

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 4**

**ИЮНЬ**

**2011**

**ТОМ 103**

**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.  
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

## 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 — 1600 руб., при превышении этого объема взимается плата 200 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 л/сч 06055871430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: 055 3 02 01010 01 0000 130 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 кандидата и доктора наук».

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

Подписные индексы: 16489 в каталоге «Почта России», 10309 в каталоге «Пресса России»

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Наумов Д.В. Диагностическая ценность мультиспиральной томографии в раннем выявлении кальциноза коронарных артерий .....	5
Усова Н.Ю., Балабина Н.М. Факторы риска развития железодефицитной анемии .....	7
Дубинина Л.Н., Осетрова Н.Б., Гололобов В.Т., Козина Е.В. Проблема диабетической ретинопатии и возможность применения дозированных физических нагрузок в её комплексном лечении .....	10
Дворниченко В.В., Хышиктуев Л.В., Донская Н.Н. Онкологические аспекты остеопороза при раке тела матки .....	13
Калишевская М.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение почек при патологии щитовидной железы .....	17
Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение .....	21
Лежнева И.Ю., Балабина Н.М. Распространенность и факторы риска хронического гастрита .....	31
Гатиятов Ю.Ф., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к факторам свёртывания крови .....	34

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синькова Г.М., Синьков А.В. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Иркутской области .....	39
Охремчук Л.В., Баторова Т.М., Колесниченко Л.С., Семинский И.Ж. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов, головном мозге, эритроцитах крови у беспородных крыс при введении вальпроата натрия в токсической дозе .....	41
Говорин А.Н., Ширинов Ю.А., Чарторижская Н.Н. Некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе А (H1N1) .....	45
Репникова Р.В., Голофаева О.И., Барбараш О.Л. Предоперационная динамика показателей артериального давления, эндотелиальной функции и цитокинового профиля у пациентов с холецистэктомией .....	47
Долгих Т.И., Баринов С.В., Запарий Н.С., Кадицына Т.В., Минакова Е.Ю. Патогенетическая значимость вируса Эпштейна-Барр в формировании патологии у лиц молодого возраста .....	51
Никель В.В., Касимцев А.А., Ефремова В.П. Паравазальная соединительная ткань внутриорганых сосудов малого круга кровообращения в первом периоде зрелого возраста .....	54
Сивкова А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. Патогенетическое значение цитокинов в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени .....	56
Турмова Е.П., Григорюк А.А., Лукьянов П.А., Агафонова И.Г., Цыбульский А.В. Мониторинг содержания цитокинов и липидного спектра при экспериментальной гиперлипидемии .....	59
Сбоев А.Ю., Долгих В.Т., Ларкин В.И. Допплерографическая характеристика мозгового кровообращения при опухолях головного мозга супратенториальной локализации у лиц молодого и среднего возраста .....	63
Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Лукьянова В.А., Лукошкина Т.В. Оптимизация условий хроматографического анализа пикамилона методом «латинского квадрата» .....	66
Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Вентиляционно-перфузионная пульмоносцинтиграфия в дифференциальной диагностике инфильтративного туберкулеза легких и периферического рака легкого при верхнедолевой локализации процесса .....	69
Романова Е.Н., Говорин А.В., Серебрякова О.М. Состояние рековалесцентов после гриппа А/H1N1, осложненного пневмонией .....	73
Куликов Л.К., Шалашов С.В., Егоров И.А., Буслаев О.А., Михайлов А.Л., Собонович В.Ф., Смирнов А.А., Привалов Ю.А. Отношение к <i>m. cremaster</i> при паховой герниопластике .....	75
Поровский Я.В., Тетенев Ф.Ф. Состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения .....	77
Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Выборова И.С., Гармаева Д.В. Структура печени при коррекции экспериментального гипотиреоза даларгином .....	81
Русских А.Н., Самотёсов П.А., Горбунов Н.С., Николаева Н.Н., Медведев Ф.В., Шабоха А.Д. Ультрасонографические особенности порто-кавального русла печени мужчин разных соматотипов в норме и при патологии .....	85
Котенко М.В. Эффективность немедленной имплантации различными типами имплантатов .....	92
Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале .....	92
Буланкина И.А. Изменения напряженно-деформированных состояний структур кожи при термическом ожоге без признаков некроза (I, II степени) .....	95

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Карташев В.Н., Лещенко В.А. Динамика общей и первичной заболеваемости населения Сибирского Федерального Округа .....	99
Цэнгэлмаа Б., Оргил Б., Чимэдсүрэн О. К вопросу улучшения доступности и качества обслуживания семейных клиник .....	101
Геллер Л.Н., Баева Н.А., Раднаев Г.Г. Исследование по оптимизации фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на региональном уровне .....	103

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

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 Красноярска	106
Жуклина В.В., Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Тихонова Н.В. Половые особенности форм живота и размеров передней брюшной стенки у пожилых людей	108
Лысанов Ю.И., Шаманова Л.В. Вирусные гепатиты: распространённость и динамика заболеваемости	110
Гаскова Н.П., Тармаева И.Ю., Голышева Н.А. Факторы, формирующие здоровый образ жизни	113
Симонова Е.В., Неронова Н.А., Бардаева Ю.М., Жигалова Е.А. Эпидемиологический анализ заболеваемости урогенитальным трихомонозом в Иркутской области	115
Макаров О.А., Булнаев А.И., Зоренко О.М. Гигиеническая оценка радиационной опасности от природных источников излучения для населения города Иркутска	118
Исаева Е.Н., Исаев Ю.С., Семинский И.Ж. Изменчивость девяти аутомных микросателлитных локусов ДНК в популяции бурят байкальского региона Восточной Сибири	120
Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Колесникова О.В., Калягин А.Н., Атаманюк А.Б. Основные проблемы питания студентов, в связи с их образом жизни	122

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Лубсандоржиева П.Б., Петрова С.В., Болданова Н.Б., Шантанова Л.Н. Антиоксидантная активность адаптогенного растительного средства in vitro	125
--	-----

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Хамнуева Л.Ю., Зудаев В.П., Корнилов Н.Г., Андреева Л.С., Хантакова Е.А., Прокопьев М.В. К вопросу ранней диагностики инсулиномы	128
--	-----

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Абрамович С.Г., Федотченко А.А., Машанская А.В. Кафедре физиотерапии и курортологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей – 25 лет	133
Прохоренков В.И., Обухов А.П., Родиков М.В. О советско-германской экспедиции по изучению сифилиса в Бурят-Монгольской АССР (1928 г.)	135

## ЛЕКЦИИ

Савченков М.Ф., Соседова Л.М. Здоровый образ жизни как фактор активного долголетия	138
Калягин А.Н., Решина И.В. Современные аспекты ведения больных хроническими панкреатитами	143

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Зобнин Ю.В., Савьюк Ф. Психотропные средства: отравление и пристрастие	146
--	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© НАУМОВ Д.В. — 2011  
УДК 616.13+616.71-003.84-07

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ КАЛЬЦИНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

*Дмитрий Валерьевич Наумов*

(НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Омск пассажирский открытого акционерного общества  
Российские железные дороги, гл. врач — д.м.н. А.А. Кабанов)

**Резюме.** Мультиспиральная компьютерная томография согласно серии проведенных исследований может активно использоваться в практическом здравоохранении для раннего выявления кальциноза коронарных артерий у больных с различной патологией органов кровообращения

**Ключевые слова:** мультиспиральная компьютерная томография, сердечно-сосудистая патология.

### DIAGNOSTIC VALUE OF MSCT IN PREDICTION OF CORONARY ARTERY CALSINOSIS

*D.V. Naumov*

(Omsk Railway Hospital)

**Summary.** Multispiral computing tomography can be used in cardiology for early prediction of coronary artery calcinosis in patients with different heart and vessels pathology.

**Key words:** multispiral computing tomography, heart and vessels pathology.

В конце 70-х годов прошлого века группой ученых, возглавляемых профессором Дугласом Бойдом из Калифорнийского университета (США) была разработана принципиально новая диагностическая технология компьютерного томографического (КТ) сканирования — электронно-лучевая компьютерная томография [6]. Этот метод также получил название «сверхбыстрая КТ». С момента появления данного метода исследования открылись большие перспективы его использования в гастроэнтерологии, пульмонологии, неврологии и других отраслях медицины.

Первыми, кому удалось документально засвидетельствовать в 1989 г. кальциевые отложения в коронарных артериях методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), была группа исследователей, возглавляемых профессором Таненбаумом (США) [21]. Данные обнаружения кальцифицированных поражений коронарных сосудов у 54 больных сравнились с результатами проведенного инвазивного метода коронароангиографии. При этом ангиографически значимый стеноз был подтвержден у 43 больных. Следовательно, чувствительность и специфичность метода выявления коронарного кальция (при верифицированном диагнозе ИБС) у этих пациентов составили 88 и 100% соответственно.

В дальнейших исследованиях по данной проблеме было предпринято первое масштабное МСКТ исследование 584 пациентов для выявления у них коронарного кальциноза [5]. На основании этого исследования было выявлено, что у 475 больных, у которых в анамнезе не выявлялись сведения о наличии проявлений ИБС кальцифицированные поражения коронарных сосудов были выявлены в 90% случаев. У пациентов же с имеющимся коронарным анамнезом было отмечено более высокое содержание кальция в коронарных артериях, чем у пациентов без ИБС ( $p < 0,0001$ ). Общий показатель кальция у больных в возрасте 40-49 лет со стенозом менее 50% составил 50 ед. (значение, полученное в результате компьютерной обработки показателей рентгеновской плотности и площади кальциноза) с чувствительностью 71% и специфичностью 92%. Результаты данного исследования также показали, что показатель количества общего кальция повышался с возрастом обследуемого.

В исследованиях последних лет были продемонстрированы не только взаимосвязи между МСКТ по-

казателями и результатами инвазивного метода коронароангиографии, но и установлена корреляция между выраженностью кальциноза и характером течения ИБС [11, 22]. Скрининг коронарного кальция с целью ранней диагностики атеросклероза сосудов сердца в настоящее время является одним из основных сфер применения МСКТ [17].

Хотя метод МСКТ отличается достаточно высокой чувствительностью в выявлении кальцинатов коронарных артерий, протяженность и локализация кальциноза не эквивалентны локализации стеноза [17]. В исследованиях предпринимаются попытки посегментного анализа коронарного кальциноза [4]. При этом наиболее часто кальциноз выявляется в проксимальных сегментах (протяженность до 3 см) передней межжелудочковой и огибающей ветвях левой коронарной артерии, а также (до 5 см) в правой коронарной артерии. 76% поражений бывает локализовано в проксимальных частях коронарных артерий, причем кальциноз более выражен в области передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [4].

Воспроизводимость результатов измерений отложений кальция является неотъемлемой частью оценки прогрессирования, стабилизации или регрессирования атеросклероза у отдельных пациентов. Поскольку подсчет кальциевого индекса стандартизирован [5] и мало зависит от субъективного мнения исследователя, внутри- и междуиндивидуальная вариабельность достаточно низкая и составляет 8% при оценке томограмм одним исследователем [25]. Наибольшая вариабельность в интерпретации данных связана с разногласиями в определении локализации кальцинатов.

Метод МСКТ показал себя очень с надежной стороны как скрининг тест оценки содержания коронарного кальция для диагностики ИБС. Однако окончательно не выясненными остаются вопросы точности и воспроизводимости результатов электронно-лучевой компьютерной томография коронарных артерий (ЭЛКТКА) по выявлению количественных показателей содержания коронарного кальция. Наряду с низкой внутри- и междуиндивидуальной вариабельностью [25] между-скановая продолжает оставаться сравнительно высокой в диапазоне между 14 и 37% [20]. С целью снижения междускановой вариабельности в индивидуальных протоколах ЭЛКТКА-сканирования включались наиболее оптимальные значения толщины среза [7], приме-

нялась методика калибрования на фантоме [16], ЭКГ-триггеризации [15], частичного перекрытия краев срезов [3] и современные методики определения кальциевого индекса. В исследовании группы авторов отмечена возможность снижения междускановой вариативности при условии уменьшения толщины срезов с 6 до 3 мм [15]. Кроме того, в работе [3] было выявлено, что снижение вариативности с 23% до 9% возможно при использовании методики частичного перекрытия краев срезов.

Предложено несколько новых методик ЭЛКТКА-выявления содержания коронарного кальция наряду с традиционной. Так был описан суммарный показатель содержания кальция и индекс общей массы в сосудах коронарного русла [9]. Методы суммарной оценки показателей коронарного кальция в регионах интереса разработали R.V. Kaufmann и соавт. [13].

Проводилась популяционная оценка степени зависимости выявления ИБС от уровней содержания коронарного кальция. «Стартовой точкой» стало исследование [19], в котором отмечено, что уровень коронарного кальция, устанавливаемый методом ЭЛКТКА-сканирования, явился независимым предиктором общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и фактором риска их развития с учетом Фремингемских критериев.

В проспективном исследовании [14] у 5635 исходно «бессимптомных» обследуемых различного пола и возраста (30-76 лет) на протяжении 37 месяцев после ЭЛКТКА-скрининга коронарного кальция были зарегистрированы достоверные различия между риском развития коронарных эпизодов (фатальных, нефатальных инфарктов миокарда) и значениями кальциевого индекса выше 75-го перцентиля по сравнению с пациентами, у которых кальциевый индекс в пределах 1-74 перцентилей и которым не было рекомендовано реваскуляризионные программы лечения. При этом прогностическая значимость развития кальциноза коронарных артерий проявлялась независимо от пола, возраста пациента и ангиографической картины заболевания.

В ряде исследований представлены корреляционные взаимосвязи между развитием коронарного кальциноза и наличием факторов риска, особенно содержание общего холестерина [18] и С-реактивного белка [24].

Согласно данным [10] пациенты мужского пола без симптомов гиперхолестеринемии после ЭЛКТКА-визуализации коронарного кальция были разделены по результатам оценки риска развития коронарных эпизодов на группы высокого (>20% в течение 10-летнего периода) и низкого (<10% в течение 10-летнего периода)

коронарного риска. При этом частота развития кальциноза в случаях, когда кальциевый индекс был в пределах 0-10 ед. и свыше 400 ед., достоверно различалась между группами низкого и высокого риска. Однако заслуживает внимания тот факт, что у 27% мужчин в группе высокого риска отмечена низкая частота развития кальциноза, в то время как у 2% мужчин в группе низкого риска зарегистрирован высокий кальциевый индекс.

В режиме ретроспекции были проанализированы сравнительные данные, полученные с использованием Фремингемских оценочных критериев обстоятельств риска развития ИБС, и результаты оценки риска развития коронарного кальциноза [12]. Оказалось, что в группах низкого коронарного риска пациенты с кальциевым индексом свыше 80 ед. отбирались для проведения им липидснижающего лечения. Таким образом, на сегодняшний день ЭЛКТКА-визуализация позволяет наиболее полно оценить количество и объем коронарного кальция, выступающего в качестве базисного фактора риска возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Выявление и количественный анализ степени выраженности коронарного кальциноза стали одним из главных направлений практического использования ЭЛКТКА. Количественное определение коронарного кальция по данным проспективных исследований явилось маркером распространенности атеросклеротического поражения сосудов коронарного русла. ЭЛКТКА оказалась весьма чувствительным методом в диагностике как обструктивного, так и необструктивного поражения коронарных сосудов.

В наших исследованиях было показано, что метод МСКТ также может успешно применяться для количественного определения коронарного кальция с целью проведения дальнейшего углубленного обследования и дифференциальной диагностики у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке неясной этиологии, а также для скрининг-диагностики у больных метаболическим синдромом, имеющих высокий риск ИБС, но пока без ее клинических проявлений [1]. Также метод оптимален для выявления для контроля за прогрессированием атеросклероза коронарных артерий, для выработки стратегии тактики лечения и оценки ее эффективности при назначении липидснижающих препаратов [14, 23].

Представленные данные литературы убедительно демонстрируют возможность использования ЭЛКТКА для ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов коронарного русла в условиях специализированных центров, получивших широкое распространение во многих странах Западной Европы и начинающих открываться в городах Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Дворников В.Э. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия «Биология, клиническая медицина». — 2010. — Т.8. Вып.4 — С. 113-118.
2. Терновой С.К., Сеницын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. — М.: Видар, 1998. — 144 с.
3. Achenbach S., Ropers D., Mohlenkamp S., et al. Variability of repeated coronary artery calcium measurements by EBCT. // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 87, №2. — P. 210-213.
4. Achenbach S., Schumertmund A., Erbel R., et al. Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance. // Z. Kardiol. — 2003. — Vol. 92, № 11. — P. 899-907.
5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. // J. Am. Coll. Cardiol. 1990. — Vol. 15, № 4. — P. 827-832.
6. Boyd D.P. Computerized transmission tomography of the heart using scanning electron beams. // CT of heart and great vessels: experimental evaluation in the clinical application. / Ed. C.B. Higgins — New York: Future Publ., 1979. — P. 45-56.
7. Callister T., Janowitz W., Raggi P. Sensitivity of two electron beam tomography protocols for the detection and quantification of coronary artery calcium // AJR Roentgenol. — 2000. — Vol. 175, № 6. — P. 1743-1746.
8. Callister T.Q., Cooil B., Raya S.P., et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method // Radiology. — 1998. — Vol. 208, №3. — P. 807-814.
9. Detrano R., Kang X., Mahaisavariya P., et al. Accuracy of quantifying coronary hydroxyapatite with electron beam tomography // Invest. Radiol. — 1994. — Vol. 29, № 8. — P. 733-738.
10. Elkeles R.S., Dunlop A., Thompson G.R., et al. Coronary calcification and predicted risk of coronary heart disease in asymptomatic men with hypercholesterolaemia // J. Cardiovasc. Risk. 2002. — Vol. 9, № 6. — P. 349-353.
11. Fuseini M., Goodwin W.J., Ferris F.J., Mehta J.L. Does electron beam computed tomography provide added value in the diagnosis of coronary artery disease? // Curr. Opin. Cardiol. — 2003. — Vol. 18, № 5. — P. 385-393.
12. Greenland P., Gaziano J.M. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, № 5. — P. 465-473.

13. Kaufmann R.B., Peyser P.A., Sheedy P.F., et al. Quantification of coronary artery calcium by electron beam computed tomography for determination of angiographic coronary artery disease severity in younger patients // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 25, № 3. — P. 626-632.
14. Kondos G.T., Hoff J.A., Sevrukov A., et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate risk adults // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 20. — P. 2571-2576.
15. Mao S., Bakhsheshi H., Lu B., et al. Effect of electrocardiogram triggering on reproducibility of coronary artery calcium scoring // Radiology. 2001. — Vol. 220, № 3. — P. 707-711.
16. McCollough C.H., Kaufmann R.B., Cameron B.M., et al. Electron-beam CT: use of a calibration phantom to reduce variability in calcium quantitation // Radiology. 1995. — Vol. 196, №1. — P. 159-165.
17. Nasir K., Budoff M.J., Post W.S., et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions // Am. Heart J. 2003. — Vol. 146, № 6. — P. 969-977.
18. Schmermund A., Erbel R., Silber S. MUNICH Registry Study Group. Multislice Normal Incidence of Coronary Health. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease // Am. J. Cardiol. — 2002. — Vol. 90, № 2. — P. 168-173.
19. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E., et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality // Radiology. — 2003. — Vol. 228, № 3. — P. 826-833.
20. Shields J.P., Mielke C.H. Jr, Rockwood T.H., et al. Reliability of electron beam computed tomography to detect coronary artery calcification // Am. J. Card. Imaging. — 1995. — № 2. — P. 62-66.
21. Tanenbaum S.R., Kondos G.T., Veselik K.E., et al. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63, № 12. — P. 870-872.
22. Ulzheimer S., Kalender W.A. Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography // Eur. Radiol. — 2003. — Vol. 13, № 3. — P. 484-497.
23. Vliegenthart R., Oudkerk M., Song B., et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23, № 20. — P. 1596-1603.
24. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study // Circulation. — 2002. — Vol. 106, № 10. — P. 1189-1191.
25. Waters D., Craven T.E., Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis // Circulation. — 1993. — Vol. 87, № 4. — P. 1067-1075.

**Информация об авторе:** 644020, г. Омск, улица Карбышева, 41,  
кардиологическое отделение; тел. (3812) 44-20-57.  
Наумов Дмитрий Валерьевич — к.м.н., врач-кардиолог.

© УСОВА Н.Ю., БАЛАБИНА Н.М. — 2011  
УДК: 616.33:616.155.154

#### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

*Наталья Юрьевна Усова, Наталья Михайловна Балабина*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов,  
кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. — д.м.н. Н.М.Балабина)

**Резюме.** Железодефицитная анемия — это многофакторное, широко распространённое заболевание. Несмотря на множество научных работ по данной теме до сих пор не изучены все факторы риска ее формирования. В работе представлен анализ некоторых факторов риска развития этой анемии: пубертатный и фертильный возраст, женский пол, работа с органическими растворителями, особенности питания, кровопотеря, повышенный расход железа и др.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, факторы риска.

#### RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

*N.U. Usova, N.M. Balabina*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Iron deficiency anemia is a multifactor widely spread disease. In spite of many scientific papers on the subject, all the risk factors of iron deficiency anemia formation have not been studied till now.

**Key words:** iron deficiency anemia, risk factors.

В период научно-технического прогресса население подвергается воздействию всего многообразия факторов окружающей среды, многие из которых рассматриваются как факторы риска развития неблагоприятных изменений в организме человека [24]. Определяющую роль в изменениях состояния здоровья населения играют факторы, которые могут быть распределены на три группы, характеризующие генотип популяций, образ жизни и состояние окружающей среды [5].

Социальные и средовые факторы действуют не изолированно, а в сочетании с биологическими (в том числе наследственными) факторами, что обуславливает зависимость заболеваемости человека как от среды, в которой он находится, так и от генотипа и биологических законов его развития [8,20].

В основном в литературе преобладает тиражирование общих положений, сформулированных ВОЗ, согласно которым вклад социальных факторов составляет около 50%, биологических факторов — около 20%, антропогенных факторов — также до 20% и медицинского обслуживания — до 10%. Распространенность факторов риска, характер воздействия и величина вклада тех или

иных факторов в развитие и прогноз заболевания зависят от нозологической формы заболевания [11,14,17].

Вполне обоснованно суждение о важности выяснения причин возникновения, особенности течения и исхода для здоровья человека железодефицитной анемии, часто встречающейся среди всех возрастных групп населения [16,19]. Железодефицитная анемия (ЖДА) является актуальной проблемой здравоохранения и медицинской науки в связи с широкой распространенностью данной патологии среди населения во всех регионах мира, в том числе и в различных территориях России [2,6,31]. По значимости для общественного здравоохранения распространенность ЖДА в популяции, по мнению экспертов ВОЗ, может быть: умеренной — от 5 до 19,9%; средней — от 20 до 39,9% и значительной — 40% и более [63].

По данным исследований, проведенных группой экспертов ВОЗ, распространенность ЖДА зависит от социально-экономических условий. В экономически слабо развитых странах ЖДА встречается чаще. Так, железодефицитной анемией страдает до 84% женщин и 16% мужчин Сенегала 30-50% населения Таиланда, 45%

мужчин Индонезии, 47,7% женщин и 34,4% мужчин в Индии [63]. Исследователи из Европы установили ЖДА у 0,1% мужчин и у 2,1% женщин Испании в возрасте 25-60 лет. Дефицит железа в организме наиболее характерен для женщин. Авторами ряда исследований выявлено, что частота дефицита железа в организме женщин колеблется от 10 до 50% [14].

По результатам исследования Н.М. Балабиной (2005), распространенность ЖДА составила в г. Иркутске у мужчин — 9,0±3,1 на 1000 взрослых мужчин, у женщин — 42,0±9,6 на 1000 взрослых женщин [1,2,3]. Таким образом, город Иркутск относится к регионам со значительной распространенностью ЖДА [1].

Имеются возрастные и половые особенности распространенности анемии. Наиболее подвержены развитию ЖДА люди в пубертатном и фертильном периоде, что негативно отражается на здоровье трудового населения [10,30, 35,40].

М.И. Лосевой (2002) было установлено, что распространенность анемий у женщин, работающих на промышленном предприятии, трудовая деятельность которых не связана с воздействием вредных гематотропных факторов, составила 5,9%, а у женщин, имеющих контакт с вредными гематотропными факторами, (органические растворители) — 36,4% [25].

Возможно, что рост числа заболеваний, причинно обуславливающих ЖДА, и самой анемии связан с неблагоприятным воздействием производственных факторов [9,12,17,20,22]. В то же время, в доступной литературе отсутствуют сведения о наличии распространенности железодефицитной анемии у отдельных категорий населения, в частности у женщин-водителей [26,30,33,36,41].

ЖДА является полифакторно-зависимым заболеванием, имеющим характерную клиническую картину, состоящую из сидеропенической симптоматики и симптомов гипоксии [34,38,44,45]. Дефицит железа, лежащий в основе патогенеза железодефицитной анемии, клинически неблагоприятно отражается на многих органах человеческого организма [4, 15,18,57,60] и ведет к ухудшению здоровья и снижению трудоспособности [1, 39,53, 59]. Дефицит железа, влияя на иммунный статус организма, повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям, осложняет течение беременности и родов, замедляет рост и развитие детей, снижает качество жизни [7,37,54,61]. Отдельные авторы приводят сведения о влиянии ЖДА на формирование аритмического синдрома, резистентного к обычной антиаритмической терапии [16,67]. В литературе имеются данные об особенностях клинического течения ЖДА у отдельных категорий населения [11,14,19,47]. Однако сведений о течении ЖДА и об ее прогнозе у особых категорий населения, таких как женщины водители электротранспорта, подвергающихся сочетанному воздействию ряда производственных факторов, до сих пор нет [27,30,42,43]. Между тем, даже у обычных женщин, работа которых не связана с воздействием неблагоприятных факторов, ЖДА зачастую имеет не вполне благоприятный прогноз [4,47,52,55].

Одним из многочисленных факторов риска ЖДА является недостаточное содержание железа в рационах питания различных категорий женщин [3,11,48,54,60]. Тем не менее, работ, посвященных исследованию осо-

бенностей питания у женщин — водителей электротранспорта на формировании ЖДА, в доступной литературе не обнаружено [27,42,43].

Не исследовано значение уже известных факторов риска ЖДА (кровопотери, повышенный расход железа, алиментарный дефицит и др.) на формирование ЖДА в условиях негативного влияния производственных факторов электротранспорта [6,7,21,27,32]. Имеющиеся немногочисленные литературные данные о распространенности заболеваний, способствующих развитию ЖДА у отдельных групп населения, например, у женщин-водителей электротранспорта, немногочисленны и весьма противоречивы [21,26,32,42,43]. Все сказанное диктует необходимость комплексного дальнейшего исследования этой проблемы.

Согласно исследованиям Л.В. Ушаковой (1999), у женщин-водителей, работающих на трамваях отечественного производства (ЛМ-68, ЛВС-86 КТМ), патология органов пищеварения составляет 19,4%, мочеполовой системы — 48,7%. В то же время, работа Е. Г.Мажбиц (2006) показала, что в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности женщин-водителей электротранспорта преобладали болезни органов дыхания (42,7%), мочеполовой системы (20,5%) и органов кровообращения (10,9%).

В литературе имеются сведения о влиянии электромагнитного излучения на возникновение язвенной болезни желудка, тонкого и толстого кишечника, мочеполовой системы, а также о том, что длительная статическая нагрузка, вынужденная поза, сидячий образ жизни приводит к развитию геморроя, гиперпластическим процессам в эндометрии, которые могут давать скрытые кровотечения [13,37,49,50,58]. Тем не менее, совершенно неясно имеется ли связь между производственными факторами, в условиях которых работают женщины-водители электротранспорта, и развитием у них ЖДА.

Исследования последних лет показали, что ЖДА, снижая иммунные резервы организма, в 1,5-2 раза увеличивают частоту респираторных и кишечных заболеваний у детей [31,59,62]. Даже умеренные формы ЖДА существенно увеличивают материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, снижают работоспособность и учащают потери рабочего времени из-за временной нетрудоспособности [11,13,33,39].

Вместе с тем в настоящее время проблема ЖДА как одной из причин роста неинфекционной заболеваемости среди взрослого населения до сих пор остается нерешенной и актуальной [6,27,32]. Особенно важно решение этой проблемы в регионах с напряженной социально-экологической ситуацией, к каким относится город Иркутск. Поэтому изучение распространенности железодефицитной анемии по данным обращения, а также ее роли в формировании первичной заболеваемости соматической патологией среди женщин-водителей электротранспорта имеет большое значение для здравоохранения.

Все сказанное говорит об актуальности изучения факторов риска железодефицитной анемии у отдельных групп населения, в том числе у женщин-водителей электротранспорта и его важности для разработки лечебно-профилактических мероприятий у данной категории женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балабина Н.М., Савченков М.Ф. Железодефицитная анемия у взрослого населения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т.1. №1 — С. 39-42.
2. Балабина Н.М., Савченков М.Ф., Горяев Ю.А. и др. Железодефицитные состояния. — Иркутск, 2005. — 206 с.
3. Балабина Н.М., Николаева Л.А. Микроэлементный статус у взрослого городского населения Восточной Сибири, страдающего железодефицитной анемией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2005. — №5. — С.41-43.
4. Балабина Н.М. Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза железодефицитной анемии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — №7. — С.37-39.
5. Балабина Н.М. Роль загрязнения атмосферного воздуха в развитии железодефицитной анемии у взрослого городского населения // Гигиена и санитария. — 2006. — №6. — С.12-14.
6. Бельгов А.Ю. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики дефицита железа и железодефицитной анемии // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2007. — №3. — С.69-73.

7. Бочкарёва Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. и др. Современная схема метаболизма эстрогенов у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: материалы научно-практической межрегиональной конференции // Медицина в Кузбассе. — 2005. — № 1. — С. 61-65.
8. Бойко М.Н., Ерофеев Ю.В., Новикова И.И. Организация общественного питания населения — проблемы и пути решения // Здоровье населения и среда обитания. — 2008. — №2(179). — С.38-40.
9. Верткин А.Л., Годулян О.В., Городецкий В.В. Лечение железодефицитной анемии и сидеропении комбинированным ферропрепаратом, содержащим фолиевую кислоту и цианокобаламин. // Фарматека. — 2005. — №6. — С. 59-64.
10. Волкова С.А. Показатели гемограммы у взрослого работающего населения // Гематология и трансфузиология. — 2008. — Т.5. — №1. — С.46-50.
11. Горностаева Ж.А., Вебер В.Р., Копина М.Н. Варианты анемического синдрома у больных миомой матки // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2007. — №3. — С.69-73.
12. Гороховская Г.Н., Петина М.М. Пожилой больной с железодефицитной анемией в клинической практике // Терапевтический архив. — 2008. — Т.80. №12. — С.66-68.
13. Григорьев Ю.Г. Электромагнитные поля и здоровье населения // Гигиена и санитария. — 2003. — №2. — С. 14-16.
14. Дворецкий Л.И. Гипохромные анемии. // Гематология. — 2001. — Т.3. — №9. — С. 23-25.
15. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике акушера-гинеколога // Русский медицинский журнал. — 2008. — Т.16, №29. — С. 1898-1905.
16. Дворецкий Л.И., Засна Е.А., Литвицкий П.Ф. и др. Свободно-радикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Терапевтический архив. — 2006. — Т.78, №1 — С. 52-57.
17. Денисова Т.П., Череватова О.М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмий у больных гериатрического профиля // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №4. — С. 20-23.
18. Дубейковская Л.С. Профессиональный риск нарушений репродуктивного здоровья у работающих в вибро- и шумоопасных профессиях // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — №12. — С. 23-27.
19. Краснова И.А., Терехова А.В., Пивоварова О.Ю. и др. Применение Веновера (парентерального препарата железа) при лечении постгеморрагической железодефицитной анемии у пациенток с гинекологической патологией // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т.5. — №5. — С. 43-47.
20. Казакова Л.М., Шабандин А.В., Устюжанина В.В. Генетические аспекты дефицита железа // Педиатрия. — 2006. — №6. — С.15-16.
21. Карпенко М.В. Гигиеническая характеристика труда и качество жизни женщин-работниц, занятых на предприятиях молокоперерабатывающей промышленности: Дис. ...канд. мед. наук. — Волгоград, 2003. — 148с.
22. Коплатадзе А.М. Тактика лечения больных геморроем, осложненным кровотечением и постгеморрагической анемией // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т.17. — №6. — С. 41-46.
23. Кузьмина Л.П., Тарасова Л.А., Хайбуллина А.З. Влияние нейрэндокринных комплексов на метаболические процессы при воздействии эмоциональных стресс-факторов // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — №10. — С. 7-13.
24. Корнилов А.С. Методические подходы к оценке риска для здоровья населения в связи с техногенным загрязнением среды обитания на муниципальном уровне // Здоровье населения и среда обитания. — 2005. — №12(153). — С.34-40.
25. Лосева М.И., Сазонова О.В., Зюбина Л.Ю. Методика раннего выявления и лечения пациентов с железодефицитными состояниями // Терапевтический архив. — 2003. — №7. — С. 36-40.
26. Мажбиц Е.Г. Гигиена труда и оценка профессионального риска для здоровья женщин-водителей городского пассажирского электротранспорта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Волгоград, 2006. — 16 с.
27. Мажбиц Е.Г., Латышевская Н.И. Анализ состояния здоровья женщин-водителей трамваев по данным углубленного изучения заболеваемости с временной утратой трудоспособности // Профессия и здоровье: материалы IV Всерос. конгресса. — М., 2005. — С. 110-112.
28. Мажбиц Е.Г. Оценка психологического симптоматического статуса женщин-водителей трамваев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2006. — №3. — С. 46-48.
29. Мунтян А.Б. Особенности рака и гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки: Автореф. дис... канд. мед. наук — Томск, 2007. — 27 с.
30. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — 23 с.
31. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М. и др. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. // Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии. — 2005. — Т.4. — №1. — С. 14-18.
32. Попов А.И. Особенности артериальной гипертензии у водителей автотранспорта в условиях крайнего севера: Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 2007. — 23с.
33. Тарасова И.С., Чернов В.М., Румянцев А.Г. Профилактика дефицита железа — актуальная проблема здравоохранения всех стран мира // Гематология и трансфузиология. — 2009. — №2. — С. 31-39.
34. Салогуб Г.Н., Менишутина М.А. Обмен железа в организме и его нарушение при железодефицитной анемии // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2007. — №4. — С. 50-54.
35. Серов В.Н., Бурлеев В.А., Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у женщин в различные возрастные периоды // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т15. — №3. — С.186-190.
36. Тарасова И.С., Чернов В.М. Новые направления в диагностике, лечении и профилактике железодефицитных состояний // Гинекология и эндокринология. — 2006. — Т8. — №1. — С. 98-105.
37. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Олейник Ч.Г. Современный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки // Контрацепция и здоровье женщины. — 2002. — №2. — С.11-13.
38. Токарев С.А., Попов А.И., Омельченко Н.В. Низкая физическая активность как фактор риска неинфекционных заболеваний на Крайнем Севере // Методические рекомендации. — Надым: Изд-во ГУ НИИ МПКС РАМН, 2005. — 22 с.
39. Токарев С.А., Попов А.И., Омельченко Н.В. Низкая физическая активность как фактор риска неинфекционных заболеваний на Крайнем Севере: Методические рекомендации. — Надым: Изд-во ГУ НИИ МПКС РАМН, 2005. — 22 с.
40. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Железодефицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т.12. — №13. — С.780-782.
41. Усачева Е.И. Качество жизни больных железодефицитными анемиями в оценке эффективности терапии различными препаратами железа: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 28 с.
42. Ушакова Л.В. Особенности трудовой деятельности и состояние здоровья женщин, работающих в подразделениях Горэлектротранса: Дис. канд. мед. наук. — М., 1999. — 211 с.
43. Фенина А.Н. Влияние профессиональных факторов на состояние здоровья, течение беременности, родов и здоровье новорожденных у женщин-работниц городского электротранспорта: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 18с.
44. Халтова З.Б., Пекарев О.Г., Боброва С.В. Интегративный подход к лечению анемий у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т.15. — №3. — С.160-163.
45. Цветкова О.А. Медикосоциальные аспекты железодефицитной анемии // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т.17, №5. — С. 387-390.
46. Шамов И.А., Моллова Н.Р. Состояние микроциркуляции при железодефицитной анемии // Гематология и трансфузиология. — 2005. — №2. — С.33-36.
47. Шишина Р.Н., Потапова С.Г. Анемия у пожилых людей: Современные методы диагностики // Качество жизни. Медицина. — 2007. — №6. — С.25-30.
48. Шибанова Н.Ю. Гигиеническая оценка фактического питания шахтеров: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Кемерово, 2008 г. — 46с.
49. Ягодкина В.М. Влияние электромагнитного излучения на окружающую среду // Современные научные исследования: теория, методология, практика. — 2009. — Т.2. — №3. — С.210-222.
50. Яныпина Е.Н., Любченко П.Н., Яныпин Н.П. Синдром повышенной нервно-мышечной возбудимости вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — №7. — С. 18-21.

51. *Bachmann G.A.* Epoetin alfa use in gynecology. Past, present and future// J. Reprod Med. — 2001. — Vol.46 (5). — P. 539-544.
52. *Baker W.F. Jr.* Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology// Hematol. Oncol. Clin. North Am. — 2005. — Vol.14(5). — P. 1061-77.
53. *Berweck S., Hennig L., Sternberg C., et al.* Cardiac mortality prevention in uremic patients. Therapeutic strategies with particular attention to complete correction of renal anemia// Clinical Nephrology. — 2007. — Vol.43 (5). — P.80-85.
54. *Dicato M., Duhem C., Berchem G., Ries F.* Clinical benefit from erythropoietin// Curr Opin Oncol. — 2007. — Vol.12(4). — P.297-302.
55. *Guarnaccia M.M., Rein M.S.* Traditional surgical approaches to uterine fibroids: Abdominal myomectomy and hysterectomy// Clinical Obstet Gyn. — 2001. — Vol.44. — №2. — P.385-400.
56. *Heath A.L., Fairweather-Tait S.J.* Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. Best Practise & Research Clin Haem. — 2007. — Vol.15. — №2. — P.225-241.
57. *Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., et al.* Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure// J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol.39. — P.1780-1786.
58. *Huel G., Mergler D., Bowler R.* Evidence for adverse reproductive outcomes among women microelectronic assembly workers// Brit. J. industry. Med. — 2004. — Vol. 47. — №6. — P. 400-404.
59. *Isler M., Delibas N., Guclu M., et al.* Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patient with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities // Croatian medical journal. — 2006. — Vol.43(1). — P. 16-19.
60. *Kurtoglu E., Ugor A., Undar L.* Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron deficiency anemia // Biol. Trace Elem. Res. — 2006. — Vol. 96 (3). — P. 117-124.
61. *Bochkareva N.V.* The activity of enzymes of estrogen metabolic pathway: relation with stage, grade and histological subtype // International Journal of Gynecological cancer. — 2005. — Vol. 15 (2). — P. 107-108.
62. *Strai S.K., Bomford A., McArdle H.I.* Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. Best Practise & Research Clin Haem. — 2004. — Vol.15. — №2. — P.243-259.
63. WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control: A guide for programme managers. — Geneva: World Health Organization. — 2001. — P.135.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, e-mail: usovanatu2008@rambler.ru  
Усова Наталья Юрьевна — аспирант.  
Балабина Наталья Михайловна — заведующая кафедрой, д.м.н.

©ДУБИНИНА Л.Н., ОСЕТРОВА Н.Б., ГОЛОЛОБОВ В.Т., КОЗИНА Е.В. — 2011  
УДК 617.735: 616.379-008.64-085

### ПРОБЛЕМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ЕЁ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

*Лариса Николаевна Дубинина, Наталья Борисовна Осетрова,  
Владимир Трофимович Гололобов, Елена Владимировна Козина*

(Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П.Артюхов, кафедра офтальмологии с курсом последиplomного образования, зав. — д.м.н., проф. Е.В.Козина, кафедра внутренних болезней №2 с курсом последиplomного образования, зав. — д.м.н., проф. И.В. Демко)

**Резюме.** В статье представлен анализ данных литературы по изучению распространенности и факторов риска диабетической ретинопатии и методах её лечения. Рассмотрена роль дозированных физических нагрузок на течение сахарного диабета и возможности их применения в лечении диабетической ретинопатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, физические нагрузки.

### THE PROBLEM OF DIABETIC RETINOPATHY AND THE POSSIBILITY OF CONTROLLED PHYSICAL EXERCISES IN ITS COMPLEX TREATMENT

*L.N. Dubinina, N.B. Osetrova, V.T. Gololobov, E.V. Kozina*  
(Krasnoyarsk State Medical University)

**Summary.** The article presents an analysis of published data on the prevalence and risk factors of diabetic retinopathy and its treatment methods. The role of controlled physical exercises in the course of diabetes mellitus and their use in the treatment of diabetic retinopathy have been examined.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, physical activity/exercise.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из главных медико-социальных проблем в мире. Несмотря на достигнутые успехи, остаются актуальными вопросы предупреждения и лечения осложнений диабета со стороны органа зрения. Диабетическая ретинопатия (ДР) занимает 4-5 место в формировании слепоты, слабовидения и инвалидности по зрению; является поздним специфичным сосудистым осложнением сахарного диабета, развивающимся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и соединительной ткани [2]. Вместе с тем, по мнению А.П. Нестерова, Н.Д. Тронько [12, 17] ДР можно рассматривать не как осложнение, а как естественный результат развития патологических изменений в микрососудистой сети сетчатки у больных сахарным диабетом.

По данным различных авторов, диабетическая ретинопатия выявляется у 30-90% больных, страдающих диабетом, из них — у 40% в виде пролиферативной формы, наиболее тяжелого поражения сетчатки, вне зависимости от его типа [2, 6].

Частота поражения сетчатки при СД типа 2 велика и составляет до 90% [12, 33], а по сведениям ряда авторов — до 97-98,5% [11]. Через 5-7 лет после начала заболевания клинически определяемые симптомы ДР обнаруживают в 15,0-20,0% случаев, через 10 лет — в 50,0-60,0%, через 15-20 лет — в 80,0%, а через 30 лет — почти у всех больных [11, 12]. При СД типа 2 в связи с его поздней диагностикой признаки ДР обнаруживают уже при постановке диагноза в 15-40% случаев [8, 11, 12]. В ходе различных эпидемиологических исследований установлено, что показатели выявляемости диабетической ретинопатии зависят от длительности заболе-

вания и качества компенсации углеводных нарушений в ходе болезни [1].

Среди пациентов, страдающих СД типа 2 ДР встречается у 30% пациентов, получающих инсулин и у 23% больных, применяющих другие антидиабетические средства. При этом, если длительность диабета более 15 лет, то значения этих показателей составляют соответственно 85% и 58% [44].

Частота распространенности ДР выше у женщин и имеет более тяжелое течение, что связано с большей заболеваемостью СД типа 2 среди женщин [18, 38]. При этом, частота ретинопатии у лиц обоих полов увеличивается с возрастом, образуя пик между 50 и 70 годами. У людей в возрасте 80 лет и старше самая низкая распространенность ретинопатии [27].

Установлено, что распространенность ДР в некоторых южных странах (Индия, Гонконг) более низкая, чем среди европейцев и американцев [35, 36], а среди черного населения ретинопатия встречается реже (в 4,1% случаев), чем среди белого населения (95,9% случаев) [27, 32].

Известно также, что диабетическая ретинопатия у жителей горных районов встречается реже, чем у жителей равнинной местности, равно как и у жителей сельской местности в сравнении с проживающими в городе [8].

Сахарный диабет — это системное заболевание, сопровождающееся нарушением всех видов обмена в организме, но в большей степени — углеводного. Результаты многоцентровых исследований доказали причинную связь плохой компенсации СД и появления сосудистых осложнений [6]. На возникновение и прогрессирование диабетической ретинопатии оказывают влияние разнообразные факторы, наиболее значимым из которых является неудовлетворительная компенсация гипергликемии. В настоящее время доказано, что высокая концентрация глюкозы в плазме крови является одним из наиболее важных факторов риска развития и прогрессирования ДР. Так, при уровне содержания глюкозы в плазме крови более 11 ммоль/л риск возникновения ретинопатии в 3,6 раза выше, чем при уровне содержания 7,8 ммоль/л [29]. Более информативным показателем является концентрация в крови гликозилированного гемоглобина — HbA1c. Концентрация HbA1c 9% соответствует 7,0 ммоль/л глюкозы крови. Если содержание HbA1c менее 8,4%, то риск развития и прогрессирования ДР считается минимальным, и он увеличивается при повышении концентрации HbA1c в крови более 10% [6]. E.Chantelau в своем исследовании показал, что уменьшение уровня HbA1c с более 11% до уровня менее 8% в течение 5 месяцев, приводит к прогрессированию ДР, в то время, как протеинурия, невропатия регрессируют [23]. В исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было продемонстрировано, что при повышении HbA1c на каждый 1% риск прогрессирования ретинопатии возрастает на 50%. И наоборот, при снижении HbA1c на каждый 1% риск прогрессирования снижается на 43-45% и отмечается уменьшение микрососудистых осложнений на 25-35%. Снижение HbA1c на 1,5% приводит к уменьшению прогрессирования ДР на 24-33% [15].

На течение СД определенное влияние оказывает наличие висцерального ожирения и артериальной гипертензии. По мнению ряда авторов эти же факторы определенным образом влияют на течение диабетической ретинопатии [6]. Однако оценка влияния гипертензии на течение ретинопатии остается спорной.

Ю.С. Астахов считает, что зависимость между уровнем АД и прогрессированием ДР отсутствует [3]. Но, по мнению Zhang Xinzhi, Jinan B. Saaddine и соавт., артериальная гипертензия увеличивает риск снижения зрения у больных СД типа 2 в два раза и даже в большей степени влияет на манифестацию клинических симптомов ДР, чем уровень гликемии [44]. Ю.С. Астахов и Ф.Е. Шадринцев приводят данные о том, что развитие ДР у больных СД типа 2 при систолическом

АД выше 145 мм рт.ст. выявляется в два раза чаще, чем при уровне систолического давления ниже 125 мм рт.ст. [2]. Исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) с участием пациентов, страдающих СД типа 2, показало в 37% случаев снижение числа микрососудистых осложнений при контроле в течение 7 лет уровня систолического АД (144мм рт.ст.) и в 34% снижение у пациентов с ухудшением ретинопатии. Там же приводятся данные, что при снижении АД на каждые 10 мм рт.ст. риск микрососудистых осложнений уменьшается на 11%. По данным другого 12-летнего исследования, систолическое АД ассоциируется с риском развития пролиферативной ДР только при длительном течении диабета [28, 40]. Липидный обмен не является ведущим фактором в появлении и развитии диабетической ретинопатии. Однако, последние данные подтвердили, что увеличение содержания в крови общего холестерина и липопротеидов низкой плотности также как и увеличение уровня триглицеридов натощак увеличивают риск развития макулопатии и отека макулы [20].

Патогенетические механизмы ДР многообразны, но так или иначе все они связаны с гипергликемией и резкими суточными колебаниями уровня глюкозы в крови. И нормализация гликемии у пациентов с СД является ни чем иным, как профилактическим и лечебным приемом в отношении развития и прогрессирования ДР. Адекватное лечение больных СД, начатое как можно раньше, в 60% случаев предотвращает развитие слепоты [16].

В настоящее время самые эффективные стратегии комплексного лечения ДР основываются на ранней диагностике заболевания и своевременном назначении медикаментозного лечения, направленного на достижение оптимального контроля уровня гликемии и артериального давления, управление дислипидемией [19].

Лекарственная терапия ДР — один из наиболее противоречивых разделов современной офтальмологии. По данному вопросу проведено большое количество исследований и продолжается активный поиск препаратов, оказывающих лечебный эффект на течение ДР. Однако следует признать, что на сегодняшний день в мировой практике не существует медикаментозных препаратов, эффективность которых в лечении ДР подтверждена долговременными контролируруемыми клиническими наблюдениями [6]. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на активную работу многих исследовательских и лечебных центров, до настоящего времени нет единых общепризнанных рекомендаций по лекарственной терапии при ДР.

Ввиду отсутствия эффективных медикаментозных препаратов, «золотым стандартом» лечения ДР в течение вот уже многих лет является лазерная коагуляция сетчатки [34]. Она направлена на прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих основную угрозу развития инвалидизирующих изменений: гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки, рубцеоза радужки и вторичной глаукомы [14]. Однако, несмотря на усовершенствование метода лазерного лечения, в 50-ти процентах случаев после его применения болезнь продолжает прогрессировать, кроме того, в литературе имеются сведения о том, что у 10-60% пациентов отмечаются различные послеоперационные осложнения, в том числе, и поздние, развивающиеся на 3-8 неделях после проведения лазеркоагуляции [6, 10].

Тщательный контроль гликемии является в настоящее время основным и действенным методом профилактики и консервативного лечения ДР на ранних стадиях заболевания. В исследовании DCCT показано, что по сравнению с традиционной терапией интенсивное ведение СД уменьшает вероятность развития ДР на 74% и возникновения пролиферативной ретинопатии на 47% [5].

Подтверждено, что рациональная инсулинотерапия при сахарном диабете типа 1 предотвращает появление микрососудистых осложнений, хотя и увеличивает

риск развития тяжелых гипогликемий, массу тела, а также вероятность возникновения кетоацидоза и тяжелых гипогликемических реакций [6]. Перевод больных СД на инсулинотерапию после длительного применения пероральных сахароснижающих препаратов приводит к прогрессированию ДР в 100% случаев, при этом более чем в 3 раза повышает риск снижения зрительных функций [26, 31]. Согласно данным Ю.С. Астахов и соавт. (2005), у больных, многократно получавших инсулин в течение суток, выраженность изменений на глазном дне была значительно меньше, чем у больных, получавших инсулин один раз в сутки [4].

Однако применяемые в настоящее время способы терапии СД не всегда могут обеспечить компенсацию нарушенного метаболизма. Поэтому особую актуальность приобретают вспомогательные методы — в частности, физические нагрузки. На протяжении десятилетий, физические упражнения наряду с диетой были краеугольным камнем в лечении диабета. Антидиабетическая диета и физические нагрузки являются необходимой составляющей терапии всех больных с СД типа 2 — вне зависимости от варианта сахароснижающей терапии [6]. Важным критерием эффективности диетотерапии и физических нагрузок является уменьшение выраженности избыточной массы тела или ожирения. Исследование по профилактике диабета показало, что даже умеренное уменьшение массы тела у больных и физическая нагрузка позволяют значительно снизить риск возникновения СД типа 2 [39]. Однако следует учитывать, что немедикаментозное лечение СД типа 2 позволяет эффективно контролировать уровень гликемии лишь на самых начальных этапах формирования этого заболевания и только у части пациентов [13].

Физические упражнения при СД проявляются следующими положительными сдвигами в организме: снижение уровня гликемии, снижение потребности в инсулине, увеличение чувствительности клеток к инсулину, уменьшение содержания катехоламинов в крови, улучшение метаболических процессов в инсулин — чувствительных тканях, снижение артериального давления, улучшение микроциркуляции, снижение адгезии эритроцитов, снижение концентрации триглицеридов и увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности, повышение иммунитета, расширение и экономизация функциональных возможностей организма, улучшение психоэмоционального состояния и социальной адаптации [5, 14, 29].

По данным N. Constantini и соавт., физические нагрузки позволяют «управлять» течением СД, оказывая влияние на уровень гликемии, контролируя давление, дислипидемию и развитие сердечно-сосудистых осложнений [21, 24, 42]. A. G. Tikellis и соавт. пришли к выводу, что чем выше уровень физической активности при диабете, тем меньше распространенность микрососудистых нарушений сетчатки [43]. Авторы, проводившие исследования влияния физической активности на риск и течение сахарного диабета отмечают снижение инсулинорезистентности при применении физических упражнений [7, 20, 22], а в работе M. Ristow и соавт.

имеются сведения об антиоксидантном эффекте физических упражнений при СД [37].

Физическая активность является важной составляющей в терапии СД, способствует снижению уровня глюкозы и потребности в инсулине, а малоподвижный образ жизни должен быть максимально минимизирован [41]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует больным СД физическую активность не менее 2,5 часов в неделю в виде аэробных нагрузок умеренной интенсивности (50-70% от максимальной частоты сердечных сокращений) [30, 41]. Чтобы достичь максимального эффекта, физическая нагрузка должна быть регулярной — продолжительностью как минимум 20-30 мин три раза в неделю. В практическом плане наиболее доступными могут быть следующие физические упражнения: пешие прогулки со скоростью 5-6 км/ч (40-75 мин), бег со скоростью от 8 до 16 км/ч (10-35 мин), ритмическая гимнастика (вольные упражнения в течение 40-70 мин), аэробика (16-30 мин), езда на велосипеде со скоростью 10 км/ч (45-70 мин), 20 км/ч (15-30 мин), равнинные лыжи (25-40 мин), бег, бег трусцой, плавание и др.

Уровень гликемии при интенсивной работе мышц зависит от двух разнонаправленных процессов: скорости утилизации глюкозы мышцами и факторов, обеспечивающих поступление глюкозы в кровь. Основную роль в поддержании нормального уровня глюкозы в крови здоровых людей играют усиление глюконеогенеза, глюкостенолиза, активация симпатико-адреналовой системы и контринсулярных гормонов. Секретция инсулина при этом несколько снижается [9]. У больных СД реакция организма на физическую нагрузку может быть различной в зависимости от исходного уровня гликемии, который отражает степень компенсации СД. Если содержание глюкозы крови не превышает 16,7 ммоль/л, то физические упражнения вызывают снижение гликемии, особенно у занимающихся регулярно, и уменьшение потребности в инсулине на 30-40% [7, 25].

Таким образом, приведенные выше данные говорят о малой эффективности медикаментозной терапии и о высокой эффективности инсулинотерапии, которая сама по себе вызывает ряд неблагоприятных последствий, оказывая влияние на течение и прогрессирование диабетической ретинопатии. При этом указывается положительная роль физических нагрузок на снижение уровня гликемии и, что важно, на снижение потребности в инсулине. Вместе с тем практически отсутствуют работы, посвященные влиянию дозированной физической нагрузки на течение диабетической ретинопатии. В имеющихся же исследованиях отсутствуют дифференцированный подход к выбору физических упражнений и их объему. Не учитывается сопутствующая патология — артериальная гипертензия и ожирение. Важно и то, что период наблюдения больных довольно мал, отсутствует объективная оценка эффективности лечения, нет четких критериев отбора пациентов. В связи с этим углубленное изучение влияния дозированных физических нагрузок на течение диабетической ретинопатии, по нашему мнению, является своевременной и актуальной задачей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т.11. № 27. — С.1477-1480.
2. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия / Клинические рекомендации «Офтальмология 2006» / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2006. — С. 139-163.
3. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Естественное прогрессирование диабетической ретинопатии // Съезд офтальмологов России, 7-й: тез. докл. — М., 2000. — Т.1. — С.412-413.
4. Астахов Ю.С., Залевская А.Г., Карпова И.А. и др. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию // Клиническая офтальмология. — 2005. — №3. — С.110-115.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремлинская В.М. Возможности лечения сахарного диабета 2 типа на современном этапе // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т.10. №11. — С.496-502.
6. Балашев Л.И. Глазные проявления диабета. — СПб.: СПбМАПО, 2004. — 383с.
7. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. №2. — С.28-37.

8. Ермакова Н.А., Анциферов М.Б., Климова Н.В. Распространенность диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Новые технологии в офтальмологии: сб. науч. тр. — Чебоксары, 2007. — С.116-118.
9. Куликов В.П., Киселев В.И. Потребность в двигательной активности — Новосибирск: Наука, 1998. — 150 с.
10. Лысиков А.Г. Особенности местного воспалительного процесса при непролиферативной диабетической ретинопатии и его коррекции после панретинальной лазеркоагуляции сетчатки: Автореф. дис....канд. мед. наук. — М., 2009. — 23с.
11. Нестеров П.А. Диабетические поражения органов зрения // Проблемы эндокринологии. — 1993. — №3. — С. 16-19.
12. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 1. — С. 3-8.
13. Новикова Ю.В., Рунихин А.Ю. Современные аспекты патогенеза и лечения сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т.15.№27. — С. 2060-2066.
14. Носков С.М. Сахарный диабет. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. — 574с.
15. Скоробогатова Е.С. Клиническое течение диабетической ретинопатии в зависимости от уровня компенсации гликемии // Сахарный диабет и глаз: сб. науч. тр. — М., 2006. — С.218-222.
16. Стратегия профилактики слепоты в национальных программах. — Женева: ВОЗ, 1998. — 126 с.
17. Тронько Н.Д., Орленко В.Л. По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета // Здоров'я України. — 2006. — № 21. — С. 210-241.
18. Халангот Н.Д., Храмова О.А. Распространенность диабетических поражений глаз и слепоты у больных сахарным диабетом, получающих лечение инсулином // Офтальмологический журнал. — 2004. — №3. — С.8-11.
19. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия (взгляд офтальмолога) // Сахарный диабет. — 2008.- т.3- С. 8-11.
20. Conway B.N., Miller R.G., Klein R., Orchard T.J. Prediction of Proliferative Diabetic Retinopathy With Hemoglobin Level // Arch Ophthalmol. — 2009. — Vol. 127. — P. 1494-1499.
21. Boule N.G., Haddad E., Kenny G.P., et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials // JAMA. — 2001. — Vol. 286. №10. — P.1218-1227.
22. Chiao-Nan Chen, Lee-Ming Chuang, Ying-Tai Wu. Clinical Measures of Physical Fitness Predict Insulin Resistance in People at Risk for Diabetes // Phys ther. — 2008. — Vol. 88. №11. — P. 1355-1364.
23. Chantelau E. Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy // Br. J. Ophthalmol. — 1998.-Vol 82. № 7.-P. 725-730.
24. Constantini N, Harman-Boehm I, Dubnov G. Exercise prescription for diabetics: more than a general recommendation // Harefuah. — 2005. — Vol.144. №10. — P. 717-723, 750.
25. Hawley J.A., Lessard S.J. Exercise training-induced improvements in insulin action // Acta Physiologica. — 2008. — Vol.192. №1. — P.127-135.
26. Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabet Med. — 1997. — Vol. 14. №2. — P.123-131.
27. Klein R. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study // Comment In. Br J. Ophthalmol. — 2002. — Vol.86.№ 1. — P.84-90.
28. Lee E.T., Lee V.S., Lu M., Russel D. Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A follow-up study of American Indians in Oklahoma // Diabetes. — 1992. — Vol.41. №3. — P.359-367.
29. Manson J.E., Rimm E.B., Stampfer M.J., et al. Physical activity and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus in women // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 774-778.
30. Marwick T.H., Hordern M.D., Miller T., et al. Exercise Training for Type 2 Diabetes Mellitus: Impact on Cardiovascular Risk // A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P.3244-3262.
31. Moss S.E. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population // Ophthalmology. — 1998. — Vol.105. №6. — P. 998-1003.
32. Motala A.A. Microvascular complications in South African patients with long-duration diabetes mellitus // S Afr Med J. — 2001. — Vol. 91. №11. — P. 987-992.
33. Nah David. The diabetes Educator. — Sanuary, February 2001. — Vol. 27, №1.
34. Neubauer A.S., Ulbig M.W. Laser treatment in diabetic retinopathy // Ophthalmologica. — 2007. — Vol.221. — P. 95-102.
35. Ramachandran A. Vascular complications in young Asian Indian patients with type 1 diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. — 2000. — Vol. 48, №1. — P. 51-56.
36. Rema M. Prevalence of retinopathy at diagnosis among type 2 diabetic patients attending a diabetic centre in South India // Br J. Ophthalmol. — 2000. — Vol.84. №9. — P.1058-1060.
37. Ristow M., Zarse K., Oberbach A., et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans // PNAS. — 2009. — Vol.106. №21. — P. 8665-8670.
38. Rodriguez J., Sanchez R., Munoz B., et al. Causes of blindness and visual impairment in a population-based sample of U.S. // Ophthalmology. — 2002.-Vol.190. №4. — P. 737-743.
39. Sigal R.J., Kenny Glen P., Wasserman D.H, Castaneda-Sceppa C. Physical Activity / Exercise and Type 2 Diabetes // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, №10. — P. 2518-2539.
40. Singh R., Ramasamy K., Abraham C., et al. Diabetic retinopathy: An update // Indian J Ophthalmol. — 2008. — Vol.56. № 3. — P. 179-188.
41. Standards of medical care in diabetes. VIII. Diabetes care in specific settings. // Diabetes Care. — 2008. — Vol.31 (suppl 1). — S5-S11.
42. Thomas D.E., Elliott E.J., Naughton G.A. Exercise for type 2 diabetes mellitus// Diabetologia. — 2003. — №46. — P.1071-1081.
43. Tikellis G., Anuradha S., Klein R., Wong T.Y. Association between physical activity and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Microcirculation. — 2010. — Vol. 17. №5. — P.381-393.
44. Zhang Xinzhi, Saaddine Jinan B., et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States 2005-2008 // JAMA. — 2010. — Vol.304. №6. — P. 649-656.

**Информация об авторах:** г.Красноярск, ул.Никитина, 1 «В», тел. (391) 228-06-25,  
e-mail: larisa-fedoseeva@yandex.ru

Дубинина Лариса Николаевна — аспирант, Осетрова Наталья Борисовна — к.м.н., доцент,  
Гололобов Владимир Трофимович — д.м.н., профессор,  
Козина Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., ХЫШИКТУЕВ Л.В., ДОНСКАЯ Н.Н. — 2011  
УДК: 615.272.1.03 616.71-007.234-06.616.717.5-001.5]036.8

#### ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

Виктория Владимировна Дворниченко, Леонид Владимирович Хышиктыев, Наталья Николаевна Донская  
(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В.Шпрах,  
кафедра онкологии, зав. — д.м.н. В.В.Дворниченко)

**Резюме.** В данной статье освещены современные вопросы лечения больных раком тела матки. Дана полная характеристика основных видов лечения в зависимости от стадии опухолевого процесса. Рассмотрены причины возникновения и особенности течения постовариетомического синдрома с последующим развитием остеопороза.

**Ключевые слова:** рак тела матки, остеопороз.

#### ONCOLOGICAL ASPECTS OF OSTEOPOROSIS IN ENDOMETRIAL CANCER

V.V. Dvornichenko, L.V. Huishiktuyev, N.N. Donskaya  
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** The paper deals with the problem of treating patients with endometrial cancer. The principle methods of treatment of endometrial cancer depending on the tumor development have been entirely characterized. The causes of origin and the features of course of the postovariectomic syndrome with subsequent development of osteoporosis have been considered.

**Key words:** osteoporosis, endometrial cancer.

Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенной опухолью полового тракта у женщин и традиционно рассматривается как новообразование с благоприятным прогнозом, при котором 5-летняя выживаемость превышает 75%. За последнее десятилетие в России, как и в большинстве стран мира, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости РТМ с 14,3 в 1991 г. до 19,7 в 2004 г. При этом преобладают начальные (I-II) стадии процесса 74 % [4,6]. В течение последних пяти лет, в России, РТМ в структуре заболеваемости женского населения занимает четвертое место, составляя 6,4-6,5% [11].

Ежегодно в России регистрируется более 17 тыс. новых случаев заболевания раком тела матки (РТМ): III-IV стадии диагностируются лишь в 19,7% наблюдений. Смертность в течение 1 года с момента установления диагноза — 11,9% [1]. Среди больных РТМ преобладают женщины старше 50 лет (86,9%). Средний возраст пациенток составляет 59-62 года.

В России, смертность от злокачественных новообразований на протяжении многих десятилетий сохраняет вторую позицию после смертности от болезней системы кровообращения. В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости женского населения рак тела матки занимает второе место после рака молочной железы и составляет 20 % всех опухолей гениталий [1].

Заболеваемость раком эндометрия в возрастном интервале от 40-44 лет до 50-54 лет значительно возрастает, увеличиваясь примерно в 4 раза, постепенно достигает пика к периоду 60-64 лет, после чего заметно снижается. В возрасте старше 75 лет она составляет примерно половину «пиковых значений», что не характерно ни для рака шейки матки, ни для рака молочной железы [11].

Повышенное внимание к проблемам диагностики и лечения РТМ объясняется ростом распространенности этой опухоли. У 85-90% больных РТМ распространенность опухоли соответствует I-II стадиям по классификации FIGO (Federation of International Gynecology and Obstetrics, 1985). Этот показатель остается достаточно стабильным, что объясняется особенностями клинической картины заболевания, заставляющими больных своевременно обращаться к врачу [38]. Столь благоприятная диагностическая ситуация создает предпосылки к улучшению результатов лечения.

Хирургический метод традиционно является основой лечения больных РТМ. Высокая частота РТМ I-II стадий объясняет то, что хирургическое лечение проводится подавляющему большинству больных с этой злокачественной опухолью.

Оценка результатов лечения рака эндометрия свидетельствует о высокой эффективности при начальных стадиях комбинированной терапии, позволяющей достичь 5-летней выживаемости у 85 % больных с I стадией заболевания, у 65-70% — со II стадией и лишь у 29% — с III стадией [3,4,8]. Таким образом, комбинированный метод лечения может быть эффективно использован лишь у 70-75% больных раком эндометрия с так называемыми операбельными опухолями без соматических противопоказаний к хирургическому лечению [3,4,8,9,10,43].

Внутриполостная и дистанционная гамма-терапия — неотъемлемый этап сочетанного и комбинированного методов лечения рака тела матки I-III стадий [3]. Целесообразность ее использования рассматривается в сочетании с операциями: простой экстирпацией матки с придатками при раке эндометрия I стадии, расширенной экстирпацией с двусторонней лимфаденэктомией по методу Вертгейма при II и III стадиях или модифи-

цированной экстирпацией матки с лимфаденэктомией по методу Я.В. Бохмана [3]. В настоящее время достигнут высокий уровень автоматизации внутрисполостной лучевой терапии, включающий широкий спектр источников ионизирующего излучения, различающихся по видам, мощности дозы, биологическому эффекту воздействия, позволяющий, с технической точки зрения, индивидуализировать программы внутрисполостной и сочетанной лучевой терапии с достаточно высокими результатами лечения.

Однако, существует мнение, что лучевая терапия не улучшает результаты лечения при раке тела матки. В США, в исследовании получено заключение о том, что после операции дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) не увеличивает выживаемость и не уменьшает риск рецидива, но удваивает количество побочных эффектов. В настоящее время это самое крупное исследование, оценившее эффективность (ДЛТ) при раке тела матки [23].

Лекарственная терапия занимает определенное место в лечении рака эндометрия, преимущественно при его диссеминированных и метастатических формах. Объективный ответ на гормонотерапию у больных диссеминированным или рецидивирующим раком эндометрия составляет около 25% со средней продолжительностью ремиссии до 9 мес. [18]. В клинической практике предпочтение должно быть отдано прогестинам, особенно, когда опухоль хорошо дифференцирована и экспрессирует прогестероновые рецепторы. На основании мета-анализов рандомизированных исследований, опубликованных с 1966 по 2000 г. [23], можно сделать выводы о нецелесообразности адъювантной прогестинотерапии у больных раком эндометрия: из-за её низкой эффективности и неблагоприятных побочных проявлений (относительный риск смерти — 1,05, ассоциированный с раком эндометрия — 0,88, с интеркуррентными заболеваниями — 1,33). Применение адъювантной гормонотерапии не влияет на общую выживаемость [2].

Назначение химиотерапии оправданно при опухолях с высоким риском рецидивирования после радикального лечения (более 20%). К группе больных раком эндометрия с высоким риском рецидива относят пациенток с опухолями низкой дифференцировки, неэндометриоидного гистотипа (серозно-папиллярный, светлоклеточный рак и другие), а также: любого строения с глубокой инвазией (более 1/3), распространением на цервикальный канал, придатки или регионарные лимфатические узлы. Опыт отдельных клиник свидетельствует об эффективности адъювантной химиотерапии у больных раком эндометрия с высоким риском [14].

Современные методы лечения злокачественных новообразований в большинстве случаев значительно снижают качество жизни пациенток. В частности, выключение функции яичников вследствие хирургического, лучевого, химиотерапевтического лечения, обеспечивающего радикальность терапии, вызывает сложный комплекс в нейроэндокринной регуляции организма. Комплексное лечение, включающее в себя хирургический компонент в комбинации с лучевой и химиотерапией, а также использование эндокринотерапии, способствует повышению показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных с гормоночувствительными опухолями. [53].

Большинство больных раком эндометрия старше 50-60 лет, однако, 25% больных премонопаузального возраста, а 5% — моложе 40 лет. Выполнение операции в объеме пангистерэктомии (удаление матки с придатками), радиотерапии гарантирует высокие показатели об-

щей выживаемости (выше 85%). Вместе с тем, массивное лечение у пациенток пременопаузального возраста может быть причиной их инвалидизации.

В гинекологической практике в настоящее время широко используется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) пациенткам с хирургической менопаузой. Цель лечения — минимизировать явления постовариэктомического синдрома (гипоэстрогении) [5], а именно — его ранних (психоэмоциональных и вазомоторных симптомов), средневременных (дерматоурологических) и поздних (остеопороза) симптомов. Число работ по применению ЗГТ пациенткам после лечения рака эндометрия невелико, что объясняется опасениями увеличения риска рецидивов заболевания на основании сведений о роли экзогенных и эндогенных эстрогенов в канцерогенезе рака эндометрия.

РТМ долгое время считали противопоказанием к заместительной гормональной терапии, полагая, что эстрогены могут стимулировать рост микрометастазов. Между тем, клинические данные о том, что заместительная гормональная терапия повышает риск прогрессирования у больных, излеченных от РТМ, отсутствовали. Более того, результаты проведенных исследований убедительно доказали, что применение эстрогенов у больных, излеченных от РТМ, не повышает риск прогрессирования опухоли [38]. Проводить ЗГТ целесообразно, поскольку многие больные страдают от последствий овариэктомии: вазомоторных нарушений, атрофического вагинита, остеопороза, ишемической болезни сердца. ЗГТ обычно начинают через 3 года после окончания лечения, т.е. по завершении периода, в течение которого чаще всего и возникает прогрессирование заболевания [16,34]. По результатам некоторых ретроспективных исследований, рак эндометрия не является абсолютным противопоказанием для применения ЗГТ [17,33]. Тем не менее, многие клиницисты избегают назначения ЗГТ пациенткам, пролеченным по поводу рака эндометрия.

Данные, полученные при обследовании 66 больных пременопаузального возраста (средний возраст 47 лет), получавших хирургическое лечение по поводу рака тела матки I стадии в Ленинградском областном онкологическом диспансере также выявили у 6% из них симптомы хирургической менопаузы тяжелой степени, у 35% — умеренной степени, у 59% — слабой степени. Назначение эстроген-гестагенной терапии (Индивинтм, Климодиентм, Ливиалом) уже после 6 месяцев лечения привело к снижению модифицированного менопаузального индекса на 70%, что, в первую очередь, выразилось в улучшении психоэмоционального состояния пациенток и уменьшении вазомоторных проявлений. В настоящее время применение ЗГТ для профилактики и лечения остеопороза остается спорным вопросом и требует более длительного изучения [5,9].

Остеопороз в России, как и во всем мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения, притом, что частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше (в соответствии с критериями ВОЗ), остеопороз выявлен у 30,5-33,1% женщин и у 22,8-24,1% мужчин, при населении 145167 тыс. человек (данные переписи 2002 г.), что составляет более 10 млн. человек [7]. Одна из трех женщин и один из пяти мужчин этой возрастной группы имеют остеопороз. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы [13,37].

Комбинированное и комплексные виды лечения составляют основу лечения больных РТМ и увеличивают частоту остеопении. ВОЗ определяет остеопороз в случаях, когда плотность костной ткани на 2,5 стандартных отклонения (Т-показатель) ниже пиковой массы костей или средней плотности костной ткани молодых взрослых женщин белой расы. Остеопения, или низкая масса

костей, определяется в тех случаях, когда Т-показатель на 1-1,5 стандартных отклонения ниже, чем нормальный аналогичный показатель у молодых взрослых женщин. Пятилетний абсолютный риск развития перелома позвонка в возрасте 65 лет (Т-показатель = — 2,5) составляет 8%, а в возрасте 85 лет — 15%. У женщин с переломом позвонка риск развития новых переломов позвонков выше в 2-4 раза, а переломов ребер — в 2 раза.

Терапия системными ГК (глюкокортикоидами), входящими в схемы лекарственной терапии, приводит к быстрой потере минеральной плотности кости (МПК). Наиболее выраженное снижение МПК наблюдается в первый год терапии, достигая 30% в первые 6 месяцев лечения. Более высокая, в сравнении с физиологической, скорость снижения МПК отмечается в течение всего периода лечения [21].

В процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная костная ткань [28], в связи с чем, переломы костей скелета могут быть различной локализации (позвонки, проксимальный отдел бедра, кости таза, предплечья, ребра, трубчатые кости). Доказано, что после прекращения приема ГК скорость снижения МПК нормализуется, потери — обратимы (28,46,49). Для женщин, получающих системные ГК, относительный риск переломов выше, чем в популяции. [25,26].

Большинство исследований [28,46,50], в которых изучалась потеря костной ткани, проводились с участием пациентов, получавших системные ГК, по крайней мере, в течение 6 месяцев. Установлено, что прием ГК в течение 3 месяцев может привести к повышению риска переломов.

Профилактика остеопороза, индуцированного лекарственной терапией, направлена, в первую очередь, на рациональное лечение основного заболевания, на предотвращение потери костной массы у пациентов с остеопенией или нормальной МПК. Основная задача профилактики — улучшение качества жизни пациентов, предотвращение риска переломов костей скелета. При остеопорозе термин «профилактика» обозначает предотвращение потерь МПК у пациентов с остеопенией или нормальными значениями минеральной плотности кости. Предотвращение дальнейшей костной потери и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне проводимой терапии следует рассматривать как вторичную профилактику остеопороза или лечение.

При лечении рака тела матки, производят двустороннее удаление яичников, что способствует переходу состояния из пременопаузы в менопаузу. Поскольку существует связь между эстрогенами и развитием РТМ, принято считать, что назначать эстрогенную заместительную терапию не следует. Однако, по результатам некоторых ретроспективных исследований, РТМ в анамнезе не является абсолютным противопоказанием для применения ЗГТ [15,16,33]. Наблюдение за больными с пролеченным РТМ, принимавшим ЗГТ и без нее, показало, что прием эстрогенов в комбинации с прогестагенами не способствует рецидивированию рака.

Результаты, представленные Н.Naggata в 1999 г. показывают, что было прооперировано 186 больных с I-II стадиями РТМ, средний возраст женщин — 49,1 год. Проведена монотерапия эстрогенами (0,625 мг) 18 женщинами через 1 год после операции. В результате ЗГТ применена у 1/3 больных, при этом, в данной группе отмечалось уменьшение вазомоторных симптомов, повышение МПКТ, улучшение показателей липидного обмена. Различий в частоте рецидивов при ЗГТ и ее отсутствии не отмечено.

Тем не менее, многие клиницисты, опасаясь рецидивов, избегают назначения ЗГТ пациенткам с низкодифференцированными опухолями. Представляет интерес мнение членов Американского общества гинекологов — 83% специалистов считают возможным применение ЗГТ при I стадиях рака, 56% — при II и 39% — при III стадиях рака. [41].

При противопоказаниях для ЗГТ могут быть использованы альтернативные методы (ралоксифен, фитостерогены).

Таким образом, приведенные выше литературные данные свидетельствуют о несомненном вторичном по-

ражении костной ткани в виде развития остеопороза, как результата комплексного лечения рака тела матки. Несомненно, заслуживает внимания тот факт, что своевременное назначение заместительной гормонотерапии позволяет предупредить преждевременное формирование остеопороза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез): Рук-во для врачей. — М., 2007. — С. 28-86.
2. Баринов В.В., Огай Д.С., Казаченко В.П. Эффективна ли адьювантная гормонотерапия в комбинированном и комплексном лечении рак тела матки? // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — №1-2. — С. 64-67.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 542 с.
4. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Литвинова Т.М. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения рака эндометрия, включающего предоперационную контактную лучевую терапию на аппарате «Селектрон» // Вопр. онкол. — 1997. — Т.43, №5. — С. 525-528.
5. Кулаков В.И., Юренева С.В., Майчук Е.Ю. Постовариэктомический синдром: Методические рекомендации. — М., 2000. — С.506-563.
6. Меньшикова Л.В., Храпцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — №1. — С. 8-11.
7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. — 1997. — №3. — С. 20-27.
8. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В. и др. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. — М., 2000. — С. 105-108.
9. Столярова И.В., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М. и др. О целесообразности дистанционного облучения при лучевой терапии больных раком тела матки // Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака: Материалы российского симпозиума с международным участием. — СПб. 1994. — С. 74.
10. Титова В.А. Современные принципы лучевой терапии рака эндометрия // Мед. радиол. — 1984. — Т.29, №10. — С.26-31.
11. Чиссов В.И., Дарьялова С. Избранные лекции по клинической онкологии. М. 200. — С. 708.
12. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начальных форм рака эндометрия. // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — №1-2. — С. 50-53.
13. Ahmed A.I.H, Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: Do accepted normal ranges lead too over diagnosis? // Osteoporosis Int. — 1997. — Vol. 7. — P. 432-438.
14. Burke T.W., Stringer C.A., Morris M., et al. Prospective treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide // Gynecol. Oncol. — 1991. — Vol. 40. — P. 264-267.
15. Creasman W.T., Hendersen D., Hinshaw W., Clarke-Pearson D.L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 67. — P. 326-330.
16. Creasman W.T., Hendersen D., Hinshaw W., Clarke-Pearson D.L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. // Obstet. Gynec. — 1986. — №67. — P. 326-330.
17. Gallagher C.J., Oram D.H., Jeyarajah A.R., et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogue (GnRH) treatment for recurrent progesteragen-resistant endometrial cancer // Brit. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74. — P. 16-61.
18. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. // Osteoporosis Int. — 2000. — Vol. 11. Suppl 6. — P. 55-65.
19. Garnero P., Cloos P., Sornay-Rendu E., et al. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. // J. Bone Miner Res. — 2002. — Vol. 5. — P. 26-33.
20. Gennari C., Chirchietti S.M., Piolini M., et al. Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer: a double blind, placebo-controlled clinical study. // Curr Ther Res. — 1985. — Vol.38. — P. 298-308.
21. Gerdhem P., Ivaska K.K., Alatalo S.L., et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. // J Bone Miner Res. — 2004. — Vol.3. — P.386-393.
22. Gralow J., Ozols R., Bajorin D., et al. Успехи клинической онкологии 2007 // Journal of Clinical Oncology. — 2008. — Vol.2. — P.120-133.
23. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and on nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group // JAMA. — 1999. — Vol. 13. — P. 44-52.
24. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. // JAMA. — 1999. — Vol. 282(13). — P. 44-52.
25. Johnell O., Gulberg B., Allander E., et al. The Apparent Incidence of Hip Fracture in Europe: A Study of National Register Sources. // Osteoporosis Int. — 1992. — Vol.2. — P. 298-302.
26. Johnell O., de Laet C., Johansson H., Melton L.J., et al. Oral corticosteroids increase fracture risk independently of BMD. // Osteoporosis Int. — 2002. — Vol. 13 (suppl. 1). — S.14.
27. Laan R.F.J.M., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A., et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid-arthritis- a randomized, controlled study. // Ann Intern Med. — 1999. — Vol. 119. — P. 963-968.
28. Laan R.F.J.M., Buijs W.C.A.M., van Erning L.J.T.O., et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. // Calcif Tissue Int. — 1993. — Vol. 52. — P. 5-9.
29. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L., et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alcalcidol. // Z Rheumatol. — 2000. — Vol. 59 (suppl 1). — P. 48-52.
30. Lane N.E., Sanchez S., Modm G.W., et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial. // J Clin Invest. — 1998. — Vol. 102 (1). — P. 627-633.
31. Lau E.M., Woo J., Chan Y.H., Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. // Bone. — 2001. — Vol. 29(6). — P. 506-510.
32. Lee R.B., Burce T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage 1 endometrial carcinoma. // Gynec. Oncol. — 1990. — Vol. 31. — P. 189-191.
33. Lee R.B., Burke T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial cancer // Gynecol. Oncol. — 1990. — Vol. 36. — P. 189-191.
34. Lems W.F., Jacobs W.O., Bijlsma J.W.T., et al. Effect of sodium fluonide on the prevention of icosteroid-induced osteoporosis. // Osteoporosis Int. — 1997. — Vol. 7. — P. 575-582.
35. Lentz S.A., Brady M.F., Major F.J., et al. High dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 352- 205.
36. Low S.L., Goh C.H., DasDe S., et al. Ethnic differences in bone density and hip axis length in Singapore. // Osteoporosis Int. 2000; 11 (Suppl 2): S75.
37. Lurain J.R. Uterine Cancer // Novak's Gynecology (12th ed.). — Williams & Wilkins, 1996. — P. 1057-1092.
38. Lyritis G.P., Tsakalagos N., Magiasis B., et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double, placebo-controlled clinical study. // Calcif Tissue Int. — 1991. — Vol. 49. — P. 369-372.
39. Makita K. Correlation of bone mineral density with lumbago and vertebral fracture in climacteric women // Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. — 1995. — Vol.47(1). — P. 55-62.
40. Pun K.K., Chan L.W. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in treatment of osteoporotic vertebral fractures. // Clin Therap. — 1989. — Vol.11. — P. 205-209.
41. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P., et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group. // N Engl J Med. — 1998. — Vol.339. — P. 292-299.

42. *Suissa S., Baltean M., Kremer R., Ernst P.* Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 169. — P. 83-88.
43. *Van Staa T., Leufkens H.G.M., Abenham L., et al.* Use of oral corticosteroids and risk of fractures. // *J Bone Miner Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 993-1000.
44. *Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., et al.* Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48(11). — P. 3224-3229.
45. *Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.* The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. // *Osteoporos Int.* — 2002. — Vol. 13. — P. 777-787.
46. *Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C.* Use of inhaled

- corticosteroids and risk of fractures. // *J Bone Miner Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 581-588.
47. *Van Staa T.P., Bishop N., Leufkens H.G., Cooper C.* Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? // *Osteoporos Int.* — 2004. — Vol. 21 [Epub ahead of print].
48. *Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L., Begaud B., et al.* Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. // *Q J Med.* — 2000. — Vol. 93. — P. 105-111
49. *Wine E.P., Hudis C., Burstein H.J.* American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004 // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23 (3). — P. 619-629.

**Информация об авторах:** 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел. (3952) 777323, 514460, e-mail: Donskaya.Natalya@mail.ru

Дворниченко Виктория Владимировна — заведующая кафедрой, д.м.н.,  
Хышиктеев Леонид Владимирович — ассистент, Донская Наталья Николаевна — аспирант.

© КАЛИШЕВСКАЯ М.А., ХАМНУЕВА Л.Ю., ОРЛОВА Г.М. — 2011  
УДК 616.441.61

### ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Мария Александровна Калишевская, Лариса Юрьевна Хамнуева, Галина Михайловна Орлова*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н. Л.Ю. Хамнуева,  
кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

**Резюме.** В обзоре представлен анализ современных данных о функциональном состоянии почек при различной патологии щитовидной железы. Обсуждается зависимость изменения состояния электролитного обмена, скорости клубочковой фильтрации и других параметров функции почек от уровня тиреоидных гормонов.

**Ключевые слова:** почки, тиреоидные гормоны, электролитный обмен, скорость клубочковой фильтрации, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

### KIDNEY DYSFUNCTION CAUSED BY PATHOLOGY OF THYROID GLAND

*M.A. Kalishevskaya, L.Yu. Khamnyeva, G.M. Orlova*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the review the analysis of modern data on functional state of kidneys in various pathology of thyroid gland is presented. The correlation between changing of water-salt metabolism, the rate of glomerular filtration and other parameters of kidney function and the level of thyroid hormones are discussed.

**Key words:** kidney, thyroid hormones, water-salt metabolism, the rate of glomerular filtration, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Вырабатываемые щитовидной железой тиреоидные гормоны выполняют жизненно-важные функции, участвуя в метаболических процессах всего организма [9]. Спектр биологических эффектов тиреоидных гормонов широк, их рецепторы имеются во всех клетках; часть эффектов опосредована через регуляцию транскрипции генов. Некоторые зависят от влияния гормонов на судьбу долгоживущих РНК и трансляцию, а отдельные осуществляются на посттрансляционном уровне. Различным путем тиреоидные гормоны активируют более 100 клеточных ферментов [3, 7, 9, 10]. В том числе, они регулируют активацию Na/K-АТФазы в различных тканях организма, включая сердце, печень, почки, жировую ткань и скелетные мышцы, поддерживая в эутиреоидном состоянии соответствующий уровень функционирования натриевого насоса и стимулируя, в случае необходимости, его активность [34].

Щитовидная железа легко подвергается воздействию неблагоприятных факторов внешней среды вследствие поверхностной локализации и особенностей метаболических процессов, протекающих в ней (кумуляция йода и других микроэлементов, интенсивное перекисное окисление) [8], в результате чего может измениться ее функциональная активность. В свою очередь, нарушение гормонального статуса может повлечь за собой функциональные и структурные изменения в других органах и тканях организма.

### Влияние тиреоидных гормонов на функцию почек в норме

Начальный этап мочеобразования представляет собой фильтрацию из плазмы крови воды и низкомолекулярных водорастворимых компонентов через мембрану клубочка, практически непроницаемую для белка. Далее ультрафильтрат поступает в просвет проксимального канальца, где начинается обратное всасывание в кровь всех ценных для организма веществ, включая натрий [5]. В проксимальном отделе канальца реабсорбируется до 60-70% натрия, в петле Генле — около 20-30%; в дистальном отделе — до 10-15% и в собирательных трубочках всасывается обратно всего около 5% [5, 6]. Во всех отделах нефрона способность клеток к реабсорбции прямо коррелирует с количеством Na/K-АТФазы в базальной мембране (до 50 млн. единиц на клетку, тогда как в обычной клетке их всего несколько сотен или тысяч). Na/K-АТФаза осуществляет перенос внутриклеточного натрия за пределы клетки в обмен на поступление внеклеточного калия внутрь клетки [5]. За счет интенсивной работы Na/K-АТФазы возникает градиент концентрации и натрий переносится из первичной мочи через апикальную поверхность внутрь клетки [5]. Таким образом, Na/K-АТФаза служит преобладающей движущей силой для перемещения ионов и воды в нефроне, с различными механизмами транспорта и регуляции в разных его отделах [6]. Так, в проксималь-

ных канальцах процесс реабсорбции контролируется посредством ангиотензина-II (концентрация ангиотензина в области проксимальных канальцев в 100-1000 раз выше, чем в системном циркуляции), эндотелина, симпатической иннервации и т.д.; в петле Генле — простагландинов, вазопрессина и пр., в дистальных отделах ведущим регулятором является альдостерон, в собирательных трубочках — вазопрессин и отчасти натрийуретический фактор [5,6].

Тиреоидные гормоны оказывают существенное влияние на процесс реабсорбции в почках, регулируя количество работающих субъединиц Na/K-АТФазы [37] посредством воздействия на транскрипцию генов, контролирующего количество АТФ-азных субъединиц [1]. Таким образом, уровень тиреоидных гормонов прямо коррелирует с количеством Na/K-АТФазы базальной мембраны всех отделов почки, регулируя в результате реабсорбцию натрия и экскрецию калия с мочой.

Помимо влияния на Na/K-АТФазу и регуляцию электролитного обмена в почках, тиреоидные гормоны косвенно регулируют сосудистый тонус, оказывая активирующее влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). По данным Ю.И. Строева, тиреоидные гормоны активируют синтез ангиотензиногена в печени [7], который является предшественником ангиотензина-II. Гормоны щитовидной железы стимулируют транскрипцию гена, отвечающего за синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, результатом чего является активация секреции ренина [2]. Активация секреции ренина и синтеза ангиотензиногена приводит в конечном итоге к вазоконстрикторному эффекту РААС.

Помимо активации системы РААС тиреоидные гормоны оказывают воздействие на сосудистый тонус, принимая участие в окислительных процессах. В ряде исследований было доказано, что гормоны щитовидной железы активируют L-аргинин-NO-синтазу (NOS). NOS — фермент, необходимый для продукции монооксида азота (NO) эндотелием. В результате, под влиянием тиреоидных гормонов повышается продукция NO и в конечном итоге стимулируются окислительные процессы [2, 4]. Поэтому модификация NO-зависимых механизмов управления может быть причиной изменения сосудистого тонуса при тиреоидных дисфункциях [2].

Таким образом, воздействие тиреоидных гормонов на почки обеспечивает регуляцию электролитного обмена и поддержанию сосудистого тонуса, что в конечном итоге приводит к увеличению скорости кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и диуреза [7].

#### **Функция почек и обмен электролитов при гипотиреозе**

Влияние пониженного уровня тиреоидных гормонов на функцию почек изучено достаточно хорошо. В результате снижения уровня тиреоидных гормонов происходит уменьшение количества Na/K-АТФазы в базальной мембране, вследствие чего снижается транспортная функция почек [39], что, в свою очередь, приводит к повышению экскреции натрия и снижению экскреции калия [1,41]. При гипотиреозе в некоторых случаях развивается гипонатриемия, обусловленная, по мнению некоторых авторов, повышением чувствительности почек к вазопрессину, а не избыточной секрецией антидиуретического гормона, так как у большинства больных его содержание в сыворотке крови не повышено [26]. Кроме того, развитию гипонатриемии способствует снижение скорости клубочковой фильтрации на 20-40% и уменьшение поступления количества первичной мочи в канальцевую систему почек [39; 22]. Эти изменения развиваются не только при клинических формах гипотиреоза, но уже и на стадии субклинического гипотиреоза, как показали исследования С. Villabona с соавт. [42].

В результате снижения уровня гормонов щитовидной железы страдает и система РААС, при гипотиреозе

происходит снижение активности синтеза ренина почками. В экспериментах на животных было показано снижение уровня ангиотензиногена в крови на 71% [28], что, в конечном итоге, может привести к снижению уровня ангиотензина-II.

При гипотиреозе изменяются окислительные процессы [2]. В работе Y. Ueta с соавт. было показано снижение активности фермента L-аргинин-NO-синтазы [38], исследование А. Quesada доказало снижение активности NO в крупных сосудах и повышение периферической резистентности [34]. Наряду со снижением чувствительности к NO-зависимой вазодилатации наблюдается снижение чувствительности к вазоконстрикции, особенно к симпатическим агонистам [41]. Этими изменениями сосудистой регуляции, вероятно, объясняются снижение скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, которая может составлять при гипотиреозе лишь 60% от нормы [1, 26, 39]. Уменьшению скорости клубочковой фильтрации способствуют также утолщение базальной мембраны клубочков и сужение афферентных почечных артериол [1]. В результате у больных гипотиреозом развиваются отеки, при этом возрастает общее количество воды, повышается проницаемость капилляров, накапливаются гликозаминогликаны, ухудшается лимфоток [1], снижается концентрационная способность почек [15, 41]. Это состояние может сопровождаться умеренной протеинурией [1].

Кроме того, снижением скорости клубочковой фильтрации, возможно, объясняется снижение клиренса креатинина, выявленное D.L. Panceria с соавт. в экспериментах на животных [33]. В данной работе у животных клиренс креатинина был определен исходно и спустя 43-50 недель после индукции гипотиреоза радиоактивным йодом. В результате обработки полученных данных было выявлено снижение клиренса креатинина у гипотиреоидных животных в сравнении с исходными показателями и группой контроля; в то время как базальная концентрация креатинина плазмы различалась незначительно. Авторами был сделан вывод, что гипотиреоз вызывает значительное снижение клиренса креатинина без изменения концентрации креатинина плазмы, показывая, что оценка клиренса креатинина необходима для определения почечной функции у таких пациентов.

Похожие данные были получены в исследовании D.L. Goede, где уровень креатинина плазмы был определен у 16 пациентов с впервые выявленным первичным гипотиреозом и затем повторно на фоне лечения левотироксином. В ходе исследования было получено повышение креатинина плазмы при гипотиреозе, оставаясь, однако, в пределах нормы. На фоне приема левотироксина при повышении T4св с 4,4±2,5 (12-22) было отмечено снижение уровня креатинина со 104 мкмоль/л до 90 мкмоль/л, оставаясь также в пределах нормы [21]. В работах других авторов также показано улучшение функции почек на фоне лечения гипотиреоза левотироксином [15, 30, 41, 22].

Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что при гипотиреозе в почках происходят значительные функциональные изменения: нарушения процессов экскреции и реабсорбции, изменение сосудистого тонуса, сопровождающееся снижением СКФ и скорости почечного кровотока.

#### **Функция почек и обмен электролитов при тиреотоксикозе**

Функциональное состояние почек при синдроме тиреотоксикоза менее изучено, чем при синдроме гипотиреоза [39]. Тиреотоксикоз — состояние, приводящее к кардиоваскулярным нарушениям и нарушению почечной регуляции [24, 43].

Избыточный уровень тиреоидных гормонов в крови при тиреотоксикозе увеличивает количество работающих субъединиц Na/K-АТФазы в тканях организма [37]. Показано, что при экспериментальном тиреотоксикозе

увеличивается транскрипция генов, контролирующих количество АТФазных субъединиц в некоторых органах, в том числе и в почках, что сопровождается увеличением их количества [1]. Следствием этого является повышение канальцевой реабсорбции натрия [26, 41] и как результат — снижение экскреции натрия с мочой [39]. Это подтверждено в исследовании, проведенном А.И. Katz на животных, где было показано повышение реабсорбции натрия у эутиреоидных животных, получавших трийодтиронин, по сравнению с гипотиреоидными животными и группой контроля [27]. В этой же работе было выявлено снижение экскреции натрия у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза [27], однако, в крови концентрации калия и натрия при этом изменялись незначительно [19]. Высказывается предположение, что артериальная гипертензия, характерная для синдрома тиреотоксикоза, является одним из механизмов компенсаторной реакции организма на усиление реабсорбции натрия, поскольку повышение артериального давления должно увеличить экскрецию натрия почками вплоть до нормальных значений [41].

Наряду с электролитными нарушениями при тиреотоксикозе наблюдаются изменения и процессов окисления в эндотелии. Проведены исследования, касающиеся количественной оценки концентрации субстрата синтеза NO — L-аргинина, его аналогов, продуктов превращения самого NO (NO<sub>2</sub>-, NO<sub>3</sub>-), определения активности фермента NOS при дисфункции щитовидной железы. В работе, проведенной С. Hermenegildo и соавт., у группы гипертиреоидных пациентов было выявлено повышение уровней L-аргинина, асимметричного и симметричного диметиларгинина и одновременное снижение концентрации продуктов метаболизма NO (NO<sub>2</sub>-, NO<sub>3</sub>-) [25]; кроме того, при тиреотоксикозе была определена гиперактивация фермента NOS [2]. Поэтому, с одной стороны, ряд работ показал снижение сократительной способности крупных сосудов при тиреотоксикозе в результате повышения продукции NO, что объясняется гиперактивацией NOS [2, 4]. С другой стороны, в периферических сосудах этого не происходит. До сих пор не ясно, какую роль играет асимметричный диметиларгинин и NO в изменении сосудистой резистентности при гипертиреозе, однако, известно, что аналоги аргинина (такие как N-монометил-L-аргинин (L-NMMA), N-нитро-L-аргининметилловый эфир (L-NAME), N-нитро-L-аргинин (L-NNA)) повышают тонус периферических сосудов за счет ингибирования NOS эндотелия [2]. Поэтому С. Hermenegildo с соавт. полагают, что повышение концентрации асимметричного диметиларгинина при гипертиреозе представляет собой компенсаторный механизм, направленный на снижение продукции NO и уравнивание чрезмерной периферической вазодилатации [25].

Наряду с нарушениями электролитного обмена и окислительных процессов, определенные изменения происходят и в системе РААС. Избыточный уровень тиреоидных гормонов в крови приводит к повышению активности и синтеза ренина почками. Это показано в исследовании I. Kuipers с соавт., где активность ренина в сыворотке и секреция ренина почками была существенно повышена у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза в сравнении с гипотиреоидными животными и группой контроля. В этой же работе выявлена нерегулируемая продукция ангиотензиногена клетками печени и в конечном итоге — повышение в плазме концентрации ангиотензиногена на 85% у гипертиреоидных животных по сравнению с группой контроля [28]. Предполагается, что эти изменения приводят к повышению концентрации ангиотензина-II в крови и повышению сосудистого тонуса.

Предполагается, что повышение активности РААС и активация процессов окисления участвуют в механизмах, приводящих к увеличению скорости почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, характерных для тиреотоксикоза [11, 13, 14, 18, 23, 26, 39, 43].

Повышение СКФ описывается в подавляющем большинстве работ, посвященных исследованию функции почек в состоянии тиреотоксикоза. В опытах, проводимых на животных, скорость клубочковой фильтрации была значительно выше в группе с высоким уровнем тиреоидных гормонов в сравнении с группой контроля [13, 14, 23, 26, 43]. Однако на фоне лечения либо тиреостатиками [11], либо радиоактивным йодом [14], либо посредством оперативного вмешательства (тиреоидэктомия) [23] уже спустя 4 недели отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации. Сравнивая функцию почек пациентов, находящихся в состоянии тиреотоксикоза, и здоровых лиц также в большинстве случаев было выявлено повышение СКФ и скорости почечного кровотока в сравнении с группой контроля [26, 39].

Повышение скорости почечного кровотока и СКФ влекут за собой различные изменения биохимических показателей крови и мочи. Именно повышение СКФ, по данным некоторых авторов, является причиной умеренной протеинурии, которая встречается в большинстве случаев тиреотоксикоза [19, 31, 44]. Повышение концентрации белка в моче у данной группы больных не имело прямого отношения к артериальной гипертензии, поскольку антигипертензивная терапия не оказывала значимого влияния на протеинурию [31, 35]. Это было показано в работе J.M. Moreno, где исследовалось влияние антиоксидантной терапии на уровень АД и протеинурии у гипертиреоидных животных. В результате полученных данных было выявлено снижение АД на фоне приема Темпола (супероксид-десмутазный миметик, используемый как антиоксидант) в течение 6 недель, однако уровень протеинурии не изменился [31]. Похожие результаты были получены в исследовании I. Rodriguez-Gomez с соавт., где также наблюдалось повышение уровня АД и протеинурии у животных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза. Затем, на фоне приема лозартана в течение 3 недель, было зафиксировано снижение уровня АД, однако уровень протеинурии не изменился [35]. Из этих работ также следует, что протеинурия связана не только с активацией РААС или окислительным стрессом [31], характерным для этого заболевания [30]. По данным некоторых авторов, протеинурия при гипертиреозе может быть результатом прямой активации тиреоидных гормонов, повышающих проницаемость базальной мембраны клубочков [41]. Кроме этого, повышение скорости почечного кровотока и СКФ могут являться причиной полиурии, встречающейся при тиреотоксикозе. В исследовании W. Wang, проведенном на животных, полиурия наблюдалась в большинстве случаев тиреотоксикоза в сравнении с группой контроля, находящейся в состоянии эутиреоза [43].

Также, возможно за счет повышения скорости почечного кровотока и СКФ, изменяются концентрации мочевины, креатинина и белковых фракций в сыворотке крови [13, 16, 20, 36, 40], в некоторых случаях эти изменения незначительны [19]. По данным H.C. Ford, соотношения белок/креатинин и альбумин/креатинин значительно повышены у пациентов с тиреотоксикозом в сравнении с группой контроля [19]. T.J. Becker с соавт. в своем исследовании, проводимом на животных, показали сниженную концентрацию креатинина крови в состоянии тиреотоксикоза. Однако, после лечения метимазолом до состояния эутиреоза, этот показатель в большинстве случаев повышался, в то время как мочевина изменялась незначительно. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что лечение гипертиреоза метимазолом приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [13].

Таким образом, суммируя все вышесказанное, можно сделать заключение, что дисфункция щитовидной железы вызывает значительные изменения в клубочковом и канальцевом аппаратах почки, электролитном и водном гомеостазе. Однако, имеющиеся сведения о взаимосвязи функционального состояния щитовидной железы, в частности ее гиперфункции, и работы почек пока еще

не дают полного представления относительно прогноза функциональной активности мочевыделительной системы в условиях длительного тиреотоксикоза. Данные литературы о частоте, характере нарушений функции почек у больных с тиреотоксикозом немногочисленны и противоречивы, изучены недостаточно, не определены факторы риска возникновения почечной патологии под влиянием избыточной концентрации тиреоидных гормонов в крови. На сегодняшний день отсутствуют эпидемиологические данные относительно распространенности поражения почек при синдроме тиреотокси-

коза, недостаточно изучен механизм поражения почек в возникновении и прогрессировании почечного поражения при данном заболевании. Изучение этих вопросов может внести определенный вклад в представления о механизмах формирования и прогрессирования поражения почек при тиреотоксикозе, способствовать выявлению факторов риска поражения почек у больных с диффузным токсическим зобом, выделению групп высокого риска появления почечной патологии при данном заболевании и, возможно, более раннего назначения соответствующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тироидология. — М.: Медицина, 2007. — С.322-334, 570-571.  
2. Бизунок Т.А., Бизунок Н.А. Роль нейромедиаторов в регуляции функции щитовидной железы // Медицинский журнал. — 2006. — №2. — С. 46-49.  
3. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — С. 140-173.  
4. Лукаш Л.С., Багель И.М., Лобанок Л.М. Сократительные и эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты при гипертиреозе // Проблемы эндокринологии. — 2000. — №6. — С. 38-41.  
5. Нефрология: Рук-во для врачей. / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С.25-52.  
6. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция: учебное пособие. / Под ред. В.А. Ткачука. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С.302-314.  
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. / Под ред. А.Ш. Зайчика. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — С.160-169.  
8. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита — М.: Издательский дом Видар-М, 2005. — С.10-16.  
9. Физиология человека. / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тейвса. — М.: Мир, 1996. — Т.2. — С. 384-400.  
10. Ajjan R.A., Watson P.F., Weetman A.P. Detection of IL-12, IL-13 and IL-15 mRNA in Thyroid patients with autoimmune thyroid disease // J Clin Endocrinol Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 666-669.  
11. Auwerx J., Bouillon R. Mineral and Bone Metabolism in Thyroid Disease: A Review // Q J Med. — 1986. — Vol. 60. — P.737-752  
12. Baxter J.D., Bondy P.K. Hypercalcemia of Thyrotoxicosis // Ann Intern Med. — 1966. — Vol. 65. — P.429-442.  
13. Becker T.J., Graves T.K., Kruger J.M., et al. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism // J Am Animal Hospital Association. — 2000. — Vol. 36, Issue 3. — P.215-223.  
14. Boag P.K., Slater R., et al. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine // The Veterinary Record. — 2007. — Vol. 161. — P.711-715.  
15. Cadnapaphornchai M.A., Yang-Wook Kim, Gurevich A.K., et al. Urinary Concentrating Defect in Hypothyroid Rats: Role of Sodium, Potassium, 2-Chloride Co-Transporter, and Aquaporins // J Am Soc Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P.566-574.  
16. Chakera A., Paul H.J., O'Callaghan C.A. Reversible renal impairment caused by thyroid disease // Scand J Urol Nephrol. — 2010 — Vol. 44(3). — P.190-192.  
17. Charles R., Kleeman M.D., Stewart Tuttle M.D., et al. Metabolic observations in a case of thyrotoxicosis with hypercalcemia // J Clin Endocrinology and Metabolism. — 1958. — Vol. 18, № 5. — P.477-491.  
18. Cutler R.E., Glatte H., Dowling J.T. Effect of Hyperthyroidism on the Renal Concentrating Mechanism in Humans // J Clin Endocrinology and Metabolism. — 1967. — V 27, №4. — P.453-460.  
19. Ford H.C., Lim W.C., Chisnall W.N., et al. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogen ion and electrolytes // Clin Endocrinol. — 1989. — Mar., 30(3). — P.293-301.  
20. García-Estañ J., Atucha N., Quesada T., et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the reduced pressure-natriuresis response of hyperthyroid rats // Am J Physiology. — 1995 — Vol. 268. — P.897-901.  
21. Goede D.L., Wiesli P., Brändle M., et al. Effects of thyroxine

replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and central hypothyroidism // Swiss Med Wkly. — 2009. — Vol. 139. — P.339-344.  
22. Gommeren K., van Hoek I., Lefebvre H.P., et al. Effect of thyroxine supplementation on glomerular filtration rate in hypothyroid dogs // J Vet Intern Med. — 2009 — Vol. 23(4). — P.844-849.  
23. Graves T.K., Olivier N.B., Nachreiner R.F., et al. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats // Am J Vet Res. — 1994. — Vol. 55(12). — P.1745-1749.  
24. Gregori A., Brent M.D. Grave's disease // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 359 (13). — 1407.  
25. Hermenegildo C., Medina P., Peiro M., et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87, № 12. — P.5636-5640.  
26. Kaptein E.M., Beale E., Chan L.S. Thyroid dysfunction and kidney disease // European Journal of Endocrinology. — 2009. — Vol. 160, T. 4. — P. 503-515.  
27. Katz A.L., Lindheimer M.D. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat // Journal of Clinical Investigation. — 1973 — Vol. 52. — P.796-804.  
28. Kuipers I., Pim van der Harst., Navis G., et al. Nuclear Hormone Receptors as Regulators of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P.1442.  
29. Kumar V., Prasad R. Molecular basis of renal handling of calcium in response to thyroid hormone status of rat // Biochim Biophys Acta. — 2002. — Vol. 1586 (30). — P.331-343.  
30. Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., et al. Tempol improves renal hemodynamics and pressure-natriuresis in hyperthyroid rats // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. — 2008. — Vol. 294. — P.867-873.  
31. Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., et al. Cardiac and renal antioxidant enzymes and effects of tempol in hyperthyroid rats // American Journal of Physiology. — 2005. — Vol. 289. — P.776-783.  
32. Olle Sallin. Hypercalcemic nephropathy in thyrotoxicosis // Acta Endocrinologica. — 2009. — Vol. 29, № 3. — P.425-434.  
33. Panciera D.L., Lefebvre H.P. Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma creatinine concentration in dogs // J Vet Intern Med. — 2009. — Vol. 23(5). — P.1045-1050.  
34. Quesada A., Sainz J., et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // Eur J Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — P.117-122.  
35. Rodríguez-Gómez I., Sainz J., Wangenstein R., et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P.220-225.  
36. Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., Moreno J.M., et al. Effects of chronic inhibition of inducible nitric oxide synthase in hyperthyroid rats // Am Journal of Physiology. — 2005. — Vol. 288. — P.1252-1257.  
37. Therien A.G., Blostein R. Mechanisms of sodium pump regulation // Physiol Rev. — 2000. — Vol. 279. — P.541-566.  
38. Ueta Y., Levy A., Chowdrey H.S., et al. Hypothalamic Nitric Oxide Synthase gene expression is regulated by thyroid hormones // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, №10. — P.4182-4187.  
39. Van Hoek I., Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review // Gen Comp Endocrinol. — 2009. — Feb 1. — Vol. 160(3). — P. 205-215.  
40. Vargas F., Atucha N., Sabio J.M., et al. Pressure-diuresis-natriuresis response in hyper- and hypothyroid rats // Clinical Science. — 1994. — Vol. 87. — P.323-328.

41. Vargas F., Moreno J.M., Gomez I., et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // Eur J of Endocrinol. — 2006. — Vol. 154, №2. — P.197-212.  
 42. Villabona C., Sahun M., Roca M., et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism // Am J Med Sci. — 1999. — Vol. 318. — P.277-282.

43. Wang W., Li C., Summer S.N., et al. Polyuria of thyrotoxicosis: Downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion // Kidney International. — 2007. — Vol. 72. — P.1088-1094.  
 44. Williams T.L., Peak K.J., Brodbelt D., et al. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats // J Vet Intern Med. — 2010. — Vol. 24(4). — P.863-869.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, тел. (3952) 40-78-84, e-mail: mary\_2006@inbox.ru  
 Калишевская Мария Александровна — аспирант, Хамнуева Лариса Юрьевна — д.м.н., заведующая кафедрой,  
 Орлова Галина Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой.

© СКВОРЦОВ М.Б. — 2011  
 УДК 616.329-006.6

## РАК ПИЩЕВОДА: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

*Моисей Борисович Скворцов*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра госпитальной хирургии и онкологии, зав. — д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. Е.Г.Григорьев, Иркутская областная клиническая больница Ордена «Знак Почёта», гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** Представлен обзор литературы по проблеме эпидемиологии, хирургического лечения рака пищевода, а также его результатам.

**Ключевые слова:** рак пищевода, хирургическое лечение.

## ESOPHAGEAL CANCER: SURGICAL TREATMENT

*M.B. Skvortsov*

(Irkutsk State Medical University)

**Summary:** The literature review on the problem of epidemiology and surgical treatment of esophageal cancer as well as its results has been presented.

**Key words:** esophageal cancer, surgical treatment.

Проблема хирургического лечения рака пищевода (РП) не теряет своей актуальности вот уже более 120 лет — с тех пор, когда И.И. Насилов впервые разработал внеплевральный заднемедиастинальный доступ к пищеводу.

РП занимает 9-е место среди всех онкологических заболеваний в мире. Наиболее часто он встречается в северных районах Китая, Казахстана, Киргизии, Монголии, в Иране, Прикаспийских регионах. Наиболее высока частота РП — в провинции Хонан (Китай) и составляет 436 человек на 100 тыс. населения. В Южной Африке с 1940-х годов отмечается драматический рост частоты РП, особенно, среди черного мужского населения. В Европе наиболее часто — в некоторых районах Франции (Бретонь), Швейцарии, Финляндии [7].

В России рак пищевода занимает 7-е место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований [29]. По А.С. Мамонтову (2006) и данным других авторов, в нашей стране РП занимает 14-е место [12, 19, 29], составляя 2-5% от всех злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель равен 6,7 на 100 тыс. населения [12].

РП является высокоагрессивной злокачественной опухолью, имеющей крайне неблагоприятный прогноз. В США в 2001 г. соотношение числа больных, умерших от РП, и числа больных с впервые установленным диагнозом (индекс агрессивности опухоли) составило 0,95 [6].

Злокачественные опухоли пищевода и кардиоэзофагеальной зоны принято считать одними из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний пищеварительного тракта. К моменту выявления РП 40-60% пациентов уже не подлежат хирургическому лечению [6].

В.И. Чисов и С.Л. Дарьялова (2007) указывают, что смертность в течение 1-го года после подтверждения диагноза РП — одна из самых высоких среди всех онкологических заболеваний. Средняя продолжительность жизни больных с III ст. заболевания без лечения составляет 5-8 мес.

Одногодичная летальность при РП находится в первом месте среди онкологических больных [19]. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибает до 65% больных [13]. Основная причина высокой летальности — позднее выявление запущенных форм РП. Больные с IV ст. в Санкт-Петербурге в 2002 г. составили 32% среди всех впервые выявленных опухолей этой локализации, у них одногодичная летальность составила 70,7% [15]. И.С. Стилиди и соавт. (2003), С.Д. Фокеев и соавт. (2006) указывая на распространенность опухолевого процесса у большинства пациентов к моменту лечения отмечают, что III-IV ст. была у 65-75% больных [16, 29, 33].

Среди более, чем 7000 больных РП, выявленных в РФ в 2000 г. в течение первого года после постановки диагноза умерли 62,5%, специальное лечение проведено только 29,1% больных; хирургическое лечение получили 29,6%, а комбинированное и комплексное — 14,2% пациентов [33].

В РФ в 2007 и в 2008 г. рак пищевода выявлен у 7153 и 7158 чел соответственно, что на 100 тыс. населения составляло по 5,0 человек и по 1,5% от общего числа больных с впервые выявленным диагнозом «злокачественное новообразование» [28]. Отмечается тенденция к улучшению качества диагностики. Так, в 1995 г. в РФ диагноз был подтвержден гистологически у 62,9%, а в 2008 г. — у 79,8% больных с впервые выявленным диагнозом РП [28].

Карциномы пищевода выявляются в поздней стадии. С этим связывают и высокую одногодичную летальность (умирают в течение первого года с момента установления диагноза). За 16 лет при РП в РФ она практически не изменилась — в 1992 г. была 62,2%, а в 2008 г. — 62,3%. При всех локализациях злокачественных новообразований в РФ в 2008 г. одногодичная летальность суммарно составила 29,9%, т.е. при РП она самая высокая. В Иркутской области при раке всех локализаций в 2008 г. одногодичная летальность составила 35,3%, а

при раке пищевода — 79,1%. Лучшие в РФ показатели в 2008 г. — в Краснодарском крае — там суммарно при всех локализациях опухолей умерли 19,8%, а при опухолях пищевода одногодичная летальность в Ленинградской области составила 35,3% [28]. Среди больных злокачественными заболеваниями, состоящих в РФ под диспансерным наблюдением, в 2008 г. при РП 5 лет пережили 30,9% [28]. По Иркутской области у впервые выявленных с онкологическими заболеваниями доля больных в IV ст. в 2008 г. суммарно составила 33,7% (по РФ — 29%), а при РП IV ст. выявлена у 55,0% [2].

Как видно, статистика при РП — одна из самых неприглядных. Нельзя не согласиться со многими авторами, что большинство больных РП к моменту поступления на лечение являются неоперабельными из-за распространенности опухолевого процесса, серьезных сопутствующих заболеваний или ослабленного состояния вследствие дисфагии [42].

Даже после радикальной операции у 20% больных диагностируются местные рецидивы опухоли в зоне анастомоза с полной или частичной обтурацией просвета. По этим причинам ведущими в лечении больных со стенозирующим РП могут становиться паллиативные методы [42]. Главной задачей такого лечения является улучшение качества жизни больных и продление ее на возможно более долгий период за счет восстановления перорального питания. Указывают на разнообразие способов борьбы с дисфагией, применяемых как самостоятельно, так и в комбинации. Среди них ведущим является хирургический — это паллиативная резекция пищевода, эзофагэктомия, обходной анастомоз [42].

**Элементы анатомии.** С позиции хирурга целесообразно учесть, что пищевод расположен в трех областях человеческого организма — в области шеи, груди и живота. Длина пищевода у взрослого составляет 25 см. Шейный отдел имеет протяженность 5-6 см, грудной — 17-19 см, брюшной — 4 см [12]. С помощью эндоскопических измерений выделяют следующие анатомические отделы пищевода: 1) шейный отдел пищевода — заканчивается на 18 см от верхних резцов, 2) внутригрудной отдел; его разделяют на: а) верхнегрудной — на расстоянии 18-24 см от резцов; б) среднегрудной — 24-32 см; в) нижняя грудная часть 8 см длиной, включая абдоминальный отдел пищевода, расположена на 32-40 см от резцов [13]. По расстоянию от резцов и длине отделов можно определить локализацию опухоли в том или ином отделе пищевода. Точная локализация опухоли в конкретном отделе пищевода определяет хирургическую тактику — характер и локализацию доступа, объем резекции органа. По данным фиброгастроскопии (ФГС) на основании измерения расстояния от резцов есть возможность определить локализацию опухоли и отношение её к тому или иному отделу пищевода, уровень и протяженность опухолевой инфильтрации, выявить укорочение пищевода, наличие рефлюкс-эзофагита или предположить у больного наличие пищевода Барретта [25].

**Структура РП.** Важным фактором в определении хирургической тактики, а часто и прогноза при РП является локализация и уровень расположения опухоли в пищеводе. Локализацию опухолей в верхней трети пищевода отмечают у 4,1-8,7%, в средней трети — у 20-45,6%, в нижней трети — у 19,5-60,7%, субтотально верхняя и средняя треть — у 10,4%, в средней и нижней третях — у 25,9%, кардиоэзофагеальный рак — у 20% [10, 33, 34]. По М. В. Orringer (2007), карцинома в верхней трети была у 51 (3,34%), в средней трети у 227 (14,9%), в нижней трети и кардии у 1247 (81,8%) из 1525 больных, т.е. большой разницы по локализации опухоли в Европе и в Америке нет.

При поражении верхней трети органа после только хирургического лечения больные не доживают до 5 лет. При комбинированном лечении доживают 30-35% (12, 44). При опухоли в средней трети после хирургического лечения до 5 лет доживают 10% (12), при комбиниро-

ванном — 18-35% (12,44). При поражении нижних отделов пищевода после хирургического лечения 5 лет живут 25%, после комбинированного 32 — 45% больных (12, 44).

Локализация и стадия развития опухоли во многом определяют хирургическую тактику. При средне- и нижнегрудной локализации опухоли оправдана резекция пищевода абдомино-цервикальным доступом АЦД [40].

В.С. Рогачева и П.Д. Фомин (1983) резекцию пищевода по А.Г.Савиных, т.е. трансхиатально, выполнили при раке грудного отдела пищевода I-II ст. у 65 больных (из 235) с одномоментной (у 33 больных) или отсроченной (у 32) тонкокишечной эзофагопластикой — умерли 6 (9,2%) чел. При РП III ст. в верхне- и среднегрудном отделах резекцию пищевода они выполняли по Добромыслову-Тореку правосторонним подходом. Из 70 больных после операции умерли 5 (7,1%), у 77% выполнена восстановительная операция — загрудинная тонкокишечная эзофагопластика в 1-2 этапа. При создании загрудинного тонкокишечного пищевода у этих авторов неблагоприятных исходов не было [18].

В.Ф.Саенко и А.Д. Пугачев (1983) основной операцией при раке верхнегрудного отдела пищевода (19 больных с 4 летальными исходами = 21,05%) считали экстирпацию по Добромыслову-Тореку (19 больных) с полной диссекцией средостения с последующей эзофагопластикой толстой кишкой спустя 3-6 месяцев [20]. При раке среднегрудного отдела пищевода они применяли резекцию по Добромыслову у 95 из 168 больных с 14 летальными исходами (14,7%). Восстановительный этап выполняли через 2 — 3, иногда — через 6 месяцев. Всего его выполнили у 46 больных с 6 летальными исходами (13,0%). У 36 из 95 больных восстановления пищевода не было из-за прогрессирования ракового процесса и отказа от операции. Общая летальность после операции Добромыслова-Торека составила 24,3% (14 + 6 = 20 из 95 больных) [20]. При раке нижнегрудного отдела у 49 больных выполняли резекцию пищевода доступом по Осава-Гарлоку с одномоментной пластикой непораженным отделом желудка (27 больных с 8 летальными исходами = 29,6%).

Современные авторы при локализации опухоли в нижней и средней трети органа производят субтотальную резекцию с внутриплевральным анастомозом типа Льюиса [16, 41] или экстирпацию грудного отдела пищевода с формированием анастомоза на шее [41]. Хотя трудно себе представить субтотальную резекцию пищевода, после которой анастомоз накладывается внутриплеврально — ведь остается на своем месте еще шейный отдел. Следовательно, здесь имеется терминологическая неточность.

**Форма РП.** В РФ пока подавляющее большинство больных имеют плоскоклеточный рак [15]. Он отмечен у 70-95%, а аденокарцинома — у 4-20%, недифференцированный рак — у 3,9% [7, 33, 34]. В США плоскоклеточный рак составляет 56%, аденокарцинома = 43% (15), по М.В. Orringer и соавт. (2007) в Америке при РП аденокарцинома встречается у 69-86% [44]. Большинство исследователей объясняют это увеличением частоты пищевода Барретта прежде всего из-за высокой заболеваемости ожирением и рефлюкс-эзофагитом [15]. В результате в верхней и средней третях пищевода по-прежнему наблюдаются преимущественно плоскоклеточные опухоли, в нижней трети — аденокарцинома. В Германии плоскоклеточный рак встречается у 54,7%, аденокарцинома Барретта — у 45,3% [10].

**Стадийность РП** определяется современными классификациями, в основу которых положена международная классификация по системе TNM 6-го пересмотра [12, 13, 14]. Стадийность к моменту поступления, имеет большое прогностическое значение и определяет некоторые тактические решения. Частота выявления разных стадий различна. В I-II ст. РП выявляют у 32,5%, в III ст. — у 67,3% [16]. И.С. Стилиди и соавт. (2003) к

моменту лечения — III-IV ст/ отмечали у 65-75% [29]. У Оррингера (2007) из 1480 больных, оперированных с карциномами пищевода III-IV ст. была у 558 (37,7%) больных [44], Р. Кубе и соавт. оперировали при раке 0-I ст. 9,4%, II ст. — у 35,9%, III ст. у 36,7%, IV ст. — у 17,1%. Большинство авторов увязывают перспективу лечения и возможные исходы со стадией заболевания к началу лечения. В.С. Рогачева и П.Д. Фомин (1983) отмечают, что при III ст. РП распространенность процесса не позволила прибегнуть к резекции пищевода у 47 (20%) из 235 больных — им были произведены паллиативные операции [18]. После радикального лечения при I ст. РП 5-летнюю выживаемость отмечали у 58-90% (41, 44), при II стадии — 50%, при III ст. — ок. 10%. При распространенности N1 пятилетняя выживаемость не превышает 18-20% [41].

**Диагностика РП** основывается в первую очередь на клинических проявлениях, главным из них является дисфагия (16, 34). Она присутствует практически у всех больных. По Р.В. Хайруллинову (2006) она встретилась у — 94,4% из 430 больных, боли за грудиной были у 51%, боли в эпигастрии — у 14%, а также гидрофагия, аэрофагия, изжога с отрыжкой (10,2%), гиперсаливация (23,7%), кашель при глотании, регургитация, рвота (11,6%), похудание (81,4%), плохой аппетит — у 31% (34). Продолжительность болезни была до 1 мес у 13,9%, 1-3 мес. — у 43,3%, до 6 мес. — у 22,8%, 6 мес. — 1 год — у 16,3%, и более года — у 3,7% [34]. Важное значение в определении запущенности болезни имеет продолжительность дисфагии. Д.Г. Мустафин и соавт. отмечают, что дисфагия до операции длилась в течение 2-5 мес., и привела к потере массы тела на 6-8 кг у 12,2% больных [16]. Важным прогностическим фактором является продолжительность болезни. Так, при продолжительности болезни до 3 мес. выполнение радикальной операции возможно у 85%, до 6 мес. ок. 50%, более 6 мес. — ок. 25%, более 1 года = 0 [34].

Углубленная диагностика РП должна быть комплексной [35]. Стандартом обследования считают эндоскопическое с биопсией и последующим гистологическим исследованием, КТ груди и брюшной полости, рентгеноконтрастное исследование пищевода и желудка, спирометрия, оксигрометрия. Важное значение придается использованию эндоУЗИ, фибробронхоскопии, фиброколоноскопии [10, 12, 35]. О.Р. Мельников (2003) указывает, что до сих пор не разработаны скрининговые программы и стандарты диагностики и лечения [13], тем не менее, перечисленные методики достаточно полно подтверждают диагноз при имеющейся клинической симптоматике, но она не является ранней и часто бывает запоздалой. Ранее нами показано, что доклиническая диагностика РП, других заболеваний пищевода и желудка реально осуществима при массовых профилактических осмотрах населения [25]. Показано, что нарушение двигательной активности нижнего пищеводного жома — недостаточность его замыкательной функции, т.е. диссинергия кардии, — является предболезненным состоянием, затем она переходит в различные проявления болезни, в т.ч. в рефлюкс-эзофагит и его осложнения. Раннее выявление Р-Э и его осложнений, дальнейшее регулярное наблюдение и лечение способствуют профилактике и раннему выявлению РП [24].

**Эндоскопические методики** являются наиболее информативным методом диагностики, дающим максимально полную информацию о раке пищевода и самом органе [3,7,9,10,12,14,17,34,35,36 и мн. др.]. Эзофагогастродуоденоскопия позволяет выявить различные формы опухоли, ее протяженность, характер роста и др. параметры, предраковые состояния, рефлюкс-эзофагит и его осложнения, в т.ч. пищевод Барретта, когда в результате формирования очагов кишечной метаплазии возникает предрасположенность к развитию аденокарцинома пищевода [3, 9]. Ранние формы рефлюкс-эзофагита, пищевод Барретта, другие предопухолевые заболевания можно выявить в усло-

виях профилактических массовых осмотров населения [25].

Таким образом, большинство авторов указывают, что нет ранних симптомов РП. Следовательно, основываясь на принципе самостоятельной обращаемости больных к врачу при самых первых (но, как оказывается, далеко не ранних) признаках болезни, опухоль пищевода обнаруживают уже в далеко зашедшей стадии, чаще всего в III и IV ст. РП. Об этом же говорит и О.Р. Мельников [13]. Не разработаны официальные (стандартные) диагностические приемы ранней диагностики РП, и только выполнение принципа систематических массовых комплексных осмотров населения позволит рассчитывать на более раннее выявление РП и его предшествующих состояний. Об этом мы неоднократно писали еще в 1980-е годы [24, 25].

**Лечение РП.** Нелеченный РП всегда имеет плохой прогноз. При отсутствии возможности радикального лечения прогноз всегда безнадежен и средняя продолжительность жизни составляет 5-10 мес. [12, 35]. В настоящее время для лечения РП применяют лучевой, химиотерапевтический, хирургический и сочетанные методы лечения [6, 35]. Большинство авторов отмечают, что добиться выздоровления при использовании консервативных вариантов противоопухолевое лечения (лучевое и противоопухолевые препараты) удастся лишь у незначительной части больных РП при I-II ст. [11]. Низкая чувствительность РП к химиотерапии, паллиативный и кратковременный эффект лучевой терапии делают хирургический метод основным в лечении РП [11].

А.С.Мамонтов (2003), ссылаясь на опыт МНИОИ им. П.А.Герцена, указывает на возможность проводить «органосохраняющее лечение» путем электро- и лазерной деструкции опухоли на фоне введения препаратов фотогем и фотосенс при локализованном РП I и II ст. В этой ситуации он считает оправданным и лучевое лечение, но указывает на ряд ограничений — доказанное отсутствие метастазов, возможность систематического контроля и др. [12]. В последние десятилетия МНИОИ им П.А.Герцена разрабатывает комбинированный метод лечения РП с пред- и послеоперационной лучевой терапией в сочетании с иммунохимиотерапией. СОД = 40-45 Грей плюс препараты платины, иммунофан. Всем больным комплексное лечение завершают 3-5 курсами адьювантной полихимиотерапии [12]. В.И. Чиссов и С.Л. Дарьялова (2007) допускают использование химиотерапевтического лечения при РП в качестве самостоятельного метода лишь с паллиативной целью, а чаще — в комбинации с лучевым и хирургическим лечением. Паллиативный эффект химиотерапии отмечают у 50% больных. Это лечение сопровождается высокой токсичностью. Практически у 50% больных приходится прерывать полихимиотерапию из-за побочного действия цитостатических лекарственных средств [41].

М.И. Давыдов и соавт. (2005) отмечают, что предоперационная химиотерапия повышает резектабельность, не снижая частоту хирургических осложнений после операций. Отмечают тенденцию к росту выживаемости при комбинированном лечении [6].

Клинический эффект от предоперационной химиотерапии составляет 45-70%, когда её проводят в объеме неoadьювантной терапии с последующим оперативным вмешательством. Проводят 2 курса химиолечения этопозидом, лейковерином, 5-фторурацилом, цисплатином. Хирургическое вмешательство осуществляют через 4 нед после 2 курсов полихимиотерапии (6). При лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) от 50 до 75 Грей у пациентов с небольшими опухолями пятилетняя выживаемость составляет от 10 до 15%. М.И. Давыдов и соавт. (2006) считают, что как метод лучевая терапия в монорежиме не может считаться радикальной в лечении больных РП [7]. Авторы указывают, что лучевая и химиотерапия в самостоятельном варианте всегда носят паллиативный характер, а к вопросу о

дополнении их хирургическим лечением рекомендуют подходить дифференцированно [7].

И.С. Стилиди и соавт. (2007) считают, что, несмотря на некоторые успехи консервативной терапии в лечении внутригрудного РП, хирургический метод по-прежнему остается основным [30]. Р. Кубе и соавт. отмечают дискуссионность увеличения показателя 5-летней выживаемости на фоне предоперационной химиолучевой терапии. Только химиолучевая терапия показана при высоком хирургическом риске и при локализации опухоли в верхней трети пищевода [10]. Хирургическое лечение по-прежнему остается главным в мультимодальной терапии РП [10]. Р.В. Хайруллин (2006) лучевую и химиотерапию подключает к лечению после паллиативной операции [34]. А.М. Щербаков и соавт. (2003) при лечении запущенных больных наряду с паллиативными хирургическими и эндоскопическими мероприятиями считают возможным применение лучевой терапии, но после неё продолжительность жизни не превышает 13 мес. Химиотерапевтический метод редко дает полный регресс опухоли, применяемые препараты обладают нефро- и кардиотоксическим свойством, влияют на кровотворение, желудочно-кишечный тракт. Возлагают надежды на химиолучевое лечение [42]. По данным зарубежных авторов, у разных групп рак пищевода независимо от гистологической формы характеризуется умеренной чувствительностью к цитостатикам.

Неoadьювантная радиохимиотерапия является перспективным методом и позволяет достигать полных патологических регрессов опухоли у 10-20% больных. Паллиативная химиотерапия позволяет улучшить качество жизни больных [15]. М. В. Orringer и соавт. (2007) применял неoadьювантную химио-радиационную терапию в разных группах у 28% и 52% пациентов без осложнений и отрицательного влияния на технику операций [44].

Частота лечебных эффектов химиотерапии в монорежиме составляет 20-30%. При комбинированном использовании препаратов эффект отмечают у 44-55% больных. Причина ограниченного использования химиотерапии обусловлена преимущественно ослабленным общим состоянием и кахексией, что является противопоказанием для химиотерапии. Лекарственное лечение при РП используется с целью: повышения эффективности лучевой терапии (радиосенсибилизация); с неoadьювантной целью (перед хирургическим лечением); с адьювантной целью (после радикального хирургического лечения); с паллиативной целью при местно распространенных и метастатических формах [15].

Следовательно, возможности лучевой, химиотерапии и др. видов неоперативного лечения РП к настоящему времени имеют не решающее, в основном вспомогательное значение, а основным видом радикального лечения является хирургический. Низкая чувствительность РП к химиотерапии, паллиативный и кратковременный эффект лучевой терапии делают хирургический метод основным в лечении РП [11].

**Хирургическое лечение.** Лечение больных РП является проблемой хирургической, т.к. лучевая и химиотерапия в самостоятельном варианте всегда носит паллиативный характер, а к вопросу о дополнении её хирургическим лечением следует подходить дифференцированно. Главной целью хирургического лечения больных РП является не только излечение, но и продление их жизни с созданием комфортных условий питания путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта.

Хирургический метод представляет собой основу лечения больных раком грудного отдела пищевода. Онкологическая целесообразность операций обоснована. Стандартом в Германии и США является субтотальная резекция пищевода через абдоминальный в сочетании с правым трансплевральным доступом с последующим формированием высокого внутригрудного анастомоза [10, 44].

Хирургия РП имеет почти 100-летнюю историю, — с первой операции трансплевральной резекции пищевода, выполненной F. Thoreck'ом в 1913 г., теоретические и практические основы которой разработал в г. Томске В.Д. Добромислов в 1903 г. [39]. Огромный вклад в развитие хирургии РП в нашей стране внесли В.И. Казанский, Б.В. Петровский, А.Г. Савиных, А.А. Русанов, С.А. Гаджиев, А.А. Шалимов, Е.Л. Березов, Ю.Е. Березов, Э.Н. Ванцян, А.Ф. Черноусов.

Хирургический метод — основной в лечении больных раком грудного отдела пищевода, возможности которого еще далеко не исчерпаны [29]. Главной целью его является излечение путем хирургического удаления опухоли вместе с большим органом — пищеводом. Одновременно требуется продление жизни больных в комфортных условиях питания — путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта.

Оптимальная идеология хирургии РП на современном этапе — это одномоментная субтотальная резекция пищевода или экстирпация его с расширенной лимфодиссекцией, сочетанная с эзофагопластикой целым желудком или стеблем из большой его кривизны и формированием пищеводно-желудочного (глоточно-желудочного) соустья в куполе правой плевральной полости или на шее, основанные на максимальной безопасности, онкологической адекватности и высокой функциональности [4, 5, 8, 29, 39, 41, 43, 44].

Правосторонняя торакотомия позволяет безопасно «на глаз» резецировать пищевод, надежно сформировать пищеводное соустье [10,16]. Она создает оптимальные условия для расширенной лимфодиссекции. И.С. Стилиди и соавт. (2003), как и многие другие авторы, считают этот доступ основным при РП — через него выполнили у 420 больных субтотальную резекцию пищевода с одномоментной пластикой его широким желудочным стеблем по типу Льюиса [29].

В последние годы распространение получает транسخиатальная эзофагэктомия (ТХЭ). Основными преимуществами данного метода перед трансторакальными являются меньшая травматичность вмешательства и более высокая его результативность, а также объем резекции пищевода, равный субтотальному, с вынесением анастомоза на шею [12,14,18,20,23,33, 34,35,36,37,39,43,44]. Она особенно приемлема при кардиоэзофагеальном раке, раке нижней и средней третей пищевода без метастазов в лимфоузлы средостения и прорастания в соседние органы, а также рак кардии и пищевода любой локализации с наличием метастазов в средостении — для паллиативных операций [35].

Разнообразие подходов в лечении и значительная степень риска хирургических вмешательств у больных РП определяют повышенный интерес к этому сложнейшему разделу клинической медицины. Главной стратегической целью хирургов является увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов [29].

Хирургическое лечение ряд авторов считают оправданным только при распространенности РП в пределах T1-T2 и при регионарном метастазировании в пределах одного коллектора — при N1a. При этом в настоящее время большинство хирургов практически всегда производят одноэтапные операции [4,5,6,10,14,16,19,23,29,34,35,37,39,41,43,44]. Следовательно, при III и IV ст. РП резецирующая операция теряет свою радикальность и цель ее выполнения подвергается сомнению, тем не менее, и при III-IV ст. выполняют резецирующие операции типа Льюиса и др. [10,16], а для большей радикальности предлагают убирать всю малую кривизну желудка [35]. К настоящему времени нет единого взгляда на принципы хирургического лечения РП и на показания к операции. Так, А.С. Мамонтов (2003), основываясь на классификации РП по системе TNM 2002 г. (6-й пересмотр) и на принципах МНИОИ им П.А. Герцена указывает, что при I-II ст. — возможно органосохраняющее лечение (электро- и лазерная деструкция опухоли). Считает

оправданным и лучевое лечение по радикальной программе [12].

Применяются различные схемы лечения. С.Д. Фокеев и соавт. (2006) из 932 больных выделили 5 групп, которым лечение проводилось разными вариантами: 1-я (240 больных) — только симптоматическое лечение, 2-я (178) — гастростомия, 3-я (297) — лучевая терапия по радикальной программе с СОД 60-70 Гр, 4-я (101) — хирургическое лечение — операция Торека (45 больных), и одномоментные операции — Льюиса (25), Осава-Гэрлока (18), экстирпация пищевода из АЦД с пластикой изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка впередирудинно с анастомозом на шее (13), 5-я (116) — с комбинированным лечением — операция типа Льюиса (32) с интраоперационной абластикой и лучевой терапией СОД=40-46 Гр, операция Льюиса + лучевое лечение СОД=40-46 Гр (67 чел) и у 17 больных — операция Льюиса + лучевая терапия СОД 60-70 Гр [33].

А.С.Лазарев и С.Д. Фокеев, другие хирурги указывают, что только хирургическое лечение показано лишь в I-II ст. (11). При III ст. РП операция плюс послеоперационная лучевая терапия позволяют переагнуть рубеж выживаемости более 24 мес. у 14,3% пациентов. Про 5-летнюю выживаемость при III ст. эти авторы не пишут [11].

Поскольку единой позиции не существует, в настоящее время обсуждаются ряд кардинальных вопросов: 1) выбор метода лечения (хирургический, лучевой, комбинированный и/или комплексное лечение) и определение критериев отбора больных на тот или иной вид лечения; 2) выбор адекватного хирургического доступа к пищеводу; 3) объем резекции пищевода, соседних органов и его лимфатического аппарата; 4) выбор пластического материала для замещения удаленного пищевода; 5) способ формирования и место расположения пищевода анастомоза; 6) целесообразность и методы паллиативного лечения РП; 7) тактика лечения локальных рецидивов [19].

К настоящему времени резекция пищевода при РП применяется в разных модификациях, она прошла путь от многоэтапного вмешательства с высокой летальностью до одномоментных операций, летальность при которых имеет тенденцию к неуклонному снижению. О том, что проблема лечения РП является в первую очередь хирургической, указывают авторы практически всех цитированных работ. Из сложившихся к настоящему времени методик хирургического лечения РП применяют:

1) Резецирующие операции: а) резекция пищевода правым или левым трансплевральными доступами; б) резекция пищевода чрезбрюшинным трансдиафрагмальным доступом; в) резекция комбинированным торакоабдоминальным доступом.

2) Пластические операции восстановления пищевода: а) одномоментные; б) отсроченные одно- и двухэтапные. Для создания пищевода используют желудок — целый или созданные из его большой кривизны трубки. Толстокишечная пластика применяется у 15,5% [10], а пластика из тонкой кишки в настоящее время практически не применяется [19].

Одномоментная резекция и пластика пищевода бесспорно более предпочтительны с точки зрения функциональности, косметического эффекта и качества последующей жизни оперированных пациентов [29].

Основным тормозом на пути применения хирургических методов в лечении РП была высокая летальность, которая в начале XX века, во времена F. Sauerbruch (1875-1951) составляла 100% [14], в 1960-1970-е годы после резекции пищевода она достигала 20-25% [20]. Вследствие этого хирургическое лечение разделяли на два-три этапа — вначале выполняли резекцию пищевода, а спустя 4-6 мес. — пластику пищевода.

Б.И. Мирошников и К.М. Лебединский (2002) и др. авторы указывают, что эталоном радикализма независимо от уровня локализации опухоли является экстирпация пищевода с формированием глоточно-пищеводного

анастомоза. Такой объем операции способствует получению более высоких отдаленных результатов. Но такое расширение объема вмешательства усложняет его технически и сопровождается значительным числом послеоперационных осложнений — до 70% (по Н. Igaki и соавт., 2000). Они указывают, что не прекращается дискуссия об оптимальном уровне формирования пищевода анастомоза, т.к. ряд хирургов предпочитают формировать анастомоз на шее, другие — в куполе плевральной полости. По мнению цитируемых авторов, при РП в средней и в нижней третях пищевода выбор уровня его резекции в куполе плевральной полости или выше на 3-4 см — на шее — заметно не влияет на отдаленные результаты [14], поэтому в настоящее время наиболее популярна операция, носящая имя Льюиса (I. Lewis, 1946) — это резекция пищевода правым трансплевральным доступом в сочетании с абдоминальным с одномоментной пластикой целым желудком с высоким анастомозом под куполом плевры [45]. Трудно себе представить справедливым утверждение, что разница в высоте между высоким внутривнутриплевральным анастомозом и соустьем на уровне щитовидного хряща на шее равна всего 3-4 см, на самом деле она больше. Иногда анастомоз выносят на шею, применяя для этого еще и третий — шейный — доступ [20].

Использование желудка для эзофагопластики имеет свои существенные преимущества — это простота формирования трансплантата и надежность его кровоснабжения за счет правых желудочной и желудочно-сальниковой артерий [23, 29, 43].

Использовать целый желудок для пластики пищевода предложил в 1895 г. G. Biondie [14, 39]. Его экспериментальные исследования продолжили Gosset (1903) и I. Mikulicz (1904). В 1913 г. F. Fink осуществил антеторакальную пластику пищевода целым желудком в антиперистальтической позиции. Затем M. Kirshner (1920) — предгрудинно (умерли 2 больных из троих) и W. Kummel (1922) заднемедиастинально в изоперистальтической позиции проводили мобилизованный для пластики пищевода целый желудок из абдоминального доступа на шею, где анастомозировали его с пищеводом. Операции не получили распространения из-за высокой смертности [14, 19, 39]. В 1946 г. I. Lewis предложил использовать целый желудок после правосторонней трансплевральной резекции пищевода с внутригрудным анастомозом [14, 19, 39, 45].

Отмечают, что общая 5-летняя выживаемость после 3-зональных операций составляет 65% при плоскоклеточном РП и 46% при аденокарциноме [29]. Следует отметить, что объективно по данным многих авторов пластика по Льюису не лишена недостатков. Сочетанный доступ, мобилизация целого желудка для пластики или формирование из него того или иного варианта изоперистальтической трубки из большой кривизны желудка в брюшной полости, коррекция привратника, нередко мобилизация двенадцатиперстной кишки для удлинения трансплантата, окончательное или временное закрытие абдоминальной раны, поворот большого на левый бок, правосторонний трансплевральный доступ к пищеводу (торакотомия), затем мобилизация пищевода с клетчаткой и лимфатическим аппаратом средостения, наложение высокого внутривнутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза требуют для их выполнения большого количества времени. Операции типа Льюиса по продолжительности всегда длятся 5-6 часов [6, 14, 16]. Для обеспечения энтерального питания при этой операции в раннем послеоперационном периоде некоторые авторы накладывают временную первичную еюнотому по O. Witzel [35].

Всегда всеми авторами отмечалась особая травматичность при операциях по поводу РП. Она вызвана следующими обстоятельствами: 1) Современные подходы к хирургическому лечению злокачественных опухолей включают в себя выполнение расширенных, расширенно-комбинированных оперативных вмеша-

тельств с резекцией соседних структур, вовлеченных в опухолевый процесс, а также с одномоментной расширенной лимфодиссекцией регионарных зон метастазирования. При любой распространенности злокачественного процесса задача хирурга заключается в необходимости добиться максимального радикализма [21] с использованием указанных приемов. Поэтому оперативные вмешательства в онкологии и на пищеводе, в частности, отличает особая травматичность. 2) Поскольку пищевод расположен в трех областях человеческого организма — шея, грудь, живот, то при выполнении субтотальной резекции пищевода или эзофагэктомии все эти три зоны неизбежно вовлекаются в сферу хирургического доступа. Комбинированный или последовательный доступ к пищеводу со вскрытием двух, а часто и трех полостей, обширная раневая поверхность в брюшной и в плевральной полостях, средостении весьма травматичны, что сказывается на течении раннего послеоперационного периода, осложняя его, и на качестве жизни пациентов в дальнейшем [30]. Отмечают [30], что эзофагэктомия сама по себе является чрезвычайно травматичным вмешательством. 3) В наше время благодаря успехам анестезиологии и реаниматологии при РП устранены многие противопоказания к операциям как по распространенности опухолевого процесса, так и функциональным показателям [21, 22]. Тем не менее, большая продолжительность операции по типу Льюиса (4,5-6 ч) влечет за собой увеличение продолжительности ИВЛ нередко до 16-19 ч [16, 21, 22], что затрудняет ведение раннего послеоперационного периода и способствует возникновению ранних осложнений [21,22]. Послеоперационные осложнения составляют 2-24% [6,14,16]. Госпитальная летальность колеблется на уровне 8-10%. [6, 16]. Учитывая приведенные обстоятельства, следует помнить, что не каждый больной способен перенести радикальное оперативное вмешательство, поэтому при РП допускается может быть более, чем при других заболеваниях, выполнение условно-радикальных и паллиативных операций.

При радикальных операциях риск некроза желудочного трансплантата из целого желудка описывают у 2,5% больных, что влияет на выбор метода пластики пищевода — авторы настаивают на переходе к пластике пищевода тубулизованным желудком [16, 34]. Общее число осложнений может достигать 43,4% [34]. Возможно, поэтому «в последние годы пластику пищевода целым желудком применяют редко. Считают, что она не позволяет сформировать трансплантат достаточной длины и полноценно удалить лимфоузлы в зоне регионарного метастазирования по малой кривизне желудка. Этим объясняется интерес хирургов к другим методам эзофагогастропластики» (Л.Д. Роман и соавт.,2003).

Сдержанное отношение к пластике пищевода целым желудком с высоким внутригрудным или тем более шейным анастомозом отмечается и в работах других авторов. Считают, что она не позволяет сформировать трансплантат достаточной длины и полноценно удалить лимфоузлы в зоне регионарного метастазирования по малой кривизне желудка. Наблюдаемые ими недостатки пластики целым желудком заставили выкраивать изоперистальтическую трубку из большой кривизны желудка шириной 2-2,5 см [35] и использовать ее в качестве трансплантата [10, 12, 14, 19, 23, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 39, 41]. В нашей стране одним из пионеров этого метода, возродившим методику Rutkowski (1923), является А.Ф. Черноусов, который усовершенствовал её и стал успешно применять в 80-е годы, выкраивая желудочную трубку шириной 2,5-3,5 см у основания и длиной до 50 см с помощью инструментов собственной конструкции, в т.ч. и лазерного ножа [36,37,38,39] с наложением пищеводно-желудочного анастомоза (ПЖА) на шее. Он считает, что операция при раке пищевода должна отвечать следующим требованиям: быть одномоментной; принимая во внимание анатомические особенности пищевода, следует выполнять суб- или то-

тальную резекцию пищевода с пересечением его на шее. Лимфоузлы следует удалять в средостении, в животе и на шее. Наиболее подходящим органом для пластики является желудок. Для повышения радикальности следует удалять кардию и малую кривизну [16, 35, 39], поэтому оптимальным трансплантатом считают изоперистальтический стебель из большой кривизны желудка. Путь проведения трансплантата на шею может быть загрудинным и заднемедиастинальным, второй — короче [39]. Большинство современных хирургов в нашей стране используют именно этот способ пластики пищевода, в Германии пластику у 85,5% предпочитают выполнять изоперистальтической трубкой из большой кривизны [10].

Анастомоз приходится накладывать высоко в груди — у 93,3%, или на шее (у 6,7%) для обеспечения безопасности и уменьшения риска несостоятельности используются двухрядным ручным швом [1,10,43,44].

Отмечают, что питание проксимального конца трансплантата нередко оказывается недостаточным, и «из-за этого хирурги стремятся свести к минимуму, или как можно больше уменьшить ширину трансплантата, добиваясь максимальной его длины в зоне дефестива правой желудочно-сальниковой артерии» [14]. Ряд авторов отмечают недостатки узкой желудочной трубки из большой кривизны, поскольку пациенты в течение длительного времени нуждаются в более тщательной механической обработке пищи, принимают ее дробно — небольшими порциями 5-6 раз в день. Они отмечают боли в груди, которые носят распирающий характер, что объясняется перерастяжением желудочной трубки. Боли возникают при погрешностях в диете или превышении объема съеданной за один раз пищи. Дисфагия в отдаленном периоде была у 48,3%, у них рентгенологически сужение не находили [40].

Искусственный пищевод из желудочной трубки не вечен. Описано образование трахеально-респираторного свища между желудочной трубкой из большой кривизны и задней стенкой трахеи вследствие некроза трансплантата из узкой желудочной трубки, повлекшего образование трахеопищеводного свища [17]. В. Сагасси и соавт. (1983) отмечают образование фистул на трансплантате из-за несостоятельности скобочных швов [43].

К недостаткам узкой желудочной трубки из большой кривизны относят необоснованное с онкологической позиции удаление большей части не вовлеченного в опухолевый процесс желудка, что неоправданно с функциональной точки зрения, т.к. остающаяся узкая желудочная трубка, полностью лишенная всякой иннервации, теряет функцию пищеварения и имеет лишь пищепроводное значение [14], для улучшения ее функции выполняют вагостороннюю диафрагмокруротомию, пилоромиотомию по J. W. Weber или иным способом, пальцевую пилородилатацию [14,16,35]. Функциональные нарушения узкой желудочной трубки и ее нефизиологичность отмечают И.С. Стилиди и соавт. (2003, 2007), от этой методики они отказались и стали применять пластику широким желудочным стеблем [29, 30], т.к. при этом типе пластики возможность восстановления моторной активности трансплантата более выражена и достигаются лучшие функциональные результаты, чем при пластике узким желудочным стеблем. Позже эти авторы отметили, что больные после пластики широким желудочным стеблем также «не имели хорошего и удовлетворительного качества жизни во все сроки наблюдения» [29,30]. С целью повышения качества жизни больных они стали выполнять операции (у 7 больных) с сохранением вагусов и получили обнадеживающие результаты [30].

В.И. Чиссов и С.Л. Дарьялова (2007) при локализации опухоли в нижней и средней трети органа производят субтотальную резекцию пищевода с внутриплевральным анастомозом (типа Льюиса) или экстирпацию грудного отдела пищевода с формированием анастомо-

за на шее. Резецируют и верхнюю треть желудка — через абдоминальный доступ. Вторым этапом внутриплеврально мобилизуют пищевод, проводят лимфодиссекцию двух зон и анастомоз накладывают на уровне дуги аорты или верхней апертуры. Они считают, что после операции Добромыслова-Торека наиболее безопасна эзофагопластика антиперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка с использованием сшивающих аппаратов. Трубка из стенок желудка проводят под кожей передней грудной стенки, реже в средостении [41].

Поскольку вышеописанная тактика в современном варианте критикуется по ряду позиций, ряд авторов обращаются к резекции пищевода абдоминоцервикальным доступом (АЦД), или трансхиатальной эзофагэктомии (ТХЭ). Эта операция является операцией выбора при раке грудного отдела пищевода [36,37,39,46], после чего возможна пластика пищевода изоперистальтической трубкой из большой кривизны желудка [36,37,39] или целым желудком [43,44] с одномоментным анастомозом на шее [12, 35, 43,44]. Ее применение считают обоснованным при локальном поражении нижней трети пищевода без метастазов и выхода опухоли за пределы стенки органа [12]. А.Ф.Черноусов экстирпацию пищевода выполняет из абдоминального доступа (без торакотомии), делая разрезы на животе и на шее. Пищевод замещает трубкой из большой кривизны желудка, а в случае её невозможности производит пластику толстой кишкой. Широкая диафрагмомия по А.Г. Савиных с применением медиастинальных крючков обеспечивает хороший доступ к пищеводу и позволяет на глаз мобилизовать практически весь его грудной отдел с удалением лимфоузлов средостения. Прорастание опухоли медиастинальных плевр, перикарда, периферических сегментов легких, а также наличие метастазов в малом сальнике А.Ф.Черноусов не считает противопоказанием к операции, т.к. при мобилизации пищевода в препарат отходят перечисленные анатомические образования. В послеоперационном периоде из 163 онкологических больных умерли 6 (3,7%). Применение этой операции по сравнению с внутриплевральной пластикой позволило снизить послеоперационную летальность в 3,7 раза, в 2 раза уменьшить общее количество осложнений, а смертность от несостоятельности анастомоза снизить в 8 (!) раз [36, 37, 39]. Радикальное вмешательство удаления пищевода абдомино-цервикальным доступом сравнительно легко переносится больными, после него отмечается небольшое число послеоперационных осложнений и низкая смертность (ок. 4%). При этом 5-летняя выживаемость достигает 26-28%, что считают очень хорошим показателем. А.Ф.Черноусов считает, что вынесение ПЖА на шею делает операцию пластики пищевода гораздо безопасней [36, 37, 39, 46]. Допускают возможность ТХЭ при раке средне- и нижнегрудного отделов пищевода — при этих локализациях АЦД обеспечивает радикальность и одномоментную пластику желудочной трубкой из большой кривизны желудка [5, 18, 20, 23, 34, 35, 37, 39, 44].

Концепцию резекции пищевода без торакотомии предложил в 1913 г. германский анатом Denk. В 1933 г британский хирург G. Turner выполнил первую успешную ТХЭ при раке и восстановил проходимость желудочно-кишечного тракта антеторакальной кожной пластикой на второй операции. R.M. Kirk (1974) использовал этот доступ с паллиативной целью при эзофагокарциноме у 5 пациентов с пластикой целым желудком. Критиковали операцию за нарушение основных хирургических принципов — неадекватный гемостаз и неадекватную «раковую операцию», исключавшую адекватную лимфодиссекцию [14, 44].

Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой его желудком, выполняемая из АЦД (без торакотомии), в настоящее время получает распространение как в нашей стране, так и за рубежом [35, 44].

Б.И. Мирошников и К.М. Лебединский, подвергая сомнению целесообразность выполнения операции из шейно-абдоминального доступа, считают наиболее приемлемой резекцию пищевода из абдоминального в сочетании с правым трансплевральным доступом. Тем не менее, они же указывают, что убедительных данных в пользу этого доступа или абдоминоцервикального в настоящее время в литературе нет [14]. Наибольшим опытом выполнения ТХЭ (2007 пациентов, из них 76% при раке) обладает, по-видимому, М.В. Orringer (2007 г.). Он, будучи её горячим сторонником, считает, что основными недостатками ТХЭ являются нарушение основных хирургических принципов — неубедительное выполнение адекватного гемостаза и недостаточная онкологическая составная, исключающая адекватную лимфодиссекцию [44]. Автор отметил внутригрудное интраоперационное кровотечение, потребовавшее торакотомии, всего у 9 (0,4%) больных с 4 (0,2%) летальными исходами. Общая госпитальная смертность составила 3%, в т.ч. из 1525 пациентов с карциномой умерли 42 (2,75%). Средняя выживаемость 60 месяцев составила 29%. По его данным конверсия в торакотомию была у 22 из 2009 операций (менее 2%) из-за фиксации пищевода к тканям средостения (13), для контроля медиастинального кровотечения (9), у 4 — для зашивания трахеобронхиального разрыва. Операция была возможна вопреки периэзофагиту, медиастититу от предшествовавших операций, перфораций, лучевой терапии. Из 1525 больных раком 627 (41%) имели лучевые эксцессы от недели до 23 месяцев до операции. ТХЭ с одномоментным наложением ПЖА выполнена у 1942 (96,8%), из них через заднее средостение у 1930, ретростернально у 12. Он указывает, что трансхиатальная эзофагэктомия возможна у 98%, целый желудок использовали для замещения пищевода у 97% больных [44]. Изложенное не оттягивает ТХЭ в худшую сторону по сравнению с другими видами оперативного лечения РП, но даже показывает ее с лучшей стороны.

**Послеоперационные осложнения** наиболее частые — пневмонии — 40%, медиастит, плеврит, абсцессы брюшной полости, панкреонекроз — 15%, сепсис — 10-15%. Гнойно-септические осложнения — основная причина летальности после операций при РП. Сердечные осложнения — 5%, Тромбоземболические осложнения — 2% (21). М. В. Orringer и соавт. после 2007 операций отмечают также кровотечения (0,3%), кратковременную осиплость голоса (7%), хилоторакс (1%), несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза — у 232 (12%), причём из них у 81 (44%) — после неоадьювантной химиорадиотерапии при РП [44]. Послеоперационная летальность при хирургическом лечении РП в последние годы составляет 10-15% [15, 29]. В РОНЦ послеоперационная летальность удерживается на значениях 4-6% [21, 22].

**Структура послеоперационных осложнений.** По данным Р. Кубе и соавт., на 117 оперированных хирургические осложнения составили 6,7%, специфические — несостоятельность анастомоза — у 7,9%, легочные — у 11,1% (пневмоторакс, эмпиема плевры). Анастомоз у 93,3% — высоко в груди накладывают двухрядным ручным швом конец в бок, шейный анастомоз — у 6% больных, подглоточный — у 1% [10]. Общие осложнения были у 50,4%: пневмония, экссудативный плеврит, респираторная недостаточность (n=39), из них у 15 была пролонгированная ИВЛ. Умерли 6 (5,1%) больных [10]. Отмечают, что летальность после радикальных и паллиативных резекций пищевода за последнее десятилетие снизилась до 2-3% [6, 41]. По материалам М.В. Orringer и соавт., из 2007 оперированных умерли 51 (2,5%) человека [44].

По Р.В.Хайрудинову, после операций у 286 человек отмечены осложнения — некроз трансплантата (2), пневмония (20), частичная недостаточность ЭТА (25), нагноение раны (27), экссудативный плеврит (16), инфаркт миокарда (2), аррозивное кровотечение (2),

гнонный медиастинит (10), недостаточность эзофаго-энтероанастомоза (2), сердечно-сосудистая недостаточность (8), острая дыхательная недостаточность (5), отек легкого (2), эмпиема плевры (3). Всего осложненных 124 (43,4%), на эти 286 операций умерли 31 (11%) больной [34]. Наиболее тяжелые — ишемические нарушения в проксимальных отделах желудочных трансплантатов, приводящие к развитию острых язв желудочной трубки (2%), частичным некрозам трансплантатов (5%), ранней несостоятельности швов анастомозов (4%). В генезе этих ранних осложнений основную роль играют ишемические нарушения [35].

**Выживаемость после хирургического лечения РП** изучается многими авторами. Теперь, когда ранняя послеоперационная смертность стала отчетливо снижаться, начинает обсуждаться проблема отдаленных результатов. Сегодня отдаленные результаты хирургического лечения РП не удовлетворяют клиницистов, т.к. 5-летняя выживаемость по данным многих авторов не превышает 4-25%, что связывают с поздней диагностикой РП [6, 11, 15, 29].

Высокую частоту ранних рецидивов, возникающих уже в течение 6-10 месяцев после операции, отмечают А.М. Щербак и соавт. (2003) — у 70-90%.

Приводимые авторами данные неоднородны, неоднозначны и разноречивы. По данным С.Д. Фокеева и соавт. (2006), один год пережили 58%, 2 г. — 44%, 3 г. — 32%, 5 л. — 24% [33]. По А.Ф.Лазареву и С.Д. Фокееву (2006), при II-IV ст. после только оперативного лечения никто не пережил 24 мес. О 5-летней выживаемости у собственных больных они не сообщают [11]. Трехлетний период без рецидива и метастазов описывают у 35,5% [16]. Р.В. Хайруллин и соавт. (2006) до 3 лет результаты прослежены у 134 оперированных 3-летняя выживаемость составила 34%, рецидив опухоли был у 4% [34].

При лучевой терапии РП трехлетняя выживаемость составляет 6-27% в зависимости от формы роста [12].

На повышение выживаемости влияют многие факторы. Так, тщательное соблюдение абластики при операции приводит к увеличению продолжительности жизни на 7 мес. [32, 33]. М.И. Давыдов и соавт. (2005), сопоставляя разные группы «своих» больных, указывают, что общая однолетняя выживаемость после оперативного лечения составляет 68,1% — 58,9%, двухлетняя — 62,2% и 37,3%, трехлетняя — 49,7% и 31,4%. (6). Он же (2006), ссылаясь на Т. Nishimaki и соавт. (1995), пишет о 5-летней выживаемости после операции у 71,8% больных без метастазов в лимфоузлы [7]. По данным И.С. Стилиди (2002, 2003), пятилетняя выживаемость при N0 составила 54,8% а при N1 ст. — 12,9% [7].

М.И. Давыдов указывает, что после радикального хирургического вмешательства общая 5-летняя выживаемость остается низкой и составляет в среднем 20-27% вне зависимости от локализации пораженных лимфоузлов [6,7]. По данным разных авторов, после расширенной операции Льюиса 5-летняя выживаемость при III ст. составляет 26,7%, а при IV ст. — 0% [7].

По В.И. Чиссову и С.Л. Дарьяловой (2007), 5-летняя выживаемость после радикальной операции составляет 35-40% [41]. При хирургическом лечении РП 5-летний срок переживают 25-35% оперированных, в т.ч. после радикальной операции — 48,8%, а после паллиативных — 4,9% [12]. При комбинированном лечении 5 лет переживают 13,9-40% больных [12,44]. При комплексном лечении после радикальных операций более 5 лет живут 57,1% [12]. Р. Кубе и соавт. (2009) считают, что полученный ими результат — 5 — летнюю выживаемость 21-25% нельзя признать удовлетворительным. Расчетная вероятность 5-летней выживаемости всех пациентов по их данным равна 21,4% [10].

Все описывают 5-летнюю выживаемость, а на выживаемость 10 лет и более имеются указания в 2 работах: Н.Ж. Stein, J.R. Sievert (1998) [цит. по 29] — у 19,3%. В.С. Сильвестров с соавт. (1983), изучив отдаленные резуль-

таты после своих операций при раке пищевода II-III ст. у 291 выписанных, сообщают, что в течение 1-го года умерли 106 (37,1%), свыше 5 лет жили 38 (13,3%), из них 14 (4,8%) больных жили свыше 10 лет. Они также отмечают, что при раке нижней трети пищевода 5-летняя выживаемость составила 18,3%, при раке средней трети пищевода — 12,55% [23].

**Прогностические факторы.** Наличие регионарных метастазов снижает 5-летнюю выживаемость с 40-45% до 20-25%. При выходе опухоли за пределы стенки органа после хирургического лечения до 5 лет не доживает ни один больной [12].

**Радикальность операции и ее критерии.** Радикальной операцией считают экстирпацию пищевода с анастомозом на шее, используя для этого торакоабдоминоцервикальный доступ — он позволяет выполнить трехзональную адекватную лимфодиссекцию [34,40,44]. Для повышения радикальности удаляют все лимфоузлы, малую кривизну желудка и малый сальник [34]. Радикальные операции возможны у 41,4% больных [42]. Оценка степени онкологической радикальности операции проводится на основании заключения хирурга и подтверждения патологоанатома об отсутствии опухолевых клеток по краю резекции [20]. В.И. Чиссов и С.Л. Дарьялова (2007) радикальной считают резекцию, проводимую с удалением не менее 8 см непораженного пищевода кверху и 5 см ниже видимой границы опухоли [41]. Основными компонентами адекватного хирургического лечения РП является широкое удаление пораженного органа с зонами регионарного метастазирования en bloc и формированием надежного, функционального анастомоза. До сих пор нет единого мнения о стандартном объеме лимфодиссекции и целесообразности ее выполнения в целом [7, 8].

**Паллиативные операции.** Трактовка операции как паллиативной, осуществляется ретроспективно по итогам гистологического исследования препаратов. Частота выявления опухолевых клеток по линии резекции пищевода отмечена у 17-28%, а необходимый радикализм операции может быть обеспечен при границе резекции от края опухоли не менее 10 см [42]. А.С. Мамонтов (2003) при III ст. РП, если позволяет общее состояние, — допускает возможность выполнения резекции пищевода с одноmomentной пластикой его изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка с вне- или внутриволокнистым анастомозом и не исключает операцию Добромислова-Торрека. К паллиативным вмешательствам он относит гастростомию, обходные анастомозы, критикует их. Считает планирование такого анастомоза нецелесообразным, его наложение возможно лишь в качестве вынужденной альтернативы при пробной торакотомии [12].

Не снят вопрос о применении гастростомии. При III ст. РП до настоящего времени на I этапе допускают выполнение гастростомии, чтобы после курса энтерального питания и улучшения состояния больного решить вопрос о радикальном лечении [12], хотя к настоящему времени таких рекомендаций становится все меньше. Гастростомию для питания приемлема и как паллиативное мероприятие. Рекомендуют преимущественно лоскутно-трубчатый способ [29, 33, 41]. П.Н. Зубарев и В.М. Трофимов (2005) считают, что при условно радикальных вмешательствах больные имеют возможность временной социальной реабилитации, которая психологически для них более выгодна, чем различные варианты протестестественного кормления. Поэтому при раке кардии и пищевода любой локализации с наличием метастазов в средостении — в качестве паллиативной операции считают возможной ТХЭ, при этом для пластики пищевода используют трубчатый трансплантат из большой кривизны желудка в изоперистальтической позиции с шириной трубки 2-2,5 см, обязательной должна быть пилоромиотомия по J.W. Weber [35].

После паллиативных резекций пищевода больные отмечают улучшение качества жизни, т.к. облегчается

прием пищи, боли возникают позже и лучше поддаются симптоматическому лечению [10]. Правда, продолжительность жизни при этом невелика и не превышает 1 года [10, 23]. Хайруллин Р.В. паллиативные операции применил у 108 (25,1%) больных; летальность после операции превышает 11%. В послеоперационном периоде у 15% отмечают рубцовые сужения анастомоза, требующие лечения бужированием или диатермокоагуляцией. Трехлетняя выживаемость составила 34%. Рецидив опухоли был у 4% больных [34]. А.М.Щербаков и соавт. (2003) считают, что результаты паллиативной хирургии плохие — средняя выживаемость — не более 12,2 мес. [42].

**Качество жизни и функциональные результаты,** длительность безрецидивного периода, 3- и 5-летняя выживаемость являются главными критериями эффективности помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. Термин «качество жизни» как самостоятельное понятие появился в 1977 г. В европейских странах и в США под качеством жизни понимают интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, а также его финансовое и духовное благополучие [30].

Отмечают разные данные и трактовку результатов.

При изучении отдаленных результатов у 26 больных в сроки 1-18 мес. Д.Г. Мустафин и соавт. (2005) отмечают нарушения эвакуации из желудка — замедление (11,5%) и ускорение (26,9%), дисфагию (23,1%), потерю массы тела (15,4%), рефлюкс-эзофагит (11,5%), стеноз анастомоза (11,5%), периодическую диарею (26,9%). Качество жизни к 2 годам у 88,5% хорошее, у 11,5% — удовлетворительное [16].

Похожие результаты приводят А.А. Чернявский и С.А. Домрачев (1993). Они обследовали 60 больных в сроки 1-6 лет и отмечают, что «не наблюдали больных, которые бы не предъявляли после операции абсолютно никаких жалоб». У большинства отмечена совокупность функциональных расстройств. Это боли в животе, за грудиной, дисфагия, синдром регургитации, потеря массы тела. 58,3% из них полностью восстановили объем однократно съедаемой пищи, питаются вместе с остальными членами семьи, не соблюдая диеты. Однако многие пациенты в течение длительного времени нуждаются в более тщательной механической обработке пищи и принимают ее дробно — наибольшими порциями 5-6 раз в день. Боли в груди носят распирающий характер, что объясняют перерастяжением «грудного желудка» — желудочной трубки. Чаще боли возникают при погрешностях в диете или превышении объема съедаемой за один раз пищи. Дисфагия в отдаленном периоде была у 48,3%. Синдром регургитации был у 25% больных, он выражен нерезко. Расстройство стула — у 46,75 6-ых, что объясняют ваготомией. В отдаленные сроки потерю массы тела отметили 33,8% 6-ых, у 40% была прибавка массы, и 26,7% сохранили прежний вес. Гематологических расстройств не было. На вопрос «как Вы себя чувствуете?» 28,3% ответили: «хорошо», 68,3% — «удовлетворительно», 3,4% — «плохо» [40].

Рубцовое сужение пищеводно-желудочного анастомоза — у 15% — им проведено бужирование, диатермо-реканализация (34). Поздние функциональные результаты были хорошим или отличными у 73% [44].

**Диспансерное наблюдение.** В.И. Чиссов и С.Л. Дарьялова (2007) утверждают, что регулярные осмотры после радикального лечения существенно не влияют на выживаемость [41].

Таким образом, к настоящему времени сформированы принципы диагностики рака пищевода у активно

обратившихся к врачу больных, выявлены критерии и показания к тому или иному виду операции, разработаны до мельчайших подробностей детали хирургической техники и анестезиолого-реанимационного обеспечения, в результате чего существенно снижена смертность в раннем послеоперационном периоде.

В существующем разнообразии подходов к хирургическому лечению РП можно отметить разную оценку доступов и рекомендаций к выполнению резекции пищевода — это резекция и экстирпация пищевода из трех доступов (абдоминальный, правый трансплевральный и шейный), правосторонняя трансплевральная резекция пищевода с одноментной пластикой желудка по Льюису или по типу Льюиса, резекция дистального отдела пищевода левосторонним торакоабдоминальным доступом по Гэрлоку, абдоиноцервикальная, или трансхиатальная резекция, причем последнюю в отечественной литературе в основном критикуют за ее «недостатки» — неубедительную онкологическую радикальность и проблемы с остановкой внутримедиастинального кровотечения. Не потеряла своего клинического значения и трансплевральная резекция пищевода с одноментным наложением шейной эзофагостомы и гастростомы — операция Добромыслова-Торекса. Неоднозначен рекомендуемый объем резекции пищевода — от резекции органа в разных уровнях до полной экстирпации, при этом к субтотальной резекции относят и внутригрудную резекцию с наложением ПЖА под куполом плевры. Для воссоздания пищевода используют разные материалы. Это преимущественно желудок или его фрагменты. При этом применяют и критикуют все варианты пластики — и трубки из большой кривизны в изо — и антипериастальной позиции, «обычные» и широкие и целый желудок.

Для повышения онкологической радикальности предлагают убирать малую кривизну желудка и кардию, и создавать желудочную трубку из большой кривизны, в то же время критикуют узкие трубки, предлагая «широкую» из большой кривизны, и эти виды небезупречны, поэтому пытаются сохранить вагусы при удалении пищевода и др.

Используют разные пути для проведения трансплантата на шею: пред- и загрудинно, через заднее средостение. Обсуждается и уровень наложения пищеводного анастомоза — на шее или в правой плевральной полости. Обсуждаются степень и критерии радикальности операции, при этом отмечается, что при выходе опухоли за пределы органа до 5 лет не доживает ни один больной. Обсуждаются вопросы целесообразности и вида паллиативных вмешательств, но до настоящего времени нет единой точки зрения ни по одному из этих вопросов.

При сложившемся разнообразии мнений и подходов к хирургическому лечению РП в настоящее время очевидным фактом является существенно невысокая летальность — она стабильно ниже 6-10%. Большую проблему представляет получение хороших отдаленных результатов и зависимость их от того или иного способа операции. Хирурги не удовлетворены отдаленными результатами — 5-летняя выживаемость колеблется около 20%, что не устраивает большинство авторов. Операция должна также обеспечить больному высокое качество жизни и хороший функциональный результат. При этом практически не обсуждаются схемы и принципы послеоперационного ведения больных. Следовательно, на современном этапе проблема получения благоприятных отдаленных результатов и поиск оптимальных методик для их получения становятся очень актуальными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьев В.И., Пирожков В.Ф., Скворцов М.Б. Принципы формирования пищеводно-кишечных анастомозов. //

Реконструктивная хирургия: Сб. научн. Трудов АМН СССР. — М., 1981. — С. 75-77.

2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Иркутской области в 2008 году. — Иркутск, 2009. — 178 с.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. №2. — С.109-119.
4. Давыдов М.И. Эволюция онкохирургии и ее перспективы. Рак пищевода. — Проблемы клинической медицины. — 2005. — №1. — С.10-11.
5. Давыдов М.И., Кухаренко В.М., Неред С.Н. и др. Современные подходы к лечению больных раком грудного отдела пищевода. // Торакальная хирургия: Тез. научн. Конференции. — М., 1993. — С. 136-139.
6. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохян В.Ю. и др. — Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке // Анналы хирургии. — 2005. — №3. — С. 27-32.
7. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению. // Русский медицинский журнал. — 2006. — №14. — С.1006-1015.
8. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Полоцкий Б.Е., Герасимов С.С. Хирургическое лечение больных с синхронным раком пищевода и легкого // Анналы хирургии. — 2008. — №6. — С.23-28.
9. Дронова О.Б., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы в диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — №1. — С. 68-74.
10. Кубе Р., Реймер А., Клюзе Е. и др. Хирургическое лечение злокачественных новообразований пищевода. // Хирургия. — 2009. — №9. — С. 50-54.
11. Лазарев А.Ф., Фокеев С.Д. Сравнительный анализ радикального лечения рака пищевода // Российский онкологический журнал. — 2006. — № 2. — С. 35-37.
12. Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. № 2. — С.76-82.
13. Мельников О.Р. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. № 2. — С.66-69.
14. Мирошников Б.И., Лебединский К.М. Хирургия рака пищевода. — СПб.: Фолиант, 2002. — 303 с.
15. Моисеенко В.М. Возможности современного лекарственного лечения больных раком пищевода. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. №2. — С. 83-90.
16. Мустафин Д.Г., Малиновский Е.Г., Воробьев А.И. и др. Операция Льюиса при раке пищевода: ближайшие и отдаленные результаты // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2005. — №4. — С.47-51.
17. Паршин В.Д., Ручкин Д.В., Базаров Д.В. и др. Разобщение трахеального свища искусственного пищевода у больного после экстирпации пищевода по поводу плоскоклеточного рака // Хирургия. — 2008. — №10. — С.68-69.
18. Рогачева В.С., Фомин П.Д. Хирургическое лечение рака пищевода // Хирургия пищевода (ошибки и опасности): Тезисы Всесоюзной конференции по хирургии пищевода. — М., 1983. — С. 29-31.
19. Роман Л.Д., Карачун А.М., Шостка К.Г., Костюк И.П. Методы реконструкции пищевода. — Практическая онкология. — 2003. — Т.4. №2. — С.99-108.
20. Саенко В.Ф., Пугачев А.Д. Современный подход к хирургическому лечению рака пищевода различных локализаций. // Хирургия пищевода (ошибки и опасности): Тезисы Всесоюзной конференции по хирургии пищевода. — М., 1983. — С. 31-33.
21. Свиридова С.П., Мазурина О.Г., Нехаев И.В. и др. Основные принципы предоперационной подготовки и интенсивной терапии послеоперационного периода у больных раком пищевода. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. №2. — С. 120-126.
22. Свиридова С.П., Кадагидзе З.Г., Короткова О.В. и др. Периоперационная иммунокоррекция галавитом у больных раком желудка и пищевода. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — №1. — С. 55-61.
23. Сильвестров В.С., Макеева Р.П., Сильвестров Ю.В. Результаты одномоментных операций при раке пищевода. // Хирургия пищевода (ошибки и опасности). — М., 1983. — С. 36-38.
24. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Диссинергия сфинктерно-го аппарата желудка. // Юбилейная конференция Иркутского медицинститута: Тез. докл. научн. конф., посв. 50-летию Иркутского госуд. мед. ин-та. — Иркутск, 1980. — С.87-89.
25. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудка в условиях массового осмотра на промышленных предприятиях. // Диспансеризация населения и автоматизированные информационные системы, медицинская техника для диспансеризации всего населения. Тез. докл. Всесоюзн. Совещ. — М., 1984. — С. 60-61.
26. Скворцов М.Б., Красникова Н.О., Каня О.В. и др. О радикальности хирургического лечения рака пищевода. // Актуальные вопросы онкологии: Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы морфологической диагностики опухолей». — Иркутск, 2003. — С.105-108.
27. Скворцов М.Б., Кожевников М.А., Ипполитова Н.С. и др. Пластика пищевода при рубцовых сужениях. Анатомо-хирургическое и функциональное обоснование. // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2009. — №8. — С. 55-65.
28. Социально значимые заболевания населения РФ в 2008г. (Статистические материалы). — М.: Минздравсоцразвития России, 2009. — 66 с.
29. Стилиди И.С., Бохян В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. № 2. — С.70-75.
30. Стилиди И.С., Кононец П.В., Ширяев С.В. и др. Возможности улучшения качества жизни больных после одномоментной субтотальной резекции пластики пищевода по поводу рака // Российский онкологический журнал — 2007. — №5. — С.21-28.
31. Фокеев С.Д., Лазарев А.Ф., Максименко А.А. и др. Трудные ситуации в хирургии пищевода // Проблемы клинической медицины. — 2005. — №3. — С.122-127.
32. Фокеев С.Д., Лазарев А.Ф., Березовский И.В. Абластика при хирургическом лечении рака пищевода. // Проблемы клинической медицины. — 2008. — №1. — С.49-51.
33. Фокеев С.Д., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. и др. Зависимость продолжительности жизни больных при раке пищевода от выбора лечения. // Проблемы клинической медицины. — 2006. — №3. — С.50-53.
34. Хайрулдинов Р.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения рака пищевода. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2006. — №3. — С.48-51.
35. Хирургические болезни пищевода и кардии. / Под ред. П.Н. Зубарева, В.М. Трофимова. — СПб.: Фолиант, 2005. — 203 с.
36. Черноусов А.Ф., Чернявский А.А., Курбанов Ф.С. Экстирпация пищевода с одномоментной гастропластикой. // Хирургия. — 1987. — №12. — С. 87-93.
37. Черноусов А.Ф., Домрачев С.А., Киладзе М.А. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой. // Торакальная хирургия: Тез. научн. конф. — М., 1993. — С.159-162.
38. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Г.С. Рефлюкс-эзофагит. — М., 1998. — 178 с.
39. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.
40. Чернявский А.А., Домрачев С.А. Отдаленные функциональные результаты экстирпации пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой при раке. // Торакальная хирургия: Тез. научн. конференции. — М., 1993. — С. 162-167.
41. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 560 с.
42. Щербаков А.М., Симонов Н.Н., Канаев С.В. и др. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода. // Практическая онкология. — 2003. — Т.4. № 2. — С.91-98.
43. Caracci B., Garvin P., Kaminski D.L. Surgical therapy of advanced esophageal cancer (a critical appraisal). // Amer. Journal of Surgery. — 1983. — V. 146. — P. 704-707.
44. Orringer M.B., Marshal B., Chang A.C., et al. Two Thousand Transhiatal Esophagectomies. Changing Trends, Lessons Learned. // Annals of Surgery. — 2007. — Vol. 246, №3. — P. 363-374.
45. Lewis I. The Surgical Treatment of Carcinoma of the Oesophagus. // British Journal of Surgery. — 1946. — V. 34. №133-136. — P. 18-31.
46. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Вычужанин Д.В., Роголь М.М. Хирургическое лечение местно распространенного рака желудка. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2010. — №1. — С.4-10.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Ирина Юрьевна Лежнева, Наталья Михайловна Балабина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. — д.м.н. Н.М. Балабина)

**Резюме.** Хронический гастрит полифакторное, широко распространенное заболевание, в том числе и у населения Иркутской области. Имеются сведения о том, что геликобактерная инфекция при воздействии определенных факторов может привести к кишечной метаплазии. В то же время, сведения о факторах риска и прогноза хронического гастрита у различных категорий населения и, прежде всего, у медицинских работников до сих пор не изучены.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, геликобактерная инфекция, медицинские работники.

## RASPROSTRANENNOSTI AND FACTORS OF THE RISK OF THE CHRONIC GASTRITIS

I.U. Legneva, N.M. Balabina  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The Chronic gastritis broadly wide-spread disease, including beside populations of the Irkutsk area. There are information about that that *H. pylori* — infection at influence determined factor can bring about intestine realignment. In ditto time, information about factor of the risk and forecast of the chronic gastritis beside different category of the population, and, first of all beside medical workman hitherto not studied.

**Key words:** The chronic gastritis, *H. pylori*-infection, medical workmans.

Хронический гастрит является полиэтиологическим заболеванием, характеризуется воспалительным процессом в слизистой оболочке желудка, сопровождающимся морфологическими изменениями последней (атрофия, нарушение регенерации), нарушением моторной, секреторной и инкреторной функций желудка и определенной клинической картиной [26,38,37,34]. Одновременно с воспалением желудка при хроническом гастрите поражаются и другие внутренние органы, то есть заболевание носит не местный, а общий характер [15,17,49].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные хроническому гастриту, сведения о распространенности хронического гастрита в различных странах неоднозначны. Так, по данным Т. Haubrich и соавт. (1993), E.S. de Mello и соавт. (1992), T.R. Bancin и соавт. (1992) в Германии часто атрофического гастрита составляет в различных возрастных группах 2-11%, в Португалии — 20% , в Румынии — 24,7%. По мнению ряда авторов, им страдает каждый второй человек, проживающий в индустриально развитых странах [9,12]. О.Н. Минушкин (2005), И.В. Зверков (2005) утверждают, что в странах с развитой статистикой хронический гастрит фиксируется у 80-90% больных. При этом атрофический гастрит встречается в 5% случаев — у лиц моложе 30 лет, в 30% случаев у лиц в возрасте от 31 до 50 лет и в 50-70% случаев — у лиц старше 50 лет. По данным других авторов, наиболее распространенным вариантом гастрита является гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, а у пожилых — аутоиммунный гастрит [1, 3,42]. Структура хронических гастритов разнообразна: 70% хронических гастритов, ассоциированы с *Helicobacter pylori*, 15-18% — имеют аутоиммунный характер, около 10% гастритов, ассоциированы с нестероидными противовоспалительными средствами, менее 5% составляют рефлюкс-гастриты, 1% — это редкие формы хронического гастрита (лимфоцитарный, эозинофильный, Крона и др.) [4,50].

Во многих регионах Российской Федерации в течение последних 20 лет отмечается рост удельного веса заболеваний органов пищеварительной системы, среди которых доминирует хронический гастрит [18,2,20,39]. Обращает на себя внимание особенно высокий уровень первичной заболеваемости болезнями органов пищеварительной системы в Иркутской области. Так, в 2009 году первичная заболеваемость болезнями органов пищеварительной системы в Иркутской области превысила аналогичный показатель в России на 10% (первичная

заболеваемость болезнями органов пищеварительной системы в РФ составила 3454,1 на 100 000 всего населения; в Иркутской области — 3798,9 на 100000 всего населения). При этом первичная заболеваемость хроническими гастритами в Иркутской области превышала аналогичный показатель в России на 31,2% (в РФ — 485,9 на 100 000 всего населения; в Иркутской области — 637,7 на 100 000 всего населения). С чем связана такая высокая первичная заболеваемость хроническими гастритами в Иркутской области, пока неизвестно [11,21].

Неясно, разнятся ли показатели распространенности хронического гастрита среди различных групп населения. Так, по данным Т.В. Прудневой (2009), доля хронического гастрита в структуре общей заболеваемости работников железнодорожного транспорта г. Архангельска превышает 10%. Исследования Е.В. Белобородовой (2008) показали, что общая заболеваемость моряков г. Архангельска хроническими гастритами составляет более 20%.

Несмотря на наличие достаточного количества работ, посвященных исследованию факторов риска, способствующих развитию хронического гастрита, многие вопросы влияния отдельных факторов риска у различных категорий населения, и, прежде всего, у медицинских работников, остаются до сих пор открытыми [38]. Одни авторы [34,36] считают, что заражение *H. pylori* обязательно приводит к появлению воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка и всегда сопровождается морфологическими признаками гастрита [7,35]. Исследование Д.А. Екинеева (2001) напротив, показало, что геликобактерная инфекция может носить сапрофитный характер и активироваться, когда на человека воздействуют еще и другие факторы риска. Другие авторы С.Н. Базлов и соавт. (2000), В.М. Червинец (2000) утверждают, что ведущее значение в развитии хронического гастрита имеют такие агрессивные факторы, воздействующие на слизистую желудка как: жирная, острая или соленая пища [41]. Имеются сведения о роли в развитии хронических гастритов постоянных депрессий, ночных смен, тяжелого физического труда без полноценного отдыха; сухой, холодной или горячей пищи; злоупотребления спиртными напитками [51,40]. Некоторые авторы указывают и на большое значение в снижении защитных функций слизистой желудка при формировании хронического гастрита употребления в пищу генномодифицированных продуктов, курения, использования консервантов, усилителей вкуса, сахарозаменителей и эмульгаторов, наличия инфекционных

процессов в печени, поджелудочной железе и прочих органах [38, 40].

Таким образом, до сих пор не ясно, какие же факторы влияют на формирование хронического гастрита у населения, в том числе и у самой незащищенной от этого заболевания категории населения — медицинских работников. Для того, чтобы разобраться с чем связана такая высокая первичная заболеваемость гастритами населения Иркутской области, а также какова первичная заболеваемость хроническими гастритами медицинских работников, необходимо дальнейшее углубленное исследование факторов риска, способствующих развитию хронического гастрита у данной группы населения.

Неизвестна частота встречаемости геликобактерной инфекции у населения Иркутской области, в том числе и у медицинских работников, а, следовательно, остается открытым вопрос: насколько опасна геликобактерная инвазия для развития хронического гастрита и других *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у медицинских работников? В литературе имеются сведения о роли геликобактерной инфекции в развитии хронического гастрита в популяции общего населения [44,45,51,48]. По мнению N. Sakaki (2002), J. Guarner (2004), *H. pylori*-инфекция predisposes к хроническому воспалительному процессу преимущественно в антральном отделе желудка, который с возрастом приводит к возникновению мультифокального атрофического гастрита. Другие авторы [52,66] утверждают, что в развитии хронического гастрита помимо влияния *Helicobacter pylori* немаловажную роль играют такие факторы как: состояние местного и системного иммунитета, определяющие в значительной мере про-

тивомикробную резистентность организма и течение репаративных процессов [12,16]. При этом некоторые ученые считают, что геликобактерная инфекция может привести к кишечной метаплазии слизистой желудка [9,17]. Другие же авторы [7,8] не обнаружили признаков кишечной метаплазии слизистой желудка у пациентов с геликобактерной инфекцией. Поскольку кишечная метаплазия является предраковым заболеванием, очень важно ответить на вопрос: имеется ли при хроническом гастрите кишечная метаплазия, как часто она встречается, и какие факторы влияют на ее появление у медицинских работников. Ответы на эти вопросы помогут разработать профилактические мероприятия, направленные на предотвращение онкопатологии у медицинских работников с хроническим гастритом [36,28,32].

Таким образом, все вышесказанное, говорит о неоднозначности литературных данных по распространенности хронического гастрита, влияния уже изученных факторов риска на распространенность геликобактерной инфекции, а также значения геликобактерной инфекции для развития кишечной метаплазии желудка у лиц с хроническими гастритами. Не изучены до конца и факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на прогноз хронического гастрита. Отсутствуют какие-либо сведения о развитии и прогнозе хронического гастрита у медицинских работников, что не позволяет на сегодняшнем уровне знаний разработать эффективные мероприятия по профилактике и лечению хронического гастрита у населения в целом, в том числе и у медицинских работников, а также диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авота М.А., Эглите М.Э., Матисане Л.В. и др. Объективные и субъективные данные о профессиональных заболеваниях медицинских работников Латвии // Мед. труда и пром. Экология. — 2002. — №3. — С. 33-37.
2. Авхименко М.М. Некоторые факторы риска труда медиков // Медицинская помощь. — 2003. — №2. — С. 25-29.
3. Агаларова Л.С. Технология работы врачей общей практики и участковых терапевтов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — №6. — С. 29-32.
4. Агаларова Л.С. Объем и характер амбулаторно-поликлинической помощи, оказываемой врачами общей практики и участковыми терапевтами городскому населению // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2007. — №1. — С. 26-29.
5. Александровский Ю.А. Социальные факторы и пограничные психические расстройства // Социальный стресс и психическое здоровье / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, А.И. Волошина — М., 2001. — С. 206-212.
6. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья // Гигиена и санитария. — 2004. — № 2. — С. 55-58.
7. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 40-45.
8. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. — Амстердам, 1993. — С. 63-69.
9. Бакланова О.А. Новые подходы к оценке прогрессии хронического атрофического гастрита. — Ставрополь: Ставроп. гос. мед. акад., 2008. — 22 с.
10. Бектасова М.В., Шепарев А.А., Ластова Е.В., Потапенко А.А. Причины нарушения здоровья медицинских работников лечебно-профилактических учреждений г. Владивостока // Мед. труда и промышленная экология. — 2006. — №12. — С. 18-20.
11. Белов В.Б. Особенности формирования и укрепления здоровья населения в условиях социально-экономической дифференциации населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 23 с.
12. Беляева Е.Л. Некоторые гастроэнтерологические аспекты соединительнотканых дисплазий: Сборник научных статей. — СПб.: Изд-во СПб ГМА, 2001. — С. 188.
13. Бондарев Г.И., Виссарионова В.Я. Питание как фактор профилактики профессиональных за-
14. Быстрых В.В., Тиньков А.Н. Биоэлементы продуктов питания и оценка риска // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т.5, Вып. 4. — С. 23-24.
15. Василевская Л.С., Охнянская Л.Г. Физиологические основы проблемы питания // Вопросы питания. — 2002. — №2. — С. 42-45.
16. Васильев Ю.В. Антацидные препараты в современной терапии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Consilium medicum. — 2003. — №3 Прил. — С. 3-7.
17. Вахтангишвили Р.Ш. Гастроэнтерология: заболевания желудка. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. — 669 с.
18. Вегетативные расстройства. / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МИА, 1998. — С.56-63.
19. Веденькина Л.К. Микроэлементный статус взрослого населения Рязанской области // Микроэлементы в медицине. — 2004. — Т.5, Вып.4. — С. 26.
20. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Дис. ... д-ра мед. наук. — Омск, 2004. — С. 429.
21. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.В. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
22. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Диморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей // Consilium medicum. — 2000. — №1 (11). — С. 27-32.
23. Гантаров М.М. Проблема ликвидации дефицита микронутриентов у населения России // Вопросы питания. — 1999. — №2. — С. 3-4.
24. Горрис Л. Безопасность пищевых продуктов: примененные оценки риска. Итоговый доклад // Вопросы питания. — 2001. — №6. — С. 6-10.
25. Горрис Л. К вопросу о микробах // Вопросы питания. — 2002. — №1. — С. 15-21.
26. Доценко В.А. Лечебно-профилактическое питание // Вопросы питания. — 2001. — №1. — С. 21-24.
27. Драгомирецкая Н.В. Хронический атрофический гастрит — перспективы лечения в курортологии // Вопросы питания. — 2007. — №3. — С. 85-90.
28. Загимова Т.А., Акбашева О.Е., Ермаков С.Ю. Активность ингибиторов про-теиназ плазмы крови при язвенной болезни в зависимости от морфофенотипа конституции больных //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — №4. — С. 30-34.

29. *Ивашкин В.Т., Успенский В.М.* Некоторые функциональные и гистохимические изменения в двенадцатиперстной кишке при язвенной болезни (по данным телеметрии и дуоденобиопсии). // Советская медицина. — 1970. — №3. — С. 10-14.

30. *Ивашкин В.Т., Дорофеев Г.И.* Нарушения резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и язвенной болезни. // Советская медицина. — 1983. — №2. — С. 10-15.

31. *Ивашкин В.Т.* Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1999. — Т.8, №3. — С. 71-73.

32. *Иноземцев С.А., Голофеевский В.Ю.* Антисекреторная терапия кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: достижения, проблемы и перспективы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2007. — №1-2. — С. 2-8.

33. *Истомин А.В.* Научные и прикладные гигиенические аспекты рационализации питания населения отдельных регионов России: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 330 с.

34. *Кашин С.В., Надежин А.С., Иванников И.О.* Атрофия, метаплазия, дисплазия — факторы риска развития рака желудка: обратимы ли эти изменения слизистой оболочки? // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — N2. — С. 13-17.

35. *Коденцова В.М., Воржесинская О.А.* Обмен витаминов и обеспеченность ими больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Вопросы питания. — 2005. — Т. 74. N4. — С. 41-45.

36. *Лебеденко Т.Н.* Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1999. — 157 с.

37. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) // Consilium medicum. — 2006. — Т.8. №1 (Прил.) — С. 3-13.

38. *Макаренко Е.В.* Генетические факторы патогенности *Helicobacter pylori* // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — N3. — С. 78-83.

39. *Мажуга П.М.* Конституция человека комплексная медикобиологическая проблема // Проблемы биологии человека. — Киев: Наукова думка, 1980. — С. 186-209.

40. *Медведева В.Н.* Особенности клинических проявлений и течения эрозивного гастрита у работающих с соединениями фтора. // Врачебное дело. — 1983. — С. 116-118.

41. *Минушкин О.Н., Бурков С.Г., Бурдина Е.Г., Сербин А.М.* Некоторые аспекты взаимосвязи хеликобактерной инфекции, полипоза и рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2001. — Т.11. N3. — С. 7-11.

42. *Минушкин О.Н., Елизветина Г.А.* Антациды в современной терапии кислото-зависимых заболеваний // Consilium medicum. — 2003. — №3. (Прил.) — С. 8-10.

43. *Навакатилян А.О., Крыжановская А.О.* Возрастная работоспособность лиц умственного труда. — Киев: Здоровье, 1999. — 208с.

44. *Наумова Л.А., Пальцев А.И., Беляева Я.Ю.* Клинико-морфологические варианты атрофического поражения слизистой оболочки желудка // Тер. арх. — 2009. — Т.81. N2. — С. 17-23.

45. *Нейко Є.М.* Хронический гастрит // Архив клініч. медицини. — 2004. — №2. — С. 4-13.

46. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов — Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения. — М.: Мед. лит., 2003. — 560 с.

47. *Охлобыстин А.В.* Современные возможности применения антацидных препаратов // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т.4. №2. (Прил.) — С. 51-54.

48. *Павлович И.М., Голофеевский В.Ю., Калиновский В.П.*

Хронический атрофический гастрит: особенности морфологической структуры и пепсинообразующей функции // Вопросы онкологии. — 2006. — Т.52. N3. — С. 353-356.

49. *Передерий В.Г., Ткач С.М., Кузенко Ю.Г.* Хронический гастрит как предрак желудка: распространенность, возможности диагностики и лечения // Сучас. Гастроэнтерології. — 2005. — N2. — С. 11-15.

50. *Реут А.А., Лях Г.П., Неретина С.В. и др.* *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1998. — Т.15. №4. — С. 5-12.

51. *Рысс Е.С., Шулушко Б.И.* Болезни органов пищеварения. — СПб.: Ренкор, 1998. — 336 с.

52. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Я. Гребенева. — М.: Медицина, 1996. — С. 360-397, 464-474.

53. *Савельев В.С., Дельфанд Б.Р., Проценко Д.Н.* Хронический гастрит // Проблемы клинической медицины. — 2007. — №1 (9) — С. 10-14.

54. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.

55. *Триняк М.Г.* Спортивная медицина (лікарський контроль). — Чернівці: Рута, 2005. — 128 с

56. *Тутельян В.А.* О концепции оптимального питания // Методология разработки и реализации региональных программ «Здоровое питание»: материалы межрегионального семинара. — Тверь, 2001. — С. 19-22.

57. *Тутельян В.А.* Реализация концепции государственной политики здорового питания населения России: научное обеспечение // Вопросы питания. — 2000. — №3. — С. 4-7.

58. *Филиппов Ю.А.* Распространенность и структура заболеваний органов пищеварения в Украине // Другий Український тижень гастроентерологів: тез. доп. — Дніпропетровськ, 1997. — С. 4-8.

59. *Шкитин В.А., Штирна А.И., Старовойтов Г.Н.* Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2002. — Т.4. N2. — С. 128-145.

60. *Яковлев В.М., Нечаева Г.И.* Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. — Омск: ОГМА, 1994. — 217 с.

61. *Apply M., Trumbull R.* On the concept of psychological stress. // Psychological stress. — N.Y., 1967. — P. 1-13.

62. *Buie E.A.* Psychological type and job satisfaction in scientific computer professionals // Journ. of Psychol. Type. — 1988. — Vol. 18. — P. 50-53.

63. *Bartram D.A., Lindley P.A., Foster J., Marchall L.* Review of Psychometric Tests for Assessment in Vocational Training. — Leicester: BPS Books, 1990. — P. 45-49.

64. *Bartram D.A.* (ed.) The Review of Personality Assessment instruments (Level B) for Use in Occupational Testing. — Leicester: BPS Books, 1995. — P. 34-41.

65. *Berger S.M.* What you doctor didn't learn in medical school and what you can do about it. — New York, 1988. — 188 p.

66. *Brautigam W., Christian P., Rad M.F.* Психосоматическая медицина: Краткий учебник. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 376 с.

67. *Megraud F.* How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113(6 Suppl). — S. 93-98

68. Department of Health Dietary reference values for food and energy and nutrients for the United Kingdom: Report № 41. — Lond: HMSO, 1991. — P. 45-50.

69. *Dixon M., Genta R., Yardley J., et al.* Classification and grading of gastritis. // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — V.20. — P. 1161-1181.

70. *Dixon M., Genta R., Yardley J., et al.* Classification and grading of gastritis. // Am. J. Surg. Pathol. — 1996. — V.20. — P. 1161-1181.

71. *Dzierzanowska-Fangra K., Lehours P.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter* — 2003. — V.1. — P. 6-13.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: stone191183@mail.ru  
Лежнева Ирина Юрьевна — аспирант, Балабина Наталья Михайловна — заведующая кафедрой, д.м.н.

## АУТОАНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Юрий Фаатович Гатиятов, Намжил Нанзатович Цыбиков  
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,  
кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков)

**Резюме.** В данной статье обобщены современные знания об аутоантителах к факторам свёртывания крови. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лабораторной диагностики.

**Ключевые слова:** аутоантитела к факторам свёртывания крови, натуральные аутоантитела, абзимы.

## AUTOANTIBODIES TO COAGULATION FACTORS

Yu.F. Gatiyatov, N.N. Tsybikov  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** The paper summarizes modern knowledge of antibodies to the clotting factors. The problems of etiology, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory diagnostics have been considered in the paper.

**Key words:** autoantibodies to blood coagulation factors, natural autoantibodies, abzymes.

Общепризнано, что основная роль иммунной системы заключается в распознавании, деструкции и элиминации чужеродных антигенов независимо от их экзо- или эндогенного происхождения. В последние 40 лет накапливаются данные, свидетельствующие, о гораздо более обширной функции иммунной системы [3, 4]. В частности, установлено, что иммунная система способна продуцировать в относительно больших количествах иммуноглобулины, направленные против эволюционно высоко консервативных антигенов собственных тканей. Этим доказано потенциальное наличие аутоантител (ААт) к собственным неизменённым антигенам [52]. В исследованиях натуральных ААт (антител, реагирующих с собственными структурами организма и обнаруживаемых в сыворотке здоровых людей и животных вне антигенной и митогенной стимуляции) были получены данные, подтверждающие постоянную продукцию иммунной системой антител в норме, взаимодействующих с собственными структурами организма [28, 52]. Эти ААт относятся к классам IgM, IgG, IgA и по своей природе полиреактивны (то есть способны реагировать как с чужеродными, так и с собственными антигенами) [28, 52]. Исходя из этих данных, можно заключить, что В-клеточная часть иммунной системы в нормальных физиологических состояниях и/или при экспериментальной иммунизации синтезирует и секретирует полиреактивные ААт. Остается невыясненным вопрос о том, являются ли подобные ААт исключительно патологическими или им присущи регуляторные функции? На этот счёт имеются две позиции. Первая заключается в том, что иммунная система организована для высоко-специфичного распознавания чужеродных антигенов, а натуральные ААт представляют собой ненужный балласт, возникший и незлеменированный в процессе эволюции. Вследствие этого натуральные ААт не имеют ясной биологической роли и могут взаимодействовать неспецифически со многими антигенами. Вторая позиция опирается на принцип естественного отбора: если ААт сохранились в процессе филогенеза, то они отражают фундаментальные характеристики В-клеточного отдела иммунной системы, и их наличие необходимо для жизнедеятельности организма и в первую очередь для регуляции гемостаза [52].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие ААт практически ко всем факторам свёртывания крови как в норме, так и в патологии. Практическую и теоретическую значимость приобретает решение вопроса об их физиологической и патофизиологической роли. С одной стороны, ААт выявленные для многих факторов свертывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), появляясь в организме, определяют клиническое течение и исход основного заболевания. Имеются многочислен-

ные данные, подтверждающие наличие ААт к активированным факторам свёртывания в отсутствии патологии вообще и системы гемостаза в частности [1, 3, 4]. С открытием ААт с ферментативной активностью (абзимов) становится актуальным вопрос о роли иммунной системы [2] по отношению к организму, о её функции как регулятора гомеостаза [3, 4]. Лабораторное определение ААт к факторам свёртывания затруднено по многим причинам [52]:

— присутствие специфических монореактивных ААт может маскироваться относительным преобладанием полиреактивных иммуноглобулинов;

— наличие ААт к факторам свёртывания крови определяется преимущественно косвенно по изменению стандартных коагулологических показателей, тесту смешивания с нормальной плазмой, что не даёт представления о специфике распространения ААт в норме и патологии [47];

— в тестах выявления ААт к факторам свёртывания используется преимущественно сыворотка [27, 47, 52], тогда как ААт могут потребляться в процессе коагуляции активированными факторами свёртывания. Установлено, что в каскаде свёртывания крови и при фибринолизе изменяется концентрация и соотношение классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA [1, 3, 4];

— остаются нерешёнными методические и технические сложности в отношении лабораторной диагностики и количественной оценки распространённого класса ААт — абзимов [2].

Учитывая вышеперечисленные факты, проблема физиологической и патологической роли ААт к активированным факторам свертывания крови остается недостаточно изученной. В связи этим некоторые исследователи считают, что ААт, взаимодействующие с факторами свёртывания крови, встречаются очень редко [27]. Однако, присутствуя в кровотоке, они обычно изменяют процесс свёртывания крови. Последний представляет собой каскад ступенчатых протеолитических реакций, где неактивные циркулирующие проферменты, переходя в активное состояние, получают способность активировать другие факторы свёртывания крови, что приводит к образованию фибринового сгустка и остановке кровотечения. Общая схема организации коагуляционного гемостаза даёт возможность локализовать те этапы свёртывания крови, где специфические ААт, связываясь с факторами свёртывания крови и нейтрализуя их активность и/или ускоряя клиренс из кровотока, могут его нарушать [12, 17, 31]. Патологические ААт могут быть направлены как против отдельных факторов свёртывания, например, приобретённые к VIII и IX факторов при гемофилиях А и В, так и против множества — при антифосфолипидном синдроме [3, 4, 27].

Клинические проявления носят разнообразный и часто теоретически трудно предсказуемый характер: у больных с ААТ к отдельным факторам коагуляции имеет место появление спонтанных кровотечений, тогда как при наличии антифосфолипидных ААТ характерно или асимптоматическое течение, или развитие венозных и артериальных тромбозов [49]. Для антифосфолипидного синдрома характерна принадлежность большинства ААТ к классам IgG и IgM, в меньшей степени к IgA [3]. При патологии появление ААТ чаще всего имеет связь с первичными острыми геморрагическими расстройствами, системными аутоиммунными заболеваниями, приёмом некоторых лекарственных препаратов, перенесёнными хирургическими вмешательствами, попаданием в организм перекрестно реагирующих антигенов, а также в послеродовом периоде [27]. Антитела и ААТ при этом могут быть направлены практически против всех факторов свёртывания крови [39, 43].

Таким образом, выявление ААТ к определённым факторам свёртывания крови и выяснение их физиологической и патологической функции может оказать помощь в верификации диагноза, связав воедино патогенез с клиническими и лабораторными данными, и улучшить прогноз заболевания при назначении адекватной терапии.

**Антитела к VIII фактору.** Наиболее часто встречаются ААТ к VIII фактору свёртывания крови и к сопутствующей молекуле — фактору фон Виллебранда (vWF) [27]. В силу сложности молекулярной структуры VIII фактора, ААТ к нему характеризуются большим разнообразием. Молекула VIII фактора состоит из нескольких доменов, упорядоченных линейно: A1-A2-B-A3-C1-C2. Доменная структура VIII фактора должна учитываться при определении в реакциях антиген-антитело, так как некоторые ААТ могут взаимодействовать с двумя и более разными доменами, находящимися на его поверхности. Они могут участвовать в инактивации VIII фактора (VIIIa) напрямую [3, 4] или посредством фагоцитоза [52]. При интерпретации результатов иммунологических исследований необходимо помнить, что в зависимости от активации VIII фактора в кровотоке может сразу находиться несколько форм молекулы в разных соотношениях с различными антигенными свойствами, что влияет на связывание ААТ. Также имеются предпочтительные области VIII фактора, распознающиеся анти-фактор VIII антителами [38]. Существует две категории ААТ (анти-FVIII) против VIII фактора: ингибирующие и неингибирующие его функцию. Ингибирующие (функциональные) антитела подразделяются на две подкатегории, I тип и II тип, что определяется различной кинетикой подавления функции VIII фактора. I тип анти-FVIII полностью подавляет функцию VIII фактора дозозависимым образом. II тип анти-FVIII — не подавляет, даже при высоких концентрациях. Это функциональное различие определяется соответствующей афинностью: I тип ААТ высокоафинны в противоположность II типу. Вторая категория анти-FVIII составляют антитела, которые являются специфичными к данной молекуле, но не нейтрализуют функцию VIII фактора. ААТ к VIII фактору обычно имеют неклональную природу, реже продуцируются небольшим числом клонов плазмочитов. Определение изотипов методом иммуноблоттинга показывает преобладание подкласса IgG4 (часто в ассоциации с IgG1), редко выявляется наличие IgG2 и IgG3 подклассов. ААТ к VIII фактору ассоциированы с доброкачественными или злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, парапротеинемиями, миеломами IgA и IgM, макроглобулинемиями. В этих случаях ААТ обычно являются антителами II типа и имеют относительно низкую аффинность, которая не приводит к полной нейтрализации функции VIII фактора [27]. ААТ, наблюдаемые у больных с приобретённой гемофилией А, отличаются по многим аспектам от антител появляющихся у больных с врождённой гемофилией А после заме-

стительной терапии (аллоантитела). Как и в последнем случае, приобретённые ААТ VIII фактора характеризуются поликлональностью, принадлежностью к подклассу IgG4. В противоположность врождённой гемофилии А, у пациентов с приобретённой гемофилией А, связанной с опухолями кроветворной системы описаны моноклональные IgA и IgM. Несмотря на связывание с подобными эпитопами молекулы VIII фактора (A2, A3 и C2 домены), в обоих случаях итог инактивации VIII фактора при взаимодействиях различен. Аллоантитела обычно инактивируют VIII фактора полностью (I тип кинетики), а ААТ — неполностью (II тип кинетики). В том и другом случае в плазме больных могут быть обнаружены некоторые остаточные активные молекулы VIII фактора [15]. Используемый тест смешивания Bethesda, оценивающий титр ААТ к VIII фактору, может давать ложные результаты о содержании их *in vivo* из-за образования комплексов антиген-антитело и нелинейных кинетических реакций [19, 30].

ААТ к VIII фактору, обнаруживаемые при сепсисе, и при развитии синдрома системного воспалительного ответа, характеризуются абзимной активностью. Степень повышение абзимной активности при данных патологических процессах напрямую коррелирует с выживаемостью больных. На основании этих данных был сделан вывод о контролирующей функции иммунной системы по отношению к системе гемостаза [35]. Функциональные ААТ действуют на каскад коагуляции значительно медленнее, чем скорость, с которой X фактор способен превращается в свою активную Xa форму под действием VIIa фактора. Механизмы подавления активности VIII фактора ААТ различны [7]:

- маскировка сайтов VIII фактора, которые напрямую вовлечены в его протеолитическое расщепление, требуемое для полной активации VIII фактора. Из-за чего предотвращается энзиматическая активация;

- влияние на связывание VIII фактора с vWF и уменьшение периода полувыведения циркулирующего VIII фактора (VIII фактор в норме предохранен от расщепления vWF);

- модификация трёхмерной структуры VIII фактора и повышение её резистентной к энзиматической активации;

- ускорение клиренса не нейтрализующими функцию молекул Анти-FVIII ААТ и облегчение фагоцитоза комплекса VIII фактор — ААТ. Механизм теоретически обоснован, но лабораторно не подтверждён [7, 27];

- протеолиз VIII фактора (ААТ выступают в качестве протеаз — абзимов) [34, 35].

Распределение носителей ААТ по возрасту обычно двухфазное с малым пиком между 20 и 30 годами (послеродовые ингибиторы) и большим пиком у больных в возрасте 68-80 лет. ААТ VIII фактора встречаются одинаково часто у обоих полов: женщины преобладают в младшей возрастной группе (часто появление их связано с беременностью), а мужчины составляют большинство пациентов в возрасте старше 60 лет [12]. В половине случаев ААТ к VIII фактору наблюдается у больных без значимых сопутствующих заболеваний (спонтанные) [28]. Приблизительно у 10% пациентов ААТ к VIII фактору появляются в послеродовом периоде, обычно у первородящих женщин в течение 3 месяцев после родоразрешения [32, 55]. Однако, и другие состояния и болезни (например, аутоиммунные расстройства, злокачественные опухоли и приём лекарственных препаратов) могут быть ассоциированы с появлением ААТ к VIII фактору [22, 23, 44, 50, 51, 60]. Появление ААТ с абзимной активностью к VIII фактору описано при септических состояниях [35], у 50% больных с врождённой гемофилией А после заместительной терапии (появляются аллоантитела), у больных с приобретённой гемофилией из-за появления ААТ к VIII фактору [34], в связи с трансплантацией почки. В последнем случае параллельно выявляются ААТ к IX фактору [58]. По результатам исследований выявлено, что среди негемо-

фильных больных со спонтанными ААт к VIII фактору 46% больных не имеют никакой сопутствующей патологии. Риск появления их повышается с возрастом: 17% больных с ААт находятся в интервале от 50 до 60 лет и 48% больных — старше 60 лет [47]. Ауто-анти-FVIII антитела исчезают самопроизвольно у 1/3 больных, но могут персистировать в течение нескольких лет и приводить к тяжёлым жизнеугрожающим кровотечениям [27]. Обнаружение данных ААт вне патологических процессов, вероятно, отражает фундаментальные свойства систем иммунитета, гемостаза и фибринолиза как единой защитной и регуляторной системы организма [4].

Клиническая картина приобретённой гемофилии отличается от таковой при наследственной гемофилии А. У 80% больных приобретённой гемофилией с ААт к VIII фактору наблюдаются геморрагии в кожу, мышцы, слизистые оболочки или другие мягкие ткани, носовые, желудочно-кишечные, урологические кровотечения, ретроперитонеальные гематомы. Типичны для наследственной недостаточности VIII фактора гемартрозы не характерны для этих больных. Нередко геморрагии при приобретённой гемофилии являются тяжёлыми или угрожающими для жизни, как, например, церебральные кровоизлияния или быстро прогрессирующие ретроперитонеальные гематомы [10, 59, 60]. Встречаемость приобретённой гемофилии А оценивается как 0,2-1 случая на 1 млн. человек в год, со смертностью от 8 до 22%. Это самая распространённая причина антителопосредованного подавления системы коагуляции [22]. Большинство геморрагических смертей наблюдается в течение первых недель после выявления заболевания [27].

Диагностика данной патологии базируется на лабораторных методах исследования. Удлинение активированного частичного протромбинового времени (АЧТВ) с неизменным протромбиновым и тромбиновым временем, нормальным числом тромбоцитов является необходимым условием для исследования наличия антител к VIII фактору. Установлена общая корреляционная зависимость между титром ААт и активностью процесса при аутоиммунных заболеваниях. Современные методы анализа достаточно чувствительны для определения клинически значимых количеств ААт, которые взаимодействуют с подавляемыми прокагулянтами. Методы определения ААт, направленные против нефункциональных частей VIII фактора, для использования в рутинных исследованиях требует всестороннего уточнения [27, 47]. При патологических состояниях другие ААт к факторам свёртывания встречаются реже, чем ААт к VIII фактору [43].

**Аутоантитела к фактору фон Виллебранда.** Большинство ААт к vWF повышают скорость его клиренса ретикулоэндотелиальной системой. Функция vWF может нарушаться если ААт действуют на сайты молекулы, необходимые для взаимодействия с рецепторами GPIb, GPIIb/IIIa тромбоцитов или коллагена. Имеется информация, указывающая на то, что ААт могут вмешиваться во взаимодействие vWF с VIII фактором. Описаны изотипы IgG и IgM, ингибирующие связывание vWF с коллагеном [33]. Не существует стандартных методов определения ААт к vWF. Рекомендованы тесты смешивания, в которых может быть обнаружено нарушение функции vWF, однако такие методики не выявляют циркулирующие комплексы аутоантитело-vWF. Для обнаружения таких ААт рекомендуется выделять фракцию плазмы обогащённую IgG, с предварительным отделением иммунных комплексов. При этом отрицательные результаты не позволяют исключить наличие ААт, так как множество из них взаимодействуют с функциональными сайтами молекулы vWF и не нарушают её функцию [27]. Приобретённые антитела к vWF редкая и часто недиагностируемая патология, которая может существовать самостоятельно и может быть связана с миело- и лимфопролиферативными заболева-

ниями, множественной миеломой. Как и обычные ААт к факторам коагуляции, ААт к vWF определяются при аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанки, тиреоидите, болезни Крона). Приобретённые ААт к vWF также определяются при вирусной инфекции Эпштейна-Барра и терапии ципрофлоксацином [27, 33]. Симптомы наличия ААт к vWF неотличимы от наследственной болезни фон Виллебранда, кроме тех случаев, когда имеется ассоциированное заболевание. Наблюдаются кровотечения из слизистых (носовые, дёсневые, желудочно-кишечные) и экхимозы. ААт к vWF лабораторно проявляют себя удлинением времени кровотечения и АЧТВ, нормальным содержанием тромбоцитов, неизменным тромбиновым временем. Тромбоцитарный vWF остаётся в пределах нормальных величин. Оценка активности vWF в присутствии ристоцетина или тромбин-активированных тромбоцитов является завершающим этапом диагностики и позволяет дифференцировать приобретённый синдром Виллебранда от врождённых форм этой болезни [20].

**Аутоантитела к протромбину и тромбину.** ААт, направленные против бычьего тромбина, перекрёстно реагирующие с тромбином человека, появляются иногда в комбинации с ААт против V бычьего фактора у субъектов, которые имели контакт с тромбином или фибриновым клеем во время хирургических вмешательств [9]. Антипротромбиновые ААт появляются в связи с аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой и ревматоидным артритом) [37, 53]. При исследовании коагуляционного гемостаза в этих случаях выявляется удлинение протромбинового времени, АЧТВ и тромбинового времени, на которые не влияют тесты смешивания плазмы. Антипротромбиновые ААт обычно обнаруживаются у больных с антифосфолипидным синдромом параллельно с анти-β-2-гликопротеиновыми антителами [21, 26]. Редко эти ААт вызывают уменьшение уровня протромбина достаточное для удлинения протромбинового времени и АЧТВ, а также для возникновения клинического значимого кровотечения, в противоположность тромботическим тенденциям, наблюдаемым при антифосфолипидном синдроме. Однако, некоторые антипротромбиновые ААт наблюдаются в отсутствии волчаночных антикоагулянтов [8]. При антифосфолипидном синдроме ААт к протромбину, вероятно, приводят к развитию гипопротромбинемии [3]. В плазме человека, крыс, быков, как в норме так и в патологии обнаружены ААт к тромбину (IIa фактору) [3, 6].

**Аутоантитела к V фактору.** ААт против V фактора появляются спонтанно или ассоциированы со злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, операциями, приёмом лекарственных препаратов [45, 56, 57]. Описаны перекрестные реакции антител к V фактору быков у людей, которые могли получить малые количества бычьего V фактора через местное применение препаратов тромбина и фибринового клея (в обоих средствах имеются следы V бычьего фактора) [18]. Диагностика ААт V фактора основывается на выявлении удлинённого протромбинового времени и АЧТВ. Снижение уровня V фактора и смешанное исследование могут подтвердить наличие ААт V фактора. Клинические проявления присутствия ААт к V фактору может варьировать от асимптомных форм (выявляемых только лабораторно) до тяжёлых кровотечений, которые обычно сочетаются с выраженным снижением активности V фактора [42]. Опубликованный V. Wiwanitkit (2006), литературный обзор включает 33 случая заболевания с доказанными ААт против V фактора [57]. Автор выявил широкий спектр симптомов, среди которых преобладают гематурия и кровотечения после хирургических вмешательств. Чаще ААт V фактора обычно не сочетаются с жизнеугрожающими геморрагиями, но некоторые случаи являются фатальными. Приблизительно в 40% наблюдений невозможно установить причину появления ААт к V фактору, тогда

как в остальных случаях выявляется связь с приёмом лекарственных препаратов (антибиотики или препараты бычьего тромбина), опухолями или аутоиммунными расстройствами как наиболее частыми причинами. [11, 18]. В плазме здоровых людей ААт к неактивированному V фактору обнаруживаются в низких концентрациях. У больных с антифосфолипидным синдромом обнаружены ААт к V фактору, которые препятствуют его инактивации протеином С [3].

**Аутоантитела к VII, X, XI факторам.** В литературных источниках достаточно редко упоминаются приобретённые ААт VII, X и XI факторов свёртывания в связи со злокачественными опухолями, аутоиммунными заболеваниями или приёмом лекарств [13, 29, 48]. Как ААт к тромбину (IIa фактору), так ААт к Ха относятся к впервые выявленным. ААт к Ха обнаруживаются в крови здоровых людей. In vitro ААт к IIa и Ха проявляют выраженный антитромбиновый эффект, препятствуют образованию протромбиназы по внешнему и внутреннему механизмам [3, 5, 6].

**Аутоантитела к IX фактору.** Подавляющие функцию ААт IX фактору обнаруживаются у 1-3% больных с гемофилией В [3]. Приобретённые ААт IX фактора, наблюдаются часто при аутоиммунных расстройствах или после родов [14, 36, 46]. ААт IX фактора являются поликлональными, типа IgG. Их наличие устанавливается опосредовано через удлинение АЧТВ с неполной коррекцией при тесте смешивания с нормальной плазмой и снижением активности IX фактора [15]. ААт IX фактора могут самопроизвольно исчезать из организма [47].

После трансплантации почки ААт к IX и VIII фактору имеют прямую корреляционную связь с уменьшением риска развития нефропатии трансплантата [58].

**Аутоантитела к XIII фактору.** Описаны спонтанные появляющиеся ААт против факторов конечной фазы коагуляции (полимеризация и стабилизация фибрина) [25, 41, 49]. ААт подавляющие функцию XIII фактора, необходимого для образования перекрёстных связей и стабилизации фибринового сгустка, могут взаимодействовать с неактивным XIII фактором, препятствуя тем самым активации его тромбином, блокировать некоторые сайты и нарушать связывание с фибриногеном. Лица с врождённым дефицитом XIII фактора и с приобретёнными ААт XIII фактора могут иметь повышенную склонность к гематомам, кровоизлияниям в мягкие ткани и внутричерепным кровотечениям [16].

**Закключение.** ААт, направленные против факторов свёртывания крови, изучены в настоящее время недостаточно, несмотря на то, что они связаны с жизнеугрожающими и тяжёлыми кровотечениями. Более глубокое понимание аутоиммунных механизмов позволит повысить эффективность лечения данных заболеваний [47]. Изучение физиологических ААт позволит определить их значение в регуляции системы гомеостаза. Всестороннего изучения требуют ААт к факторам свёртывания крови из недавно открытого класса — абзимов. Эти иммуноглобулины с ферментативной активностью могут играть роль не только в патогенезе описанных патологических процессов, но и участвовать в хронизации заболеваний, в частности — ДВС синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние свёртывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2001. — Т. 4, №8. — С.21-23.
2. Генералов И.И., Кундер Е.В., Моисеева А.М. Абзимы (каталитические антитела): применение в медицине // Иммунология. — 2009. — №2. — С.123-128.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // Сибирский онкологический журнал. — 2005. — Т. 1, №13. — С.88-95.
4. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. — 2004. — №4. — С.13-19.
5. Цыбиков Н.Н., Медведев В.Л. Состояние системы гемостаза и уровень аутоантител к трипсину и Ха-фактору у крыс при экспериментальном панкреатите // Патологическая физиология. — 1987. — №2. — С.47-50.
6. Цыбиков Н.Н., Рудник М.П., Кузник Б.И. Выявление аутоантител против факторов свёртывания крови реакцией пассивной гемагглютинации и ИФА // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1985. — Т. 99, №4. — С.497-499.
7. Ananyeva N.M., et al. Inhibitors in hemophilia A: Mechanisms of inhibition, management and perspectives // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2004. — Vol. 15, N2. — P.109-124.
8. Bajaj S.P., et al. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management // Blood. — 1985. — Vol. 65, N 6. — P.1538-1543.
9. Banninger H., et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V // Br. J. Haematol. — 1993. — Vol. 85, N 3. — P.528-532.
10. Baudo F., de Cataldo F. Acquired factor VIII and IX inhibitors: survey of the Italian Haemophilia Centers (AICE). Register of acquired factor VIII/IX inhibitors // Haematologica. — 2002. Vol. 87. — P.22-28.
11. Bayani N., et al. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors // Am. J. Hematol. — 2002. — Vol. 71, N 1. — P.33-36.
12. Boggio L.N., Green D. Acquired hemophilia // Rev. Clin. Exp. Hematol. — 2001. — Vol. 5. — P.389-404.
13. Campbell E., et al. Factor VII inhibitor // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 68. — P.962-964.
14. Castro O., Farber L.R., Clyne L.P. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus // Ann. Intern. Med. — 1972. — Vol. 77, N 4. — P.543-548.
15. Cohen A.J., Kessler C.M. Acquired inhibitors // Balleres Clin. Haematol. — 1996. — Vol. 9. — P.331-354.
16. Daly H.M., Carson P.J., Smith J.K. Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor: successful response to factor XIII // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1991. — Vol. 2, N 4. — P.507-514.
17. Delgado J., et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 121, N1. — P.21-35.
18. DeRaucourt E., et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors // Am. J. Hematol. — 2003. — Vol. 74, N 3. — P.187-190.
19. Factor VIII inhibitor with catalytic activity towards factor VIII // Haematologica. — 2000. — Vol. 85 (10 Suppl). — P.89-92.
20. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: An underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders // Semin. Hematol. — 2006. — Vol. 43(Suppl. 1). — P.48-58.
21. Fleck R.A., Rapaport S.I., Rao L.V. Antiprothrombin antibodies and the lupus anticoagulant // Blood. — 1988. — Vol. 72, N 2. — P.512-519.
22. Franchini M., et al. Acquired hemophilia A: a concise review // Am. J. Hematol. — 2005. — Vol. 80, N1. — P.55-63.
23. Franchini M., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review // Med. Sci. Monit. — 2007. — Vol. 13, N 4. — P.55-61.
24. Franchini M., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors // Blood. — 2008. — Vol. 112, N 2. — P.250-255.
25. Fukue H., et al. A unique factor XIII inhibitor to a fibrin-binding site on factor XIIIa // Blood. — 1992. — Vol. 79, N 1. — P.65-74.
26. Galli M., Barbui T. Antithrombin antibodies: detection and its significance in the antiphospholipid syndrome // Blood. — 1999. Vol. 93, N 7. — P.2149-2157.
27. Gilles J.G., Saint-Remy J.-M. Coagulation factor autoantibodies // Autoantibodies / Y. Shoenfeld et al.; ed. Y. Shoenfeld. — Elsevier, 2007. — P.495—510.
28. Gilles J.G., Vanzielenghem B., Saint-Remy J.M. VIII inhibitors. Natural autoantibodies and anti-idiotypes // Semin. Thromb. Hemost. — 2000. — Vol. 26, N 2. — P.151-155.
29. Goodrick M.J., et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia // J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 45, N4. — P.352-353.
30. Green D., Blanc J. Spontaneous inhibitors of factor VIII: kinetics of inactivation of human and porcine factor VIII // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 133, N 3. — P.260-264.

31. Hay C.R.M., et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation // Br. J. Haematol. — 2000. — Vol. 133, N 6. — P.591-605.
32. Kashyap R., et al. Postpartum acquired haemophilia: clinical recognition and management // Haemophilia. — 2001. — Vol 7, N 3. — P.327-330.
33. Keeney S., Cumming A.M. The molecular biology of von Willebrand disease // Clin. Lab. Haematol. — 2001. — Vol. 23, N4. — P.209-230.
34. Lacroix-Desmazes S., et al. Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177, N 2. — P.1355-1363.
35. Lacroix-Desmazes S., et al. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcomes in sepsis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102, N 11. — P.4109-4113.
36. Largo R., et al. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease // Br. J. Haematol. — 1974. — Vol. 26, N 1. — P.129-140.
37. La Spada A.R., et al. Brief report: fatal hemorrhage in a patient with an acquired inhibitor of human thrombin // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 8. — P.494-497.
38. Lenting P.J., van Mourik J.A., Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function // Blood. — 1998. — Vol 92, N 11. — P.3983-3996.
39. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part II. Fibrinogen, prothrombin, thrombin, factor V, factor XI, factor XII, factor XIII, the protein C system and von Willebrand factor // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, N 7. — P.1385-1391.
40. Lorand L., et al. Autoimmune antibody in a hemorrhagic patient interacts with thrombin-activated factor XIII in a unique manner // Blood. — 1999. — Vol. 93, N 3. — P.909-917.
41. Lorand L., et al. Haemorrhagic syndrome of autoimmune origin with a specific inhibitor against fibrin stabilizing factor (factor XIII) // Br. J. Haematol. — 1972. — Vol. 23, N 1. — P.17-27.
42. Lu L., et al. Acquired inhibitor of factor V: first report in China and literature review // Haemophilia. — 2004. — Vol. 10, N 5. — P.661-664.
43. Mc Vey J.H. Coagulation factors. // Clinical Hematology/ ed. N.S. Young, S.L. Gerson, K.A. High. — Philadelphia, 2006. — P.103-112.
44. Meiklejohn D.L., Watson H.G. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease // Haemophilia. — 2001. — Vol. 7, N 5. — P.523-525.
45. Ortel T.L. Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 133, N 4. — P.326-334.
46. Ozsoylu S., Ozer F.L. Acquired factor IX deficiency. A report of two cases // Acta. Haematol. — 1973. — Vol. 50. — P.305-314.
47. Petrelli C.T., et al. New research on autoantibodies / ed. C.T. Petrelli. — N.Y.: Nova Science Publishers Inc., 2008. — 213 p.
48. Rao L.V., et al. Antibody-induced acute factor X deficiency; clinical manifestations and properties of the antibody // Thromb. Haemost. — 1994. — Vol. 72, N 3. — P.363-371.
49. Sallah S., Aledort L. Treatment of patients with acquired inhibitors // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, N 3. — P.595-600.
50. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86, N 4. — P.1119-1121.
51. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer // Cancer. — 2001. — Vol. 91, N 6. — P.1067-1074.
52. Shoefeld Y., Isenberg D.A. Natural autoantibodies: their physiological role and regulatory significance / ed. Y. Shoefeld, D.A. Isenberg. — CRC Press, 1993. — 356 p.
53. Sie P., et al. An acquired antithrombin autoantibody directed toward the catalytic center of the enzyme // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 1. — P.290-296.
54. Sievert R., Goldestein M.L., Surks M.I. Graves' disease and autoimmune factor VIII deficiency // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 3. — P.245-247.
55. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey // Am. J. Haematol. — 1998. — Vol. 59, N 1. — P.1-4.
56. Streiff M.B., Ness P.M. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure // Transfusion. — 2002. — Vol. 42, N 1. — P.18-26.
57. Wiwanitkit V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor: a summary of 33 cases // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2006. — Vol. 12, N 4. — P.485-488.
58. Wootla B., et al. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia // J. Immunol. — 2008. — Vol. 180, N 11. — P.7714-7720.
59. Yee T.T., et al. A survey of patients with acquired hemophilia in a hemophilia centre over a 28-year period // Clin. Lab. Haematol. — 2000. — Vol. 22, N 5. — P.275-278.
60. Yee T.T., et al. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-97 // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 104, N 4. — P.909-914.

#### Информация об авторах:

Гатиятов Юрий Фаатович — аспирант, e-mail: yu.f.g@mail.ru,  
Цыбиков Намжил Нанзатович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: thybikov@mail.ru.

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© СИНЬКОВА Г.М., СИНЬКОВ А.В. — 2011

УДК: 616.12-008.331.1-036.22

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Галия Мнуильевна Синькова, Андрей Владимирович Синьков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС, зав. — д.м.н. А.В. Синьков)

**Резюме.** В сельских и отдаленных районах Иркутской области выявлены относительно высокие уровни осведомленности (78,2%) и лечения (71,3%) артериальной гипертензии, сочетающиеся с низким уровнем контроля артериальной гипертензии (3,8%), что обуславливалось недостатками антигипертензивной терапии. Основными недостатками антигипертензивной терапии являлись: невыполнение рекомендаций международных обществ кардиологов по выбору оптимального режима стартовой терапии, необоснованно частое использование монотерапии, редкое использование АП пролонгированного действия и рациональных комбинаций АП.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, фармакоэпидемиология.

## PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN IRKUTSK REGION

A. V. Sinkov, G. M. Sinkova  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The awareness (78.2%) and treatment (71.3%) of hypertension in the rural and farthest areas of Irkutsk Region of Russia were relatively high, but hypertension control (3.8%) was very low because of antihypertensive therapy shortcomings. The shortcomings included the unreasonably frequent usage of single-drug therapy, rare usage of durable action antihypertensive drugs and rare usage of rational combinations of antihypertensive drugs recommended by European Society of Cardiologists.

**Key words:** hypertension, treatment, pharmacoepidemiology.

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в мире и высока вероятность, что ее распространенность в дальнейшем будет увеличиваться [12]. Болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), занимают первое место в структуре заболеваемости взрослого населения болезнями системы кровообращения в Российской Федерации (РФ), составляя 7801,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком значении АГ как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), главным образом, ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Однако и другие заболевания, включая почечную и сердечную недостаточность, тесно связаны с недостаточным контролем АД или нелеченной АГ [12].

В последние годы были опубликованы рекомендации Американского (2003), Российского (2004) и Европейского (2007) обществ кардиологов по диагностике, профилактике и лечению АГ, основанные на результатах рандомизируемых контролируемых и проспективных исследований [3; 9; 11]. В этих рекомендациях определены показания и противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов (АП), представлены эффективные стратегии медикаментозного лечения АГ. Для терапии АГ рекомендованы семь классов АП: диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) и  $\alpha$ -адреноблокаторы [3].

Как показали результаты первого Российского исследования Оптимального Снижения АД (РОСА), правильное выполнение рекомендаций позволяет добиться стабильного снижения АД до целевого уровня (АД < 140/90 мм рт.ст.) у 97,6% больных АГ [1].

В то же время, эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительно более низком уровне контроля АГ в популяции: в странах Западной Европы — в среднем 8%, в странах Северной Америки — 23% [13], в РФ — 20,5% у мужчин и 22,5% у женщин [7].

Имеются основания предполагать, что в Сибирском

регионе, особенно в сельских и отдаленных районах, уровни осведомленности, лечения и контроля АГ могут быть ниже, чем в среднем по РФ, учитывая большую протяженность территории, малую плотность населения, недостаток врачебных кадров, малую доступность медицинской помощи и тяжелые климатические условия.

Целью настоящего исследования явилось определение уровней осведомленности, лечения и контроля АГ и анализ антигипертензивной фармакотерапии в сельских и отдаленных районах Иркутской области.

## Материалы и методы

В период с октября 2004 по декабрь 2005 года обследовано 560 человек (148 мужчин, 412 женщин) в возрасте 19-95 лет (средний возраст  $60,3 \pm 13,6$  лет) жителей Жигаловского, Зиминского, Катангского, Качугского, Киренского, Казачинско-Ленского, Черемховского и Куйтунского районов Иркутской области, у которых при скрининговом обследовании выявлено АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и/или установлен факт приема АП.

Обследование включало измерение АД в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [3], осмотр кардиолога, невролога, регистрацию электрокардиограммы и анкетирование, проводимое кардиологом с помощью специальной анкеты, включающей вопросы о принимаемых АП.

В процессе анализа все больные были разделены на возрастные группы с периодом десять лет: до 20 лет — 1 больной; 21-30 лет — 11; 31-40 лет — 24; 41-50 лет — 114; 51-60 лет — 120; 61-70 — 129; 71-80 — 141; >80 — 20 больных.

Определяли следующие эпидемиологические показатели: уровень осведомленности о наличии АГ — процентная доля лиц, знающих о своем заболевании АГ, среди всех лиц с выявленным высоким АД, уровень лечения АГ — доля лиц с АГ, получающих специфическое антигипертензивное лечение, уровень контроля АГ — доля лиц с АГ, получающих антигипертензив-

ное лечение и имеющих АД меньше 140/90 мм рт.ст.

Результаты оценивали с помощью компьютерных статистических программ STATISTICA 6.0 и Биостатистика 4.03 (описательная статистика, 95% доверительные интервалы (ДИ), критерий хи-квадрат). Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Осведомленность о наличии АГ у обследованных пациентов варьировала от 55,8% в Казачинско-Ленском районе до 94,4% в Зиминском районе ( $p<0,001$ ). Средний уровень осведомленности составил 78,2% (95%ДИ=74,8-81,8%). У женщин осведомленность была значительно выше, чем у мужчин (82,5% и 66,2% соответственно,  $p<0,001$ ). Наиболее высокий уровень осведомленности отмечался в возрасте 51-60 и 61-70 лет (83,3% и 86,8% соответственно), наиболее низкий уровень осведомленности — в возрасте 21-30 лет и в возрасте старше 80 лет (54,5% и 60,0% соответственно). Различия между возрастными группами по уровню осведомленности были статистически значимыми ( $p<0,001$ ).

На момент обследования АП принимали 399 больных с АГ (71,3%; 95%ДИ=67,6-75,1%). Уровень лечения варьировал от 32,6% в Казачинско-Ленском районе до 94,4% в Зиминском районе ( $p<0,001$ ). У женщин уровень лечения был значительно выше, чем у мужчин (77,2% и 54,7% соответственно,  $p<0,001$ ). Наиболее высокий уровень лечения отмечался в возрасте 51-60 и 61-70 лет (78,3% и 79,8% соответственно), наиболее низкий уровень лечения — в возрасте 21-30, 31-40 лет и в возрасте более 80 лет (36,4%, 54,2% и 55,0% соответственно). Различия между возрастными группами по уровню лечения были статистически значимыми ( $p<0,001$ ).

Распределение АП по фармакологическим классам в зависимости от количества принимавших их больных составило: ИАПФ — 65,4%, БАБ — 25,3%, диуретики — 24,1%, АП старых поколений (центрального, миотропного действия, симпатолитики) — 19,6%, АК — 15,8%.

Наиболее часто применяемыми ИАПФ являлись эналаприл (78,5% всех случаев применения ИАПФ), каптоприл (15,3%) и периндоприл (3,1%).

Наиболее часто применяемыми БАБ являлись атенолол (81,2% всех случаев применения БАБ), метопролол (9,9%) и пропранолол (8,9%).

Диуретики наиболее часто применялись в виде комбинированных препаратов (тенорик, адельфан, трирезид-К, кристепин) (74,0% всех случаев применения диуретиков), индапамид применялся в 8,3% случаев, гипотиазид — в 10,4% случаев, диуретики других групп — в 7,3% случаев.

АП старых поколений наиболее часто применялись в виде комбинированных препаратов (адельфан, трирезид-К, андипал, папазол, кристепин, раунатин) (73,1% всех случаев применения АП старых поколений), миотропные препараты (дибазол, но-шпа) применялись в 16,7% случаев, клофелин — в 12,8% случаев. Препараты раувольфии составили 41,0% всех случаев применения АП старых поколений.

Наиболее часто применяемым АК являлся нифедипин (93,7% всех случаев применения АК), верапамил применялся в 6,3% случаев.

Монотерапия (лечение одним АП) использовалась у 61,9% больных, получавших лечение, комбинации АП использовались у 38,1% больных. Комбинации АП фармакологических классов, рекомендуемых ВНОК [3], использовались у 26,1% больных: двух АП — у 20,8%, трех АП — у 4,5%, четырех АП — у 0,8% больных.

Для монотерапии с наибольшей частотой применялись ИАПФ (66,4% всех случаев применения монотерапии), за ними следовали АП старых поколений (12,6%), БАБ (11,7%), АК (8,5%) и диуретики (0,8%).

Из рекомендуемых ВНОК эффективных комбинаций АП [3] наиболее часто использовались диуретик +

БАБ (20,2%), АК + ИАПФ (17,3%), ИАПФ + диуретик (14,4%), АК + БАБ (3,9%). Другими распространенными комбинациями являлись ИАПФ + БАБ (23,1%), ИАПФ + БАБ + диуретик (13,5%), ИАПФ + АК + БАБ + диуретик (3,9%). Комбинированные АП (тенорик, адельфан, трирезид-К, андипал, папазол, кристепин, раунатин) принимали 26,1% больных.

Отмечены различия частоты применения АП разных фармакологических классов у больных в возрасте до и после 50 лет. У больных до 50 лет чаще применялись БАБ ( $p=0,008$ ), а у больных старше 50 лет — АК ( $p=0,013$ ). ИАПФ являлись наиболее часто применяемым АП во всех возрастных группах. Статистически значимых различий частоты применения ИАПФ, диуретиков и АП старых поколений в разных возрастных группах не выявлено.

Анализ структуры принимаемых АП в зависимости от степени АГ выявил достоверное увеличение количества больных, принимающих АК среди больных с АГ 3 степени ( $P < 0,022$ ). Доля больных, получавших комбинированную терапию, увеличивалась одновременно с увеличением степени АГ: АГ 1 степени — 20,0%, АГ 2 степени — 34,6%, АГ 3 степени — 42,5% ( $p=0,066$ ).

Статистически значимых закономерностей в предпочтении определенных фармакологических классов АП и в соотношении моно- и комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от величины общего сердечно-сосудистого риска (ОССР) и наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и сахарный диабет (СД)) не выявлено.

Достижение уровня АД < 140/90 мм рт.ст. отмечено лишь у 15 из 399 больных, получавших лечение (3,8%), без существенных различий у мужчин и женщин. Все больные с контролируемым АД были в возрасте старше 30 лет. Уровень контроля АД варьировал от 0% в Жигаловском, Катанском и Казачинско-Ленском районах до 13,2% в Куйтунском районе ( $p=0,001$ ). Ни один из 46 больных с СД, получавших лечение, не контролировал АД.

Среди больных с контролируемым АД 11 человек получали монотерапию (73,3%), а 4 (26,7%) — комбинированную терапию из 2-3 АП. Статистически значимой связи достижения целевого уровня АД с приемом определенных фармакологических классов АП не выявлено.

По данным P. Kearney с соавт. [10], в экономически развитых странах от 1/2 до 2/3 больных АГ знают о своем заболевании, от 1/3 до 1/2 из них получают антигипертензивное лечение, от 30 до 50% контролируют АГ. В РФ уровень осведомленности населения о заболевании АГ в среднем составляет 75% у мужчин и 80,3% у женщин, уровень охвата лечением — 53,1% у мужчин и 63,1% у женщин, уровень контроля АГ — 20,5% у мужчин и 22,5% у женщин [7]. В нашем исследовании относительно высокие уровни осведомленности и лечения АГ (78,2 и 71,3% соответственно) сочетались с низким уровнем контроля АГ (3,8%), что свидетельствовало, в первую очередь, о недостатках антигипертензивной терапии.

Согласно рекомендациям ВНОК (2004) для терапии АГ рекомендованы семь классов АП: диуретики, БАБ, АК, ИАПФ, БРА, АИР и  $\alpha$ -адреноблокаторы. Отмечается, что ни один из первых пяти классов АП не имеет значимого преимущества в плане снижения АД и предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

Анализ антигипертензивной фармакотерапии в нашем исследовании свидетельствовал, что основу лечения АГ в сельских и отдаленных районах Иркутской области составили АП фармакологических классов, рекомендуемых ВНОК: ИАПФ (65,4%), БАБ (25,3%) и диуретики (24,1%), при этом применение АП старых поколений было относительно высоким (19,6%) и практически не применялись современные АП классов БРА и АИР. Следует также отметить низкую долю препара-

тов пролонгированного действия практически во всех фармакологических классах АП.

В сравнении с результатами российских исследований, проведенных в 1998-2001 годах [2; 6; 8], в нашем исследовании выявлено преобладание в лечении АГ АП фармакологических классов, рекомендуемых ВНОК, и относительное снижение частоты использования АП старых поколений. Сходные результаты были получены в исследовании В.А. Серова с соавт. [5] Данная позитивная тенденция резко контрастировала с выявленным низким уровнем контроля АГ.

Для лечения АГ в настоящее время рекомендуется использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением доз или количества АП до достижения целевого уровня АД [3; 4]. Монотерапия является вариантом выбора у больных с АГ 1 степени и низким или умеренным ОССР. У больных с АГ 2 или 3 степени и высоким или очень высоким ОССР предпочтительной является комбинированная терапия [11]. Как показало наше исследование, в сельских и отдаленных районах Иркутской области монотерапия являлась

доминирующим режимом лечения, использовавшимся у 61,9% больных, несмотря на то, что больные с АГ 1 степени составляли лишь 5,0%, а больные с низким и умеренным ОССР — 19,5% больных, получавших лечение. Нами не выявлено статистически значимого увеличения частоты применения комбинированной терапии у больных с высоким и очень высоким риском.

Следует отметить, что комбинации АП, признанные рациональными и эффективными (диуретик + БАБ, АК + ИАПФ, ИАПФ + диуретик, АК + БАБ [3]), использовались лишь в 55,8% случаев комбинированной терапии.

Таким образом, в сельских и отдаленных районах Иркутской области, несмотря на относительно высокие уровни осведомленности и лечения АГ, выявлен низкий уровень контроля АГ, обусловленный недостатками антигипертензивной терапии. Основными недостатками антигипертензивной терапии являлись: невыполнение рекомендаций международных обществ кардиологов по выбору оптимального режима стартовой терапии, необоснованно частое использование монотерапии, редкое использование АП пролонгированного действия и рациональных комбинаций АП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Можно ли лечить АГ эффективно? Результаты первого Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). // Атмосфера. Кардиология. — 2004. — №4. — С. 2-9.
2. Васин С.В., Мареев В.Ю., Фомин И.В. Эффективна ли терапия пациентов с артериальной гипертензией в Нижегородской области? Готовы ли мы к переходу к современным гипотензивным средствам? // РМЖ. — 2001. — №18. — Internet: [http://www.rmj.ru/articles\\_1381.htm](http://www.rmj.ru/articles_1381.htm)
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. 2004. — Internet: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-artgip.asp>
4. О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 году: Государственный доклад. — М., 2006.
5. Серов В.А., Рузов В.И., Горбунов В.И. и др. Фармакоэпидемиология гипертонической болезни в Ульяновской области. // Артериальная гипертензия. — 2005. — №1. — Internet: [http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/05\\_01/38.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/05_01/38.shtml)
6. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Фадеева И.П. и др. Распространенность и эффективность лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности среди населения Нижегородской области (данные 1998 г.). // Сердечная недостаточность. — 2000. — №3. — Internet: [http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00\\_03/97.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/heart/00_03/97.shtml)
7. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №4. — С. 45-50.
8. Эйдельман С.Е. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Санкт-Петербурге на примере Петроградского района. // Артериальная гипертензия. — 2002. — №6. — Internet: [http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/02\\_06/212.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gyper/02_06/212.shtml)
9. Chobanian A., Bakris G., Black H., et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. // Hypertension. — 2003. — №42. — P.1206-1252.
10. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. // J. of Hypertension. — 2004. — №22. — P. 11-19.
11. Mancia G., Backer de G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. // European Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P.1462-1536.
12. Lenfant C. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. // Артериальная гипертензия. — 2005. — № 2. — Internet: [http://www.consilium-medicum.com/media/gyper/05\\_02/86.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gyper/05_02/86.shtml)
13. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. // JAMA. — 2003. — № 289. — P. 2363-2369.

**Информация об авторах:** 664003, Россия, г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, e-mail: [asinkov@gmail.com](mailto:asinkov@gmail.com)  
Синькова Галия Мнуильевна — заместитель главного врача, к.м.н.;  
Синьков Андрей Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

© ОХРЕМЧУК Л.В., БАТОРОВА Т.М., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., СЕМИНСКИЙ И.Ж. — 2011

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАМИОНА В ТКАНЯХ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ, ГОЛОВНОМ МОЗГЕ, ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ У БЕСПОРОДНЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ В ТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЕ

Людмила Васильевна Охремчук, Татьяна Михайловна Баторова,  
Лариса Станиславовна Колесниченко, Игорь Жанович Семинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева, кафедра химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский)

**Резюме.** Представлены результаты экспериментального исследования по изучению уровня восстановленного глутатиона и активности его ферментов в печени, почках, головном мозге, эритроцитах у крыс. Вводили вальпроат натрия (600 мг/кг), ежедневно и вальпроат натрия с аденозилметионином (гептралом). Применение противосудорожного препарата приводило к снижению глутатиона и изменению активности его ферментов во всех органах животных. Введение аденозилметионина (гептрала) на фоне применения вальпроата натрия способствовало более быстрой нормализации глутатиона и его ферментов в органах и эритроцитах крови у крыс.

**Ключевые слова:** восстановленный глутатион, глутатионзависимые ферменты, вальпроат натрия, аденозилметионин.

## THE STATE OF GLUTATHIONE SYSTEM IN THE PARENCHYMATOUS ORGANS TISSUES, BRAIN AND BLOOD ERYTHROCYTES IN PUREBRED RATS DURING INJECTION OF ATOXIC DOSE OF SODIUM VALPROATE

L. Okhremchuk, T. Batorova, L. Kolesnichenko, I. Seminsky  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The results of experimental study of reduced glutathione level and its enzymes activity in the liver, kidneys, brain and erythrocytes in the rats have been presented. Sodium valproate (600 mg/kg) daily and sodium valproate with adenosylmethionine (heptral) were injected. Use of anticonvulsive preparation resulted in glutathione decrease and change in its enzymes activity in all animal organs. Adenosylmethionine (heptral) injection against the background of sodium valproate injection contributed to accelerated glutathione and its enzymes normalization in the organs and blood erythrocytes in the rats.

**Key words:** reduced glutathione, glutathione enzymes, sodium valproate, adenosylmethionine (heptral).

При развитии многих органопатий, в том числе токсических поражений, одним из ведущих патогенетических факторов является дисбаланс между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления (СРО) и функциональной активностью антиоксидантных систем (АОС) организма [1,2]. Основными механизмами активации СРО служат значительное увеличение выработки активных форм кислорода (АФК) [1,2]. Интенсивность СРО поддерживается на стационарном уровне глутатионовой системой, включающей глутатион, глутатионпероксидазу (ГП), глутатионредуктазу (ГР) и глутатионтрансферазу (ГТ) [5]. Данная система в клетках млекопитающих обеспечивает детоксикацию  $H_2O_2$ , который является основным источником гидроксильного радикала [5].

В настоящее время известно более 200 лекарственных соединений, которые в терапевтических дозах могут оказывать токсическое действие [10]. Частота побочных эффектов при применении синтетических лекарственных средств составляет около 35% [10].

Вальпроат натрия является широко используемым противосудорожным препаратом, который влияет на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). В то же время препарат не лишен ряда побочных эффектов, связанных с токсическим поражением паренхиматозных органов [4,10]. Препарат противопоказан при нарушениях функции печени и поджелудочной железы, при геморрагическом диатезе [10]. В организме человека и животных, преимущественно в гепатоцитах, под действием микросомальных монооксигеназ происходит метаболизм вальпроата натрия с образованием активных форм кислорода.

Учитывая, что в клинической практике применяется длительная фармакотерапия вальпроатом натрия при разных формах эпилепсии, изучение закономерностей ответа системы глутатиона на токсические воздействия при повторных введениях вальпроата натрия экспериментальным животным представляет несомненный интерес. Поиск подходов к лечению и профилактике токсических повреждений медикаментозными средствами должны включать патогенетические средства, оказывающие комплексное фармакологическое воздействие. Этой задаче в полной мере отвечает S-аденозил-L-метионин (адеметионин, гептрал). Адеметионин (гептрал) играет ключевую роль в реакциях трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования, участвуя также в обмене оксида азота, цитокинов. [3]

Целью работы явилось изучение динамики уровня восстановленного глутатиона (GSH) и активности ферментов его метаболизма: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионтрансферазы (ГТ) в печени, почках, головном мозге, эритроцитах белых беспородных крыс при ежедневном введении вальпроата натрия и при введении вальпроата натрия с адеметионином (гептралом).

## Материалы и методы

Исследование проведено на 48 беспородных крысах-самцах с массой тела 190-210 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [15,16]. Исследование было одобрено этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Вальпроат натрия вводили интрагастрально в токсической дозе 600мг/кг массы. Длительность введения составляла 14, 21, 28 суток, препарат вводили ежедневно. Все крысы были распределены на экспериментальные группы: 1.интактные животные — не получали противосудорожный препарат; 2.опытные — получали противосудорожный препарат 600мг/кг, ежедневно в течение 14 суток; 3.опытные — получали противосудорожный препарат 600мг/кг, ежедневно в течении 21 суток; 4.опытные — получали противосудорожный препарат 600мг/кг, ежедневно в течении 28 суток; 5.опытные — получали противосудорожный препарат 600мг/кг и адеметионин (гептрал) 1000мг/кг интраабдоминально ежедневно в течение 7 суток; 6.опытные — получали противосудорожный препарат 600мг/кг и адеметионин 1000мг/кг интраабдоминально ежедневно в течение 14 суток.

После введения лекарственных препаратов через 14, 21, 28 суток животные были декапитированы.

Стандартными спектрофотометрическими методами определяли концентрацию GSH и активность ферментов его метаболизма: ГП, ГР и ГТ в печени, почках, головном мозге, эритроцитах [6,13].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Statistica for Windows». Данные представляли как средние значения по группам. Использовали критерии F, t и d. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Динамика изменений концентрации восстановленного глутатиона в тканях органов беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия (600 мг/кг), ( $M \pm m$ , мкмоль/г)

Группы животных	n	Сроки исследования	Концентрация восстановленного глутатиона		
			печень	почки	головной мозг
1.Интактные	10	-	5,31±0,14	2,07±0,08	2,06±0,08
2.Опытные	6	14 сут.	-	2,28±0,14	-
3.Опытные	11	21 сут.	4,46±0,31*	1,90±0,10*	1,72±0,08*
4.Опытные	9	28 сут.	4,44±0,28*	1,72±0,09*	1,71±0,30

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

## Результаты и обсуждение

При определении концентрации GSH зарегистрировано его снижение во всех органах животных, в сравнении с группой интактных (табл.1). Так, на 21 сутки эксперимента в головном мозге у животных снижение GSH составило 16,5%, печени 16,0% и почках 8,2% соответственно. Дальнейшее введение лекарственного препарата сопровождалось синхронным снижением концентрации GSH: в почках на 17% и печени — 16,4% ( $p < 0,05$ ).

При ежедневном введении вальпроата натрия у крыс отмечаются выраженные сдвиги со стороны активности ферментов антиоксидантной защиты — ГП и ГТ. Так, в тканях печени введение противосудорожного препарата в дозе 600 мг/кг в течении 14 суток вызывало повышение активности ГР на 99,3% ( $p < 0,05$ ). Активность ГП в печени животных увеличивается по сравнению с интактными на 72% на 28 сутки токсического действия препарата ( $p < 0,05$ ) (табл.2).

Таблица 2

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в печени беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия (600 мг/кг), ( $M \pm m$ , нмоль/мин на 1 мг белка)

Группы животных	n	Сроки исследования	Показатели активности ферментов		
			ГП	ГР	ГТ
1.Интактные	10	-	84,3±4,2	14,7±1,0	262±29,0
2.Опытные	6	14 сут.	94,4±13,2	29,3±1,3*	222±16,5
3.Опытные	11	21 сут.	80,6±6,9	13,3±0,7	250±9,6
4.Опытные	9	28 сут.	145±12,9*	16,2±1,1	224±14,4

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

Наибольшее усиление активности ферментов метаболизма глутатиона наблюдалось в тканях почек. Так, на 14 сутки введения противосудорожного препарата максимальное усиление активности ГР на 115% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), (табл.3). Тенденция к увеличению ГР сохранялась на 21, 28 сутки введения препарата на 48,8% и 51,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Такая же направленность изменений отмечалась и с активностью ГТ, на 21 и 28 сутки активность увеличилась на 51,1% и 55,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатели ГП снижались через 14 суток введения вальпроата натрия на 53,4%, а на 21 и 28 сутки исследования, полученные результаты практически не отличались от активности ферментов у интактных животных.

При токсическом действии вальпроата натрия в головном мозге крыс (табл.4) наблюдается повышение активности ГТ и ГР. Через 14 суток введения лекарственного препарата активность ГТ повышалась на 45,4%, а ГР через 28 суток исследования на 55,1% по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ).

В эритроцитах крови лабораторных животных на фоне токсического действия вальпроата натрия концентрация GSH (табл.5) практически не менялась на всем протяжении исследования. Введение лекарственного средства вызывало существенное ( $p < 0,05$ ) угнетение активности ГР и ГТ. Так, ГР снижалась на 58,8% и 60,3% соответственно после 14, 28 суток и ГТ на 39,3% и 60,7%. Активность ГП увеличивалась через 21 сутки эксперимента на 51,9% и особенно значительно через 28 суток на 228% ( $p < 0,05$ ).

Введение вальпроата натрия и адеметионина оказывало влияние на активность ферментов глутатиона, в большей

Динамика изменений концентрации восстановленного глутатиона и ферментов метаболизма глутатиона в тканях органов беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия интрагастрально (600 мг/кг) и адеметионина (гептрала) ( $M \pm m$ , мкмоль/г, нмоль/мин на 1 мг белка)

Показатели	Печень		Почки		Головной мозг	
	сроки исследования					
	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.
GSH	-	4,34±0,26*	1,35±0,17*	2,54±0,19	-	1,64±0,03*
ГП	90,5±3,6	67,1±6,7*	57,5±3,7*	54,2±3,2*	41,7±2,7	41,3±3,1
ГР	27,2±1,2*	28,6±0,7*	36,6±2,7*	46,6±2,3*	16,7±1,5*	15,3±0,6*
ГТ	278±17,3	316±24,0	95,9±6,1*	147±15,5	139±10,7*	197±18,8*

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

Таблица 3

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в почках беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия (600 мг/кг), ( $M \pm m$ , нмоль/мин на 1 мг белка)

Группы животных	n	Сроки исследования	Показатели активности ферментов		
			ГП	ГР	ГТ
1.Интактные	10	-	101±4,0	20,3±1,1	149±14,0
2.Опытные	6	14 сут.	47,1±5,3*	43,6±2,3*	183±13,6
3.Опытные	11	21 сут.	110±6,4	30,2±2,5*	237±21,7*
4.Опытные	9	28 сут.	139±19,8	30,7±2,4*	232±20,9*

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

Таблица 4

Показатели активности ферментов метаболизма глутатиона в головном мозге беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия (600 мг/кг), ( $M \pm m$ , нмоль/мин на 1 мг белка)

Группы животных	n	Сроки исследования	Показатели активности ферментов		
			ГП	ГР	ГТ
1.Интактные	10	-	43,9±1,5	11,8±0,7	183±16,1
2.Опытные	6	14 сут.	47,1±5,4	10,3±1,4	266±28,9*
3.Опытные	11	21 сут.	51,6±7,2	14,0±1,5	161±13,6
4.Опытные	9	28 сут.	73,8±16,8	18,3±2,2*	215±13,9

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

степени на ГР (табл.6). Уже на 7-е сутки наблюдали увеличение активности ГР в печени на 85%, почках 80,3% и головном мозге соответственно на 41,5% по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ). Значительные изменения ГР отмечены и на 14-е сутки опыта: показатели

Таблица 5

Динамика изменений концентрации восстановленного глутатиона и ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах крови беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия интрагастрально (600 мг/кг), ( $M \pm m$ , мкмоль/г, нмоль/мин на 1 мг белка)

Группы животных	n	Сроки исследования	GSH	ГП	ГР	ГТ
1.Интактные	10	-	1,90±0,05	106±3,1	6,8±0,58	28±1,9
2.Опытные	6	14 сут.	2,21±0,17	112±10,0	2,8±0,32*	17±2,2*
3.Опытные	11	21 сут.	2,05±0,07	161±21,2*	5,4±1,19	33±7,2
4.Опытные	9	28 сут.	1,74±0,16	348±31,0*	2,7±0,26*	11±1,2*

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

активности этого фермента по-прежнему были выше, чем у крыс интактных на 94,6% в печени, 129,6% в почках и 29,7% головном мозге ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6

Динамика изменений концентрации восстановленного глутатиона и ферментов метаболизма глутатиона в тканях органов беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия интрагастрально (600 мг/кг) и адеметионина (гептрала) ( $M \pm m$ , мкмоль/г, нмоль/мин на 1 мг белка)

Показатели	Печень		Почки		Головной мозг	
	сроки исследования					
	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.	7 сут.	14 сут.
GSH	-	4,34±0,26*	1,35±0,17*	2,54±0,19	-	1,64±0,03*
ГП	90,5±3,6	67,1±6,7*	57,5±3,7*	54,2±3,2*	41,7±2,7	41,3±3,1
ГР	27,2±1,2*	28,6±0,7*	36,6±2,7*	46,6±2,3*	16,7±1,5*	15,3±0,6*
ГТ	278±17,3	316±24,0	95,9±6,1*	147±15,5	139±10,7*	197±18,8*

Примечание:  $p < 0,05$ ; \*по сравнению с животными интактными

Кроме того, отмечали снижение активности ГП особенно значительно в почках на 43,1% на 7 сутки и на 46,3% соответственно на 14 сутки исследования по сравнению с соответствующими показателями в группе интактных животных ( $p < 0,05$ ). В печени показатель активности ГП уменьшился на 20,4% ( $p < 0,05$ ), спустя 14 суток на фоне применения препаратов.

Активность фермента ГТ, при курсовом введении лекарственных средств, уменьшилась на 7-е сутки наблюдения на 35,6% в почках и 24,0% в головном мозге ( $p < 0,05$ ), а на 14 сутки исследования показатели активности приближались к значениям у интактных крыс.

Концентрация GSH в тканях печени и головном мозге не восстанавливалась на фоне применения адеметионина на протяжении 14 суток исследования и соответственно была ниже на 18,3% в печени и 20,4% в головном мозге в сравнении с интактными животными ( $p < 0,05$ ). (табл.6). В тканях почек содержание GSH сохранялось сниженным на 34,8% после первой недели введения адеметионина и к 14 суткам происходило восстановление.

В эритроцитах крови у животных на фоне действия вальпроата натрия и адеметионина активность ферментов глутатиона и концентрация глутатиона были близки к показателям у интактных крыс (табл.7).

Таким образом, применение вальпроата натрия у беспородных крыс в токсической дозе 600 мг/кг интрагастрально, ежедневно на протяжении 14, 21, 28 суток приводит к снижению концентрации GSH в печени, почках, головном мозге. Наиболее выраженное снижение зарегистрировано на 28 сутки исследования.

Изменялась активность ферментов метаболизма глутатиона в печени, почках, головном мозге и эритроцитах крови в зависимости от длительности введения противосудорожного препарата. Активность фермен-

Таблица 7

Динамика изменений концентрации восстановленного глутатиона и ферментов метаболизма глутатиона в эритроцитах крови беспородных крыс при повторных введениях вальпроата натрия интрагастрально (600 мг/кг) и адеметионина (гептрала) ( $M \pm m$ , мкмоль/г, нмоль/мин на 1 мг белка)

Сроки исследования	GSH	Ферменты метаболизма глутатиона		
		ГП	ГР	ГТ
7 сут.	1,22±0,07*	111±4,4	8,1±0,42	25±1,4
14 сут.	1,94±0,08	109±5,2	6,5±0,4	25±1,7

та ГР повышалась в печени и почках после 14 суток введения препарата и в головном мозге после 28 суток. Тенденция к увеличению ГР в почках сохранялась на протяжении всего периода исследования. Активность ГП изменялась на 14 сутки эксперимента: в печени повышалась, а в почках снижалась. ГТ повышалась в головном мозге на 14 сутки введения вальпроата натрия и в почках только с 21 суток эксперимента. В эритроцитах крови лабораторных животных концентрация GSH практически не менялась на всем протяжении исследования, а активность ферментов изменялась на 14 и 28 сутки. При применении вальпроата натрия и адеметионина концентрации GSH в органах и эритроцитах крови приближались к показателям у интактных животных.

На основании полученных данных можно предположить, что курсовое введение адеметионина на фоне применения противосудорожного препарата вальпроата натрия способствует более быстрой нормализации концентрации глутатиона и активности ферментов метаболизма глутатиона в органах (печень, почки, головной мозг) и эритроцитах крови у беспородных крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агарков А.А., Попова Т.Н., Семенихина А.В. Каталитические свойства глутатионредуктазы из печени крысы в норме и при токсическом гепатите // Биомедицинская химия. — 2009. — Т. 55, №2. — С. 169-176.
2. Андреева Е.М., Попова Т.Н., Артюхов В.Г. и др. Интенсивность свободнорадикального окисления и каталитические свойства NADP-изоцитратдегидрогеназы в печени крыс в норме и при токсическом гепатите // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, №2. — С.153-160.
3. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-адеметионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — №1. — С. 1-8.
4. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В. и др. Побочные эффекты вальпроатов // Клиническая эпидемиология. — 2009. — №1. — С. 2-6.
5. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р.И. др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник АМН. — 2010. — №3. — С. 46-52.
6. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В. и др. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. — 2003. — Т. 68, №5. — С. 656-663.
7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // Успехи биологической химии. — 1990. — Т. 31. — С.157-179.
8. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. — 1990. — Т. 110, №1 (4). — С.20-33.
9. Макеева А.В., Попова Т.Н., Матасова Л.В. Действие тироксина на функционирование антиоксидантной глутатионзависимой системы при токсическом гепатите у крыс // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 53, №2. — С.181-189.
10. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. — М., 2010. — 621 с.
11. Михайлова Е.В., Сафонова О.А., Попова Т.Н. Каталитические свойства NADP-зависимой малатдегидрогеназы из печени крыс в норме и при экспериментальном токсическом гепатите // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2009. — №3. — С. 39-43.
12. Садовникова В.В., Садовникова И.В., Иванова Н.Л. Морфологические изменения в печени крыс при токсическом медикаментозном гепатите и стимуляции репаративных процессов // Морфология. — 2001. — Т. 120, №6. — С.63-65.
13. Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // Glutathione / Eds D.Dolphin, et al. — N.Y., 1989. — Pt.A. P. 339-366.
14. Anderson M.E. Glutathione and glutathione delivery compounds // Adv. Pharmacol. — 1997. — Vol.38. — P.65-78.
15. Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory Studies. FDA 21 CFR Part 58, 1978. 16.Principles on Good Laboratory Practice. OECD № ENV/MC/CHEM(98)17, 1997.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1  
Охремчук Людмила Васильевна — ассистент, к.м.н., Баторова Татьяна Михайловна — аспирант,  
Колесниченко Лариса Станиславовна — заведующая кафедрой, д.м.н., проф.  
Семеновский Игорь Жанович — заведующий кафедрой, д.м.н., проф.

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГРИППЕ А (H1N1)**

*Антон Николаевич Говорин, Юрий Александрович Ширишов, Наталья Николаевна Чарторижская*  
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,  
кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики зав. — к.м.н., проф. Ю.А. Ширишов,  
кафедра патологической анатомии зав. — к.м.н. Н.Н. Чарторижская)

**Резюме.** Были изучены нейромаркеры повреждения мозга и показатели эндотелиальной дисфункции у больных гриппом А (H1N1) с разными по степени тяжести состояниями. Установлено значительное повышение показателей нейродеструкции (GFAP, A-NR-2) в зависимости от тяжести клинической картины, изменение маркеров эндотелиальной функции (NO, эндотелин-1) и показателя нейротрофического фактора BDNF. Полученные данные были подтверждены патоморфологическими исследованиями нервной системы.

**Ключевые слова:** А (H1N1), нейромаркеры, эндотелиальная дисфункция.

**SOME OF THE PATHOGENIC ASPECTS OF NERVOUS SYSTEM AFFECTION IN INFLUENZA A (H1N1)**

*A.N. Govorin, Yu.A. Shirshov, N.N. Chartorizhskaya*  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** Neuromarkers of brain affection and findings of endothelial disfunction in A(H1N1) patients with different degrees of severity were investigated. There has been established the considerable increase of neurodistruction (GFAP, A-NR2), dependent upon the severity of clinical picture, endothelial function markers (NO, endothelin-1) change and neurotrophic factor BDNF findings. The obtained data has been proved by pathomorphologic investigation of nervous system.

**Key words:** A (H1N1), neyromarkers, endothelial dysfunction.

В 2009 году человечество подверглось пандемии, обусловленной вирусом А (H1N1). Особенностями этого заболевания, в первую очередь, была высокая контагиозность и тяжесть клинической картины с полиморфностью поражения. [5,7] Тяжесть клиники гриппа А (H1N1) во — многом определялась высокой нейротропностью, причем как у взрослых, так и у детей. [6,9] При этом остается малоизученными механизмы повреждения нервной системы при этом варианте гриппа, в том числе степень вовлеченности в патологический процесс отдельных морфологических структур и тканей центральной и периферической нервной системы. В этой связи представляется важным исследование маркеров повреждения нервной системы у больных с гриппом А (H1N1) в сопоставлении с морфологическими и патогистологическими данными умерших больных.

Целью исследования было определение показателей нейромаркеров и эндотелиальной дисфункции у больных с гриппом А (H1N1) на высоте клинической картины и сопоставление полученных результатов с патоморфологическими особенностями поражения нервной системы.

**Материалы и методы**

Исследование было проведено в г. Чите в период с октября 2009 года по февраль 2010 года во время эпидемии гриппа А (H1N1). Под нашим наблюдением находилось 97 больных в стационаре городской клинической больницы, их средний возраст составил 34,1±0,7 года. Клиническое обследование дополнялось специальной шкалой оценки неврологического статуса (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова) [2,4]. Критерием включения в исследование явилось наличие у больных клинической картины, соответствующей высокопатогенному гриппу А (H1N1), и вирусологическое подтверждение выставленного диагноза. У 30 больных (19 женщин и 11 мужчин) были проведены исследования специфических маркеров повреждения нервной системы (нейромаркеров) и показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Были исследованы глиальный фибриллярный кислый протеин — (GFAP), нейротрофический фактор — BDNF, уровень антител к глутаматэргическим рецепторам — A-NR-2, показате-

ли эндотелиальной дисфункции — эндотелин —1, оксид азота (NO и NO-2).

Группу контроля составили 10 здоровых человек, средний возраст которых составил 23,8±1,04 года. В работу также были включены результаты патологоанатомических исследований 58 умерших в г. Чите и районах Забайкальского края, у которых диагнозом был также подтвержден вирусологически методом ПЦР.

Трупы исследовали в срок до 24 часов после наступления смерти. Были проанализированы протоколы и патологоанатомические диагнозы всех аутопсий и оценены макроскопические изменения. Фрагменты ткани головного, спинного мозга маркировались для микроскопического исследования и забор осуществлялся из всех анатомических образований (кора (I), зрительный бугор — медиальное ядро (II), продолговатый мозг — ядра на уровне оливы (III), мозжечок, в том числе ганглиозный слой (IV), спинной мозг (V), корешки спинного мозга (VI)). Материал обрабатывали в стандартных условиях по методике Г.А. Меркулова [3].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0, Biostat и включала описание выборки, нахождение средней арифметической, ошибки средней арифметической, определялись частоты встречаемости признаков. В связи с ненормальным распределением значений в вариационных рядах при сравнении показателей исследуемых групп использовались методы непараметрической статистики — критерий Манна-Уитни. Числовые данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей).

**Результаты и обсуждение**

Полученные результаты показали, что у больных с гриппом А (H1N1) наблюдались выраженные нарушения как в системе нейродеструкции-нейрорепарации головного мозга, так и в показателях эндотелиальной функции. При этом выявленные изменения находились в зависимости от степени тяжести состояния больных. Показатели GFAP (глиальный фибриллярный кислый протеин) составили 0,024 (0,022;0,04) в группе контроля и 0,829(0,559;1,290) у больных, что многократно превышает показатели здоровых лиц (p<0,001). A-NR2 в группе больных превышал контрольные показатели в

несколько раз (0,569 (0,530:0,930) — 2,131 (1,507:3,044) соответственно),  $p < 0,0001$ . Наблюдалось также существенное увеличение нейротрофического фактора BDNF в группе обследованных больных: 511,6 (186,9:1212,75) в сравнении с контрольными значениями — 21,81 (15,552:25,895),  $p < 0,001$ . Значимое увеличение нейроспецифических маркеров, с одной стороны, может указывать на деструктивные процессы в веществе головного мозга и, вероятно, повреждение гематоэнцефалического барьера, с другой, — косвенно свидетельствовать об активации компенсаторно-защитных реакций и механизмов нейропротекции. Отмеченные закономерности в общей группе больных высокопатогенным гриппом А (H1N1) одновременно сопровождалась нарушениями показателей эндотелиальной функции, что подтверждает патогенетическое значение микроциркуляторных нарушений в механизмах повреждения нервной системы при гриппе А (H1N1).

Эндотелин-1 образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глие, мезенгиальных клетках почек, печени и других органах. Более чем в 3 раза были увеличены показатели эндотелина-1 в общей группе больных: 2,24 (1,040:2,89) в сравнении с контролем 0,56 (0,483:0,795),  $p < 0,001$ . Аналогичную закономерность продемонстрировали и показатели оксида азота (NO total) (31,54 (27,205:43,47) и 66,11 (51,845:90,38)), который играет выжнюю роль, как в системе гемостаза в качестве физиологического регулятора, так и в нервной системе. NO играет также существенную роль в контроле мозгового кровотока и является нейротрансммитером, участвующим в синаптической передаче и модуляции нейроэндокринных функций [8].

При анализе показателей в группах больных, разделенных по критерию степени тяжести, были выявлены следующие закономерности: по мере нарастания тяжести клинической картины у больных с гриппом увеличивались уровни нейромаркеров деструкции и ишемии головного мозга. У больных, имеющих среднюю степень тяжести состояния, уровень GFAP в сыворотке крови составил 0,538 (0,373:0,653), что было почти в 26 раз больше контрольных значений ( $p < 0,001$ ). В группе больных с тяжелым течением заболевания этот показатель составил 1,022 (0,836:1,249) и в сравнении с контролем был увеличен почти в 50 раз ( $p < 0,001$ ). Подобная закономерность статистически значимо прослеживалась и в группе больных с летальным исходом: 2,126 (1,331:3,5) и 0,024 (0,02:0,04), соответственно ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина была получена и при изучении показателей A-NR2 в сравниваемых группах. У пациентов со средней степенью тяжести состояния уровень этого маркера составил 1,269 (0,88:1,541), в группе пациентов с тяжелым течением — 2,411 (2,063:2,948), а в группе умерших больных составил 5,0165 (3,141:8,259). Наличие антител к NR2 рецепторам в периферической крови, как известно, обусловлено дегенеративными процессами NMDA рецепторов и ишемическим повреждением мозга, а также указывает на значимое снижение функции ГЭБ. Достоверное различие выше представленных значений ( $p \leq 0,05$ ), а также динамическое увеличение показателей антител к NR2 глутаматэргическим рецепторам в сыворотке крови, по мере нарастания тяжести состояния также, позволяет судить о степени нарушения гематоэнцефалического барьера у больных гриппом А (H1N1). NSE (нейрон специфическая енолаза) также рассматривается как показатель повреждения ЦНС. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, определение этого белка в сыворотке крови дает информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера. Также NSE характеризует степень постишемического повреждения мозга [1]. При определении уровня NSE у больных удалось выявить статистически значимую связь ( $p \leq 0,05$ ) между степенью тяжести состояния и увеличением количества NSE в исследуемой сыворотке крови. У больных со среднетяжелым течением по-

казатель составил 3,039 (2,1:3,69), в группе с тяжелым течением — 5,774 (4,94:7,06) и у больных с летальным исходом — 7,676 (6,17:14,026)

В тоже время показатели нейротрофического фактора BDNF имели несколько иную закономерность в сопоставлении со степенью тяжести и были распределены следующим образом: при средней степени тяжести — 186,5 (137,7:471,8), в группе с тяжелым течением 100,527 (511,6:1371) и группе больных с последующим летальным исходом — 580,538 (196,625:1060,78). Во всех группах показатель существенно отличался от группы контроля 21,81 (15,55:25,895),  $p \leq 0,05$ . Как известно, основной функцией BDNF является нейропротекция — защита нейронов головного мозга в условиях ишемии и защита мотонейронов от гибели. Наблюдаемое снижение уровня BDNF в сыворотке крови у умерших больных относительно показателей группы с тяжелым течением, вероятно следует расценивать, как истощение компенсаторно-защитных механизмов, в том числе и показателей нейропротекции.

Схожую закономерность изменения продемонстрировали и показатели эндотелиальной дисфункции. В группе больных с летальным исходом наблюдалось снижение уровня эндотелина-1 и показателей оксида азота, которые при этом оставались выше значения группы контроля.

Результаты патоморфологических исследований 58 умерших больных с верифицированным диагнозом гриппа А (H1N1) во многом подтвердили полученные нами данные о выраженных нарушениях у больных гриппом в системе эндотелиальной функции и проницаемости ГЭБ, а также повреждении вещества головного мозга по показателям нейродеструкции при существенном снижении процессов нейрорепарации. В первую очередь, морфологические изменения указывали на грубые нарушения микроциркуляторных процессов сосудов головного мозга (полнокровие, стаз, кровоизлияния), причем указанные нарушения были выявлены на фоне резкого снижения тонуса церебральных артерий. Об этом косвенно свидетельствовали и наши данные о снижении уровня эндотелина-1 и показателей оксида азота в сыворотке крови у умерших больных, в сравнении с показателями больных со средней степенью тяжести. Выраженные нарушения проницаемости сосудов мозга сопровождались периваскулярным отеком, особенно в области сосудистых стенок боковых желудочков с признаками деформации дупликатуры эпендимы. На этом фоне нередко встречались очаговые нарушения проницаемости кровеносных сосудов, что усиливало периваскулярный отек отдельных структур мозга.

При микроскопическом исследовании изменений нервных клеток в изученных отделах мозга нарушения носили мозаичный характер: нейроны, особенно астроциты, обнаруживали признаки выраженной гидропической дистрофии, при этом наблюдалось набухание их цитоплазмы, гиперхроматоз, и укрупнение ядер. В целом нейроны головного мозга, включая астроциты, олигодендроциты, менингоциты, эпендимциты характеризовались признаками острой дистрофии с явлениями сморщивания. Косвенно, указанные дегенеративно — дистрофические процессы нервных клеток подтверждаются высокими показателями маркеров нейродеструкции у умерших больных, особенно GFAP и A-NR2, которые не только многократно превышали уровень контроля, но с высокой достоверностью были выше больных с гриппом А (H1N1) со средней степенью тяжести. Тяжесть нейродеструктивных процессов в головном мозге у умерших больных подтверждает и резкое снижение у этих больных показателей BDNF, отражающих процессы нейрорепарации.

В целом, по результатам морфологических исследований у 58 умерших больных с вирусологически подтвержденным диагнозом гриппа А (H1N1) у всех больных имели место признаки поражения центральной нервной системы.

Полученные данные позволили выделить следующие патоморфологические изменения при гриппе А (H1N1):

1. Доминирующее поражение микроциркуляторного русла (эффект деэндоотелизации; резкое повышение проницаемости сосудистой стенки с развитием отека и распространенных геморрагий; полимикротромбозы и др.);
2. Острые дегенеративно-дистрофические изменения всех клеточных компонентов головного мозга, корешков спинного мозга, нередко вплоть до некроза;

3. Воспалительные изменения мягких мозговых оболочек (в виде реализации серозного менингита) с вовлечением в патологический процесс ткани мозга (очаговый менингоэнцефалит), эпендимы ликворопроводящей системы, корешков спинного мозга (неврит).

Таким образом, проведенное исследование некоторых патогенетических механизмов повреждения нервной системы при гриппе А (H1N1) в сопоставлении с патоморфологической картиной подтверждает высокую нейрпатогенность этого варианта гриппа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.В. и др. Нейронспецифические белки — маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме // Медицина неотложных состояний — 2010. — Т.2, №27. — С.
2. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. — М.: Медицина, 1999. — 880 с.
3. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники — 5-е изд. — Л.: Медицина, 1969. — 645 с.
4. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Неврологический статус и его интерпретация / Под ред. М.М. Дьяконова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 240 с.
5. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Грипп типа А/H1N1(свиной грипп). // Медицинский вестник Башкортостана. — 2009. — №4. — С. 71.
6. Ширинов Ю.А., Говорин А.Н. Особенности неврологической симптоматики у больных с гриппом А (H1N1) // Итоги эпидемии гриппа А H1N1: материалы Всероссийской научно-практической конф. — Чита, 2010. — С. 103-105.
7. Чучалин А.Г. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1) по материалам аутопсий // Пульмонология. — 2010. — №1. — С. 5-11.
8. Guix F.X., et al. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain // Prog. Neurobiol. — 2005. — Vol.76. — №2. — P. 126-152.
9. Ekstrand J.J., et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza // Annals of Neurology — 2010. — Vol.68 — №5. — P. 762-766.

**Информация об авторах:** 672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ГОУ ВПО ЧГМА, тел. (3022) 35-43-24, факс: (3022) 32-30-58, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, govorin75@gmail.com  
Говорин Антон Николаевич — ассистент,  
Ширинов Юрий Александрович — к.м.н. профессор, заведующий кафедрой,  
Чарторижская Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая кафедрой.

© РЕПНИКОВА Р.В., ГОЛОФАЕВА О.И., БАРБАРАШ О.Л. — 2011  
УДК: 616.36-089.163

## ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ

Рената Витальевна Репникова<sup>1</sup>, Ольга Ивановна Голофаева<sup>1</sup>, Ольга Леонидовна Барбараш<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, клинической иммунологии и эндокринологии, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Квиткова, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, зав. — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш; <sup>2</sup>НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор — акад. РАМН Л.С. Барбараш, отдел мультифокального атеросклероза, зав. — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш)

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка взаимосвязи стресс-индуцированных нарушений эндотелиальной функции и цитокинового профиля с показателями суточного мониторинга артериального давления у пациентов в зависимости от наличия синдрома артериальной гипертензии (АГ) перед проведением плановой лапароскопической холецистэктомии. Выполнен анализ стресс-индуцированных нарушений гомеостаза у 100 пациентов, поступивших для проведения лапароскопической холецистэктомии. Приведена клиническая характеристика больных с оценкой маркеров гуморальной регуляции, эндотелиальной функции, воспаления и их взаимосвязь с показателями СМАД. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия синдрома артериальной гипертензии. У пациентов с АГ накануне операции, по сравнению с показателями, оцененными за 2 недели до планируемой госпитализации усугубляются проявления синдрома АГ по данным СМАД; регистрируется повышение уровня эндотелина и провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-6 и —8, а также снижение противовоспалительного интерлейкина-10, в отличие от пациентов без АГ. Пациенты с АГ перед оперативным вмешательством имеют проявления классического стресс-синдрома, характеризующегося не только повышением артериального давления, ЧСС, особенно накануне операции, но и дисбалансом про- и противовоспалительного цитокинового профиля, повышением эндотелина, по отношению к пациентам, не имеющим АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кортизол, эндотелин, цитокины, лапароскопическая холецистэктомия.

## PREOPERATIVE DYNAMICS OF INDICES OF BLOOD PRESSURE, ENDOTHELIAL FUNCTION AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHOLECYSTECTOMY

R.V. Repnikova<sup>1</sup>, O.I. Golofaeva, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, <sup>2</sup>Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, RAMS, Kemerovo)

**Summary.** The aim of the study was to evaluate the relationship of stress-induced violations of endothelial function and cytokine profile with the indicators of arterial pressure's daily monitoring of the patients depending on the availability of syndrome of arterial hypertension (AH) before planned laparoscopic cholecystectomy. The analysis of stress-induced

violations of homeostasis in 100 patients, admitted for laparoscopic cholecystectomy was performed. The clinical characteristic of patients with assessment of markers of humoral regulation, endothelial function, inflammation, and their relationship with the DMAP (the daily indicators of arterial pressure monitoring) is shown. Patients were divided into 2 groups depending on the presence of arterial hypertension. Patients with AH before surgery, compared with the indicators, evaluated for 2 weeks before the planned hospitalization, aggravated manifestations of hypertensive syndrome, according to the DMAP, recorded increase in endothelin and proinflammatory cytokines — interleukin 6 and 8, as well as reducing anti-interleukin — 10, in contrast to the patients without AH. Patients with AH before operation have classic stress syndrome, characterized by not only high arterial pressure, heart rate, especially on the eve of the operation, but also an imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokine profile, increased endothelin, with respect to the patients without AH.

**Key words:** arterial hypertension, cortisol, endothelin, cytokines, laparoscopic cholecystectomy.

Известно, что в качестве сопутствующей патологии у больных общехирургического профиля достаточно часто встречается артериальная гипертензия (АГ). Основную долю среди них составляют пациенты с низкими степенями АГ, однако и у таких пациентов повышен риск послеоперационных гемодинамических расстройств [9]. Известно, что пациенты с синдромом АГ также имеют высокий риск психоэмоциональных стресс-индуцированных нарушений гомеостаза. Принимая во внимание, что хирургическая операция является классической моделью стресса, можно ожидать, что стресс для больных с АГ в условиях оперативного вмешательства проявится дистрессом. У хирургических больных психоэмоциональное напряжение возникает уже на этапе ожидания оперативного вмешательства и достигает максимума накануне её [1, 4]. Высокий уровень психоэмоционального стресса может способствовать ишемическим повреждениям жизненно-важных органов и определять неблагоприятный прогноз оперативного вмешательства.

Психоэмоциональный стресс характеризуется патофизиологическими сдвигами в организме: гиперкатехоламинемией, избыточным выбросом гормонов коры надпочечников, нарушением равновесия в вегетативной нервной системе и высоким уровнем метаболизма, а также сопровождается активацией иммунного ответа. Взаимоотношения между стрессом и иммунитетом сложны и многогранны. Различные отделы головного мозга (гиппокамп, миндалинное тело, гипоталамус), связанные с эмоциональными реакциями и вегетативной регуляцией внутренних органов, участвуют и в иммунных реакциях. Происходящие во время стресса нейро-гуморальные сдвиги служат пусковым механизмом для развития иммунного ответа, что обуславливает биологическую взаимосвязь между стрессреализующей системой и иммунитетом [3, 5]. Однако до сих пор нет единого мнения о характере влияния стрессорных факторов на иммунные процессы и о механизмах, обеспечивающих это влияние. Принимая во внимание способность гормонов и медиаторов изменять течение иммунных процессов, нейрогормональные составляющие стрессорного синдрома можно рассматривать как важный фактор, определяющий характер и интенсивность влияния стресса на иммунные процессы. А для больных с АГ, наиболее склонных к повышенным стресс-реакциям, этот фактор может быть ответственным за формирование стресс-индуцированных нарушений гомеостаза, цитокинового профиля и эндотелиальной дисфункции.

**Цель исследования:** Оценить взаимосвязь стресс-индуцированных нарушений эндотелиальной функции и цитокинового профиля с показателями суточного мониторинга артериального давления у пациентов в зависимости от наличия синдрома АГ перед проведением плановой лапароскопической холецистэктомии.

#### Материалы и методы

В исследование включено 100 пациентов, поступивших в хирургический стационар Кемеровской областной клинической больницы для проведения плановой лапароскопической холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. Критериями включения явились:

наличие конкрементов в желчном пузыре, подтвержденные ультразвуковыми методами исследования, возраст пациентов от 45 до 59 лет (средний возраст по классификации ВОЗ), плановая госпитализация. Критерии исключения из исследования: симптоматическая АГ, ожирение, наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Перед началом исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Все пациенты в зависимости от наличия синдрома АГ были распределены на 2 группы: без АГ составили 48 (48,0%), с наличием синдрома АГ — 52 (52,0%) человека. Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1. Обе группы больных были уравнены по индексу массы тела, половому и возрастному составу.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливали согласно Национальным клиническим рекомендациями 2008 года Всероссийского научного общества кардиологов. Средняя длительность анамнеза АГ у обследованных пациентов составила 106,84 (71,24; 142,44) месяцев. I стадия АГ верифицирована у 12 (23,1%), II стадия — у 26 (50,00%) и III стадия — у 14 (26,9%) пациентов. В анамнезе выявлялся перенесенный инфаркт миокарда у 4 (7,7%) больных, по 2 случая (3,84%) острых нарушений мозгового кровообращения и нарушений ритма сердца. Среди факторов риска имели место гиперхолестеринемия у 26 (40,9%) и курение — у 10 (19,2%) пациентов. Среди пациентов с АГ антигипертензивную терапию получали 44 (84,6%) больных, из них регулярно — только 36 (81,8%) человек. Средняя продолжительность дооперационного периода у пациентов с АГ составила 3,53 (3,01;4,05) койко-дней, послеоперационного — 6,99 (6,04;7,94) койко-дней, общая продолжительность госпитализации — 10,58 (9,41;11,75) койко-дней.

У пациентов без АГ курение отмечено у 8 (33,33%) больных. Отягощенный наследственный анамнез

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от наличия синдрома АГ (n=100)

Параметры	Пациенты без АГ (n=48)	Пациенты с АГ (n=52)	p
Возраст (лет)	53,88 (52,60;55,15)	54,96 (53,10;56,82)	0,14
Пол, n (%)			
женщины	38 (79,17%)	46 (88,46%)	-
мужчины	5 (20,83%)	6 (11,54%)	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,52 (26,42;28,63)	29,65 (27,86;31,44)	0,08
Курение, n (%)	6 (12,50%)	10 (19,23%)	0,86
Холестерин, моль/л	3,91 (3,70;4,13)	5,29 (4,82;5,77)	<0,001
ИБС	-	22 (42,30%)	-
БА	-	1 (1,92%)	-
СД	-	2 (3,84%)	-
ЯБ желудка	1 (2,08%)	1 (1,92%)	-
ОНМК в анамнезе	-	2 (3,84%)	-
ИМ в анамнезе	-	4 (7,69%)	-

*Примечание:* ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, БА — бронхиальная астма, СД — сахарный диабет, ЯБ — язвенная болезнь, ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда.

по сердечно-сосудистым заболеваниям выявлен у 7 (29,17%) человек. Средняя продолжительность госпитального дооперационного периода у обследованных без синдрома АГ составила 2,70 (2,31;3,10) койко-дней, достоверно отличающаяся от средних значений среди пациентов с наличием АГ ( $p=0,04$ ), послеоперационного — 5,67 (5,04;6,28) койко-дней (при сравнении с АГ,  $p=0,14$ ). Общая продолжительность госпитализации достоверно отличалась от значений группы с АГ и была равна 8,38 (7,60;9,16) койко-дней ( $p=0,02$ ).

Всем включенным в исследование пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) автоматической системой ВРLab МНСДП — 2 ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород. Показатели артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью компрессионной пневматической манжеты, накладываемой на плечо пациента. Мониторирование АД проводилось в соответствии с этапами исследования: в течение суток за 2 недели до госпитализации и за сутки до операции. Исследование начиналось в 8 часов утра и продолжалось в течение 24 часов. В целом определялся тип суточной кривой АД. При суточном индексе (СИ) 10-20% тип кривой характеризовали как «dipper», менее 10% — «non — dipper», менее 0% — «night-peaker», более 20% — «over dipper». Обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных компьютерных программ.

Одновременно со СМАД проводилось исследование показателей неспецифического воспаления — цитокинов. Определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови оценивалось количественно методом твердофазного иммуноферментного анализа. Забор крови для лабораторных исследований проводился из кубитальной вены строго натощак с 7.00 до 8.00 часов. Сыворотку замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Уровни цитокинов — интерлейкина 1 $\alpha$  — ИЛ-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$  Human test), интерлейкина 6 — ИЛ-6

(IL-6 Human test), интерлейкина 8 — ИЛ-8 (IL-8 Human test), интерлейкина 10 — ИЛ-10 (IL-10 Human test) и эндотелина (Biomedica ENDOTELIN) в сыворотке крови определялись специальными тест наборами (Bio Source International Inc. USA) с последующей колориметрической оценкой концентраций цитокинов (Stut Fax 3300 580/630 Нм). Уровень кортизола определяли твердофазным иммуноферментным анализом, используя набор фирмы «Алкор Био» (Россия). Считывание результатов проводили на планшетном ридере «Униплан», Россия.

Статическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 8.0. Для анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики, рассчитывались средние значения показателей с определением доверительного интервала. Независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Динамику показателей во времени оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществлялся методом ранговой корреляции Спирмэна. Различия в сравниваемых группах считались значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При оценке средних показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с АГ в предоперационном периоде за 2 недели до госпитализации значимо более высокими были показатели САД (среднее, дневное и ночное), пульсовое АД (ПАД) дневное и ночное, ЧСС (среднее суточное и ночное), а за сутки до операции отмечены более высокие показатели САД (среднее, дневное и ночное), а также ДАД суточное, ПАД (дневное и ночное) и ЧСС ночью, по сравнению с пациентами без АГ (табл. 2).

Далее у пациентов в зависимости от наличия синдрома АГ были проанализированы показатели гормонального статуса, маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль (табл. 3).

У пациентов с АГ отмечены значимо более высокие исходные концентрации ИЛ-1 $\alpha$  ( $p=0,03$ ), а также имела место тенденция к более высоким уровням ИЛ-8, по сравнению с пациентами без АГ. Перед операцией наблюдалась иная картина: более чем в 1,5 раза были выше показатели эндотелина ( $p=0,01$ ), в 2,3 раза — провоспалительного ИЛ-8 ( $p=0,03$ ) при тенденции к более низким значениям уровня противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов с АГ, по сравнению с лицами без АГ.

Общеизвестно, что основным проявлением стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма адаптации [3]. Однако у пациентов с АГ не выявлено достоверной динамики содержания кортизола перед операцией. Факт отсутствия изменений концентрации кортизола, возможно, связан с наличием у обследованных пациентов хронического заболевания. Так, существует мнение о наличии у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией состояния, подобного хроническому стрессу [4, 12]. С этих позиций чрезмерный по силе раздражитель в условиях хронического стресса может не повышать уровень стрессреализующих гормонов крови, а напротив, даже его снижать [1, 5]. В

Характеристика показателей СМАД у пациентов в зависимости от наличия синдрома АГ

Показатели	Пациенты без АГ (n=48)	Пациенты с АГ (n=52)	p
За 2 недели до госпитализации			
САД среднее суточное, мм рт.ст.	115,26 (110,28;120,25)	122,58 (118,15;127,00)	0,01
САД день, мм рт. ст.	117,21 (111,99;124,43)	125,15 (120,58;129,73)	0,01
САД ночь, мм рт. ст.	111,16 (105,49;116,83)	114,73 (109,87;119,59)	0,03
ДАД среднее суточное, мм рт.ст.	73,69 (69,84;77,53)	75,38 (72,34;78,43)	0,08
ДАД день, мм рт. ст.	75,00 (70,93;79,07)	77,19 (73,93;80,56)	0,07
ДАД ночь, мм рт. ст.	70,58 (66,53;74,63)	69,27 (65,96;72,53)	0,61
ПАД день, мм рт. ст.	41,95 (39,19;44,69)	47,73 (44,48;50,97)	<0,001
ПАД ночь, мм рт. ст.	40,58 (37,85;43,31)	47,73 (44,48;50,97)	0,03
ЧСС среднее суточное, уд. в мин	66,92 (64,18;69,66)	69,96 (65,47;74,45)	0,01
ЧСС день, уд. в мин	68,73 (65,93;71,54)	70,75 (66,05;75,45)	0,20
ЧСС ночь, уд. в мин	59,73 (56,67;62,79)	66,63 (62,43;70,82)	<0,001
За 24 часа до операции			
САД среднее суточное, мм рт.ст.	119,53 (113,87;125,19)	131,77 (125,22;138,32)	<0,001
САД день, мм рт. ст.	121,37 (115,59;127,15)	134,31 (128,09;140,52)	<0,001
САД ночь, мм рт. ст.	117,58 (110,83;124,33)	123,92 (115,81;132,03)	0,01
ДАД среднее суточное, мм рт.ст.	76,11 (72,12;80,09)	79,12 (75,26;82,97)	0,04
ДАД день, мм рт. ст.	77,42 (73,09;81,75)	81,92 (78,03;85,82)	0,04
ДАД ночь, мм рт. ст.	75,79 (70,75;80,83)	71,88 (67,50;76,27)	0,89
ПАД день, мм рт. ст.	44,11 (41,36;46,85)	52,15 (48,12;56,18)	<0,001
ПАД ночь, мм рт. ст.	41,79 (39,32;44,26)	52,15 (48,12;56,18)	<0,001
ЧСС среднее суточное, уд. в мин	69,38 (65,93;72,83)	70,33 (66,52;74,14)	0,65
ЧСС день, уд. в мин	71,35 (67,53;75,16)	71,54 (67,43;75,65)	0,86
ЧСС ночь, уд. в мин	63,46 (60,28;66,64)	66,45 (62,50;70,42)	0,01

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление.

Показатели гормонального профиля, эндотелиальной дисфункции и воспаления у пациентов в зависимости от наличия синдрома АГ исходно (за 2 недели до госпитализации) и перед операцией (за 24 часа до операции)

Пациенты	Показатели					
	Кортизол, нмоль/л	Эндотелин, фмоль/мл	ИЛ-1α, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
За 2 недели до госпитализации						
Без АГ (n=48)	491,30 (391,50;548,00)	0,61 (0,44;0,92)	0,78 (0,76;0,79)	0,86 (0,61;1,94)	4,17 (2,43;6,29)	1,69 (1,18;2,02)
С АГ (n=52)	535,60 (441,50;645,70)	0,68 (0,56;1,37)	0,82 (0,78;0,89)	1,16 (0,55;1,91)	6,74 (5,02;31,32)	1,24 (0,94;2,04)
p	0,25	0,43	0,03	0,66	0,06	0,47
Перед операцией						
Без АГ (n=48)	523,00 (460,20;767,20)	0,64 (0,49;0,86)	0,79 (0,70;0,83)	0,86 (0,69;1,60)	4,48 (3,46;7,46)	1,43 (1,29;1,68)
С АГ (n=52)	534,40 (474,50;766,80)	1,03 * (0,72;1,28)	0,81 (0,76;0,89)	1,47 * (1,01;1,96)	10,15 ** (4,16;36,27)	0,93 * (0,75;1,65)
p	0,89	0,01	0,18	0,38	0,03	0,09

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  между аналогичными показателями в группе пациентов с АГ.

приведенном исследовании при оценке эндотелиальной дисфункции было обнаружено достоверное повышение в крови перед оперативным вмешательством по сравнению с исходным уровнем концентрации вазоконстриктора — эндотелина (на 51,91%;  $p = 0,02$ ). Кроме того, в предоперационном периоде отмечалось повышение концентраций провоспалительных цитокинов. Так, в день операции, по сравнению с исходным уровнем, у обследованных больных наблюдалось повышение концентраций цитокинов — ИЛ-6 на 26,30% ( $p = 0,05$ ) и ИЛ-8 — на 50,59% ( $p = 0,01$ ). Согласно данным литературы, ИЛ-1α относится к главным медиаторам развития местной воспалительной реакции [6, 11]. Однако в настоящем исследовании не выявлено значимой динамики данного маркера в предоперационном периоде. Одновременно с увеличением содержания провоспалительных цитокинов отмечено уменьшение на 25,3% ( $p = 0,02$ ) содержания противовоспалительного цитокина — ИЛ-10. Являясь супрессором синтеза провоспалительных цитокинов, можно предположить, что его снижение связано с риском развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений. Выявлены корреляционные связи между изучаемыми биомаркерами и параметрами суточного мониторинга АД. Так, за 2 недели до предполагаемой хирургической процедуры выявлена положительная связь концентрации эндотелина в сыворотке крови с величиной утреннего подъема САД ( $r = 0,423$ ;  $p = 0,03$ ), а за 24 часа до операции между содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови и величиной утреннего подъема САД ( $r = 0,436$ ;  $p = 0,03$ ).

Таким образом, у пациентов с АГ по данным суточного мониторинга АД за 24 часа до операции усугубляются проявления синдрома АГ в виде повышения среднесуточных, ночных и дневных показателей АД. Проведение СМАД в дооперационном периоде позволяет дополнительно выявить пациентов с некомпенсированными цифрами АД и выделить группу повышенного риска развития периоперационных осложнений. Данный факт может быть использован не только для предоперационной риск-стратификации, но и оценки качества и эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

В настоящем исследовании перед оперативным вмешательством у пациентов с АГ было обнаружено достоверное повышение концентрации мощного вазоконстриктора — эндотелина, что является одним из условий ухудшения перфузии жизненно-важных органов и создает предпосылки ишемического и метаболического повреждения тканей и органов [2, 8, 10]. Повышенная нагрузка на сердце, увеличение минутного и ударного объема крови способны повлечь за собой энергетическое голодание сердечной мышцы, что запускает каскад

воспалительных процессов и развитие «порочного круга» [13, 14].

Цитокины относят к новой самостоятельной системе регуляции, существующей наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза. Все эти три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы [3, 5, 7]. Существует точка зрения, основанная на том, что связующим звеном острых и хронических эмоциональных стрессов и клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний является субклиническое воспаление. Даже, у здоровых людей синдром выгорания — хроническое эмоциональное состояние — активизирует белки острой фазы (С-реактивного белка и фибриногена).

Представленные в настоящей работе данные о различиях в цитокиновом профиле у пациентов с АГ с плановой лапароскопической холецистэктомией в зависимости от развития осложнений позволяют прийти к выводу о том, что субклиническое воспаление является одним из механизмов, определяющим прогноз у данной категории пациентов. Так, среди пациентов с послеоперационными осложнениями накануне операции наблюдался более высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, а уровень ИЛ-10, наоборот, снижался. Установлено, что ИЛ-10, продуцируемый различными клетками воспаления, в основном макрофагами, является многоликим противовоспалительным интерлейкином. Основные эффекты ИЛ-10 опосредованы ингибированием прототипа провоспалительного клеточного фактора транскрипции — карра β, что, в итоге, ограничивает тканевой фактор экспрессии, что, в итоге снижает риск развития как гнойно-септических, так и сердечно-сосудистых осложнений [15].

Известно, что повышение содержания провоспалительных интерлейкинов, в частности ИЛ-8, опосредует повреждение сосудистого эндотелия. Повышение активности ИЛ-6, мультифункционального провоспалительного и вазодепрессивного цитокина, ассоциируется с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы [6, 11]. Приводятся данные и о том, что ИЛ-6 повышает секрецию кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе [3]. Данный факт проявился в настоящем исследовании более высокими показателями кортизолемии и уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов с наличием послеоперационных осложнений. Принимая во внимание тот факт, что ИЛ-6 способен вызывать дисфункцию миокарда и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, а ИЛ-8 ответствен за индукцию адгезивных молекул, осуществляющих взаимодействие лейкоцитов и эндотелия и последующую лейкоцитарную экстравазацию в месте воспалительной реакции, можно думать, что повышение содержания

данных цитокинов у пациентов с АГ может быть ответственно и за более тяжелый (осложненный) госпитальный прогноз. В свою очередь, стресс-индуцированные нарушения гомеостаза, выявленные у этой категории лиц, дают возможность прогнозировать течение послеоперационного периода.

Таким образом, пациенты с АГ перед оперативным

вмешательством имеют проявления классического стресс-синдрома, характеризующегося не только повышением артериального давления, но и дисбалансом про- и противовоспалительного цитокинового профиля, повышением эндотелина. Выраженность стресс-реакции может выступать в качестве прогностического фактора в отношении развития послеоперационных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Шабалина Л.В., Берген Е.И. и др. Феномен предоперационного стресса у больных ИБС. Оценка его клинической и прогностической значимости // Тер. архив. — 1998. — №12. — С. 31-35.
2. Бахтияров Р.З., Забиров М.Р. Гипертоническая болезнь и эндотелиальная дисфункция // Вестник ОГУ. — 2004. — № 4. — С. 114-118.
3. Гончарова Н.Д., Шмалый А.В., Маренин В.Ю. и др. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — №11. — С. 574-577.
4. Горбат Т.В., Нечесова Т.А. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии // Здоровоохранение. — 2007. — № 7. — С. 36-38.
5. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем // Symposium. — 2004. — №3. — С. 159.
6. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах // Хирургия. — 2006. — № 11. — С. 11-16.
7. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммунновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия: Монография (Этюды современной иммунологии и иммунонутриентологии; вып.1) — К.: «Віпол», 2008. — 592с.
8. Мелешко В. А., Лукьянова М.А., Войновский Е.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения хирургических вмешательств: современные подходы к прогнозированию и предупреждению // Хирургия. — 2006. — №4. — С.10-15.
9. Нечаева Г.И., Зверев С.А. Нарушение гемодинамики и профилактика ишемических осложнений у больных артериальной гипертензией при лапароскопической холецистэктомии // Анестезиология и реаниматология. — 2006. — №2. — С.32-35.
10. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — №10. — С. 3-9.
11. Шаврин А.П., Хаваева Я.Б., Черешнев В.А. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — №3. — С.15.
12. Freeman W.K., Gibbons R.J. Perioperative cardiovascular assessment of patients undergoing noncardiac surgery // Mayo Clin Proc. — 2009. — Vol.84, №1. — P.79-90.
13. Packard R.R., Libby P. Inflammation and atherosclerosis: from vascular biology to biomarkers discovery and risk prediction // Clin. Chem. — 2008. — Vol. 54. — P. 29-34.
14. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery, European Society of Cardiology; European Society of Anaesthesiology // Eur Heart J. — 2009. — Vol.30. — P.2769-2812.
15. Wullaert A., Van Leo G., Heyniuck K., et al. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappa  $\beta$ : effect on liver homeostasis and beyond // Endocr. Rev. — 2007. — Vol. 28, №4. — P. 365-386.

**Информация об авторах:** 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 а, КемГМА, тел. (3842) 39-65-12, e-mail: rvrkem@mail.ru

Репникова Рената Витальевна — к.м.н., ассистент кафедры,

Голофаева Ольга Ивановна — аспирант кафедры,

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., профессор, заведующая отделом, заведующая кафедрой.

© ДОЛГИХ Т.И., БАРИНОВ С.В., ЗАПАРИЙ Н.С., КАДЦЫНА Т.В., МИНАКОВА Е.Ю. — 2011  
УДК 578.264.2 : 578.5 + 616.9-053.7

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Татьяна Ивановна Долгих, Сергей Владимирович Баринов, Наталья Сергеевна Запарий,  
Татьяна Владимировна Кадцына, Елена Юрьевна Минакова

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков,  
центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. Т.И. Долгих)

**Резюме.** Изучена роль вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в формировании патологии у 385 лиц молодого возраста с инфекционным синдромом, рецидивирующими ангинами, синдромом потери плода и с хронической ВЭБ-инфекцией. Изучены клиничко-лабораторные параллели, показана частота встречаемости лабораторных маркеров: ДНК, антител IgM и IgA к ВЭБ. Установлено, что ВЭБ может индуцировать гибель плода, особенно при наличии мутантных аллелей в генах CD14, TLR2 и IL-4. Представлены факторы риска развития внутриутробной инфекции. Использование Western-blot показало частое присутствие IgMr45 (42,4%) и IgMr79 (36,3%) при активности процесса, IgMr43 и IgGr27 коррелировало с тяжестью течения, а синтез IgMr65, IgMr33 — с гепато- и сплено-мегалией. Предложено расширение показаний для обследования взрослых пациентов на ВЭБ-инфекцию.

**Ключевые слова:** Вирус Эпштейна-Барр, инфекция, гибель плода, ПЦР, Western-blot.

## PATHOGENETIC VALUE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN PATHOLOGY DEVELOPMENT IN YUONG PEOPLE

T.I. Dolgikh, S.V. Barinov, N.S. Zapary, T. V. Kadtsyna, Ye. Yu. Minakova  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The role of Epstein-Barr virus in pathology forming in 385 young people with infectious syndrome, recurrent quinsy, fetus loss syndrome and chronic EBV- infection has been studied. Clinical and laboratory parallels were studied, laboratory markers prevalence: DNA, EBV-IgM and IgA antibodies were shown. It has been found that EBV may cause

fetal death, especially in the presence of mutant alleles in CD 14, TLR2 and IL-4 genes. Risk factors of intrauterine infection development have been defined. Western-blot using showed the prevalence of IgMp45 (42,4%) and IgMp79 (36,3%) in the process activity, IgMp43 and IgG27 correlated with severity of the course and IgMp65, IgMp33 — with hepato- and splenomegaly. Broadening the indications for EBV-infection examination in adult patients has been suggested.

**Key words:** Epstein-Barr virus, infection, fetal death, PCR, Western-blot.

В последнее десятилетие на фоне роста герпесвирусных инфекций и иммунодефицитных состояний в популяции особое место занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Публикации последних лет свидетельствуют о том, что ВЭБ-инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций [4, 5, 7]. Разнообразие ее клинических форм связывают с персистенцией вируса [2, 5], который способен вызывать заболевание как у детей, так и у взрослых [4, 5, 7]. В настоящее время устоявшееся мнение врачей о ВЭБ-инфекции, как инфекции детского возраста, пересмотрено в сторону расширения представления о патогенетической значимости этого вируса [8, 10]. Новый взгляд на проблему герпесвирусных инфекций показал, что ВЭБ может приводить к внутриутробному инфицированию плода с неблагоприятными исходами беременности и влиять на состояние здоровья детей [1, 5, 6, 8, 9]. С этим вирусом связывают наличие лимфопролиферативных заболеваний, в том числе и у больных СПