.Г. Учебник нервных болезней. – М., 1948.

Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни. Руководство для врачей. – М., 1965, 1974, 1981.

Ходос Х.-Б.Г. Вопросы методики преподавания в медицинском институте. – Иркутск, 1973.

Быков Ю.Н. Неврология: Курс лекций. – Иркутск, 2004.

Быков Ю.Н. Неврология: Курс лекций. – Иркутск, 2006.

Быков Ю.Н. Неврология. Лекции. – Иркутск, 2007.

Окладников В.И., Лаврик С.Ю. Методика исследования неврологических больных. Учебное пособие. – Иркутск, 2008.

Быков Ю.Н. Клиническая неврология: Курс лекций. – Иркутск, 2009.

Окладников В.И., Лаврик С.Ю., Олос И.Д. Лицевые боли. Учебное пособие. – Иркутск, 2010.

Быков Ю.Н. Клиническая неврология: Курс лекций. – Иркутск, 2011.

#### Методические рекомендации

Окладников В.И. Методические рекомендации о применении катехола-минергических препаратов в комплексном патогенетическом лечении больных эпилепсией. – М., 1980.

Ходос Х.Г. Деятельность кафедры нервных болезней Иркутского государственного медицинского института за 60 лет ее существования (1922-1982). – Иркутск, 1983.

Беликова Л.Н. Диагностика, лечение, профилактика синдрома вегетативно-сосудистой дистонии в зонах нового хозяйственного освоения. – Иркутск, 1989.

Окладников В.И., Соловьева Е.С. Неврологические и психиатрические аспекты реабилитации бывших воинов-

интернационалистов в санатории «Байкал». – Иркутск, 1992.

Окладников В.И., Щупак С.И., Берденникова В.В., Абзолеев В.А. Диагностика, лечение и профилактика цереброваскулярных нарушений у лиц, злоупотребляющих алкоголем. – Иркутск, 1993.

Соловьева Е.С. Система психологической диагностики и коррекции вегетативно-эмоциональных нарушений. – Иркутск, 1994.

Соловьева Е.С. Клинические варианты вегетативной дистонии и их дифференцированное лечение. – Иркутск, 1995.

Быков Ю.Н. Диагностика и дифференцированная медикаментозная коррекция церебральной дезинтеграции при инфарктах мозга различной полушарной локализации. – Иркутск, 1998.

Окладников В.И., Кухлова Г.Г. Метод «пиктограммы» в психологии индивидуальности. – Иркутск, 1999.

Быков Ю.Н., Николайчук С.В., Аветисян М.Д., Гурьева П.В. Профилактика неврологических заболеваний у больных с артериальной гипертензией. – Иркутск, 2006.

Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Гурьева П.В., Намсараева О.Д., Николайчук С.В., Суржа Т.И. Вторичная профилактика инсульта у больных с артериальной гипертензией. – Иркутск, 2007.

Быков Ю.Н. Компьютерное тестирование по неврологии. – Иркутск, 2008.

Лаврик С.Ю., Домитрак С.В. Лечебно-диагностические возможности лаборатории сна. – Иркутск, 2009.

Лаврик С.Ю., Домитрак С.В. Лечебно-диагностические возможности лаборатории сна. – Иркутск, 2009.

Березовская А.П., Быков Ю.Н. Реабилитация больных ишемическим инсультом с синдромом нейропатической боли. – Иркутск, 2010.

Быков Ю.Н., Булнаева Г.И., Новожилова И.А. Лечебная физкультура при инсульте. – Иркутск, 2010.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А., Колесникова О.А., Окладников В.И. Неврологические расстройства у ВИЧ-инфицированных больных // Журнал инфекционной патологии. – 2010. – Т.17. №1-2. – С.58-59.

2. Бобряков Н.А., Окладников В.И., Бреева Н.Г. Биологический возраст пациентов с цереброваскулярной патологией // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С.23-26.

3. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р., Аветисян М.Д. и др. Церебральный инсульт: психосоматические и соматопсихические аспекты // Неврологический вестник. – 2006. – Вып. 1-2. – С.73-78.

4. Быков Ю.Н., Гурьева П.В., Намсараева О.Д. и др. Когнитивные нарушения у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Неврологический вестник. – 2007. – Т. XXXIX, вып. 1. – С.139-144.

5. Быков Ю.Н., Намсараева О.Д. Депрессивные и двигательные расстройства у больных в восстановительном периоде церебрального ишемического инсульта // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – № 1. – С.53-56.

6. Быков Ю.Н., Гурьева П.В. Комплексная реабилитация больных с когнитивными и двигательными расстройствами при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №5. – С.17-20.

7. Быков Ю.Н., Файзулин Е.Р. Реабилитация больных с последствиями церебрального ишемического инсульта в условиях поликлиники // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №5 – С.20-23.

8. Васильев Ю.Н., Ламм И.В., Окладников В.И. Патологическая язычно-подбородочная синкинезия // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2002. – Т. 31. №2. – С.74.

9. Васильев Ю.Н., Окладников В.И., Мальшев В.В. и др. Вторичная альтерация и измененная реактивность при паркинсонизме // Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 1999. – Т. 6. №2-3. – С.22-27.

10. Васильев Ю.Н., Мальшев В.В., Окладников В.И., Васильева Л.С. Стресс как фактор экспансии патологической

системы паркинсонизма // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2000. – Т. 20. №1. – С.43-47.

11. Васильев Ю.Н., Окунева И.И., Ламм И.В. К вопросу диагностики болезни Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2003. – №5. – С.94-95.

12. Васильев Ю.Н., Окладников В.И. Адаптационные реакции организма и тип личности // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2004. – №7. – С.18-19.

13. Васильев Ю.Н. Особенности адаптационных механизмов в патогенезе панических атак // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2006. – Т. 67. №9. – С.14-18.

14. Васильев Ю.Н., Григорьева Н.А. Фенотропил в лечении болезни Паркинсона // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №4. – С.53-56.

15. Гайдаров Г.М., Шантуров А.Г., Смирнов С.Н. Факультетские клиники Иркутского государственного медицинского университета (1920-2010). – Иркутск, 2010. – 375 с.

16. Окладников В.И. Гипотеза «общего конечного пути» действия ноотропного препарата «Танакан» // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – №4. – С.92-95.

17. Окладников В.И. Становление личности и мировоззрения студентов в вузовской педагогике // «Современные вопросы правотворчества и правоприменения»: Сб. науч. Трудов РПА МЮ РФ. – М.-Иркутск,

18. Окладников В.И. Личность (типология, адаптация, коррекция). – Иркутск, 2010. – 230 с.

19. Окладников В.И., Васильев Ю.Н., Секунда Ю.И. Личностные особенности в механизмах патогенеза панического расстройства // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2006. – Т. 67. №9. – С.44-47.

20. Секунда Ю.И., Шпрах В.В., Васильев Ю.Н. Клинические предикторы эффективности монотерапии ципралексом панического расстройства // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – №8. – С.24-26.

21. Скворцов М.Б., Окладников В.И., Смолин А.И. Неврологическая оценка отдаленных результатов тимэктомии при лечении миастении // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – №7. – С.12-14.

22. Шантуров А.Г., Гайдаров Г.М. Иркутский государственный медицинский университет (1919-1999). – Иркутск, 1999. – 373 с.

**Информация об авторах:** Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Окладников Владислав Иванович – профессор, д.м.н.

## ЮБИЛЕИ

УДК: 615 (095)

### БРЕГЕЛЬ АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

### BREGEL ALEXANDR IVANOVICH (TO THE 60- ANNIVERSARY SINCE BIRTH)



Александр Иванович Брегель, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий эндоскопическим отделением МАУЗ «Клинической больницы №1 г. Иркутска», родился 17 марта 1952 г. в г. Иркутске. Окончил Иркутский государственный медицинский институт (ИГМИ) в 1975 г. с отличием, был Ленинским стипендиатом. В студенческие годы являлся членом Комитета ВЛКСМ и профкома вуза, комиссаром, а затем командиром подготовительного штаба студенческих строительных отрядов института (ССО). Уже в годы учёбы начал лечебную работу в качестве врача линейных ССО. В студенческие годы принимал активное участие в работе кружка общей хирургии.

После окончания института обучался в интернатуре по хирургии на базе Иркутской городской клинической больницы №1. По окончании её с 1976 по 1981 г. работал хирургом этой же больницы.

Александр Иванович в 1977 г. впервые внедрил в клиническую практику Иркутска, стал успешно применять диагностическую, а затем и лечебную лапароскопию у наиболее тяжёлых больных. В 1980 г. им была создана эндоскопическая служба в городской больнице №1, которой он и руководит на протяжении более 30 лет (вначале в качестве заведующего эндоскопическим кабинетом, затем, до 2010 г. в качестве куратора эндоскопической службы от кафедры общей хирургии). С 2010 г. профессор А.И. Брегель заведует эндоскопическим отделением в МАУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска». В отделении создана хорошая творческая, деловая атмосфера, на современном уровне выполняется более 17 тысяч эндоскопических исследований в год.

С его участием был кардинально усовершенствован метод динамической лапароскопии (1985-1988 гг.), применяемый сегодня во многих клиниках России. Александр Иванович одним из первых в Иркутской области стал проводить лапароскопические холецистэктомии.

Брегель Александр Иванович в период с 1990 по 1998 г. являлся главным эндоскопистом г.Иркутска. Его деятельность на этом посту способствовала созданию эндоскопической службы областного центра.

А.И. Брегель на протяжении последних 16 лет является членом экспертного совета Ассоциации хирургов Иркутской области, был председателем эндоскопической секции. Член проблемной комиссии по хирургическим специальностям.

Под руководством А.И. Брегеля прошли обучение десятки врачей-эндоскопистов.

С 1981 года А.И. Брегель успешно совмещал лечебную работу с научно-педагогической на кафедре общей хирургии ИГМИ (с 1995 г. – Иркутский государственный медицинский университет – ИГМУ). На протяжении многих лет являлся заведующим учебной частью кафедры. В 1988 г. А.И. Брегелем защищена кандидатская диссертация по эндоскопической диагностике и лечению острых кровоточивостей из верхних отделов пищеварительного тракта. В 2000 г. им защищена докторская диссертация по теме «Диагностическая и лечебная эндоскопия в неотложной абдоминальной хирургии», содержание и название которой отражают основные научные и практические интересы профессора А.И. Брегеля.

Значительный опыт лечебной практики и высокий научно-методический потенциал позволили профессору А.И. Брегелю опубликовать более 290 научных и методических работ, многие из них – в центральной печати, в частности в журналах «Хирургия», «Вестник хирургии», «Сибирский медицинский журнал», «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии». А.И. Брегель имеет Авторское свидетельство на изобретение и 39 удостоверений на рационализаторские предложения. По результатам проводимой научной и лечебной работы им сделано более 60 докладов на международных, Всесоюзных, Всероссийских, региональных съездах, симпозиумах, конференциях и заседаниях Областного научного хирургического общества.

В 2010 году А.И. Брегелю было присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». Свой юбилей Александр Иванович встречает в расцвете своих творческих сил, полный энергии и творческих планов высококвалифицированный практикующий врач, научный сотрудник и руководитель одного из крупнейших эндоскопических отделений области.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», администрация Клинической больницы №1 г. Иркутска, коллеги и ученики от души поздравляют Александра Ивановича с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья и творческих успехов в большой и плодотворной работе.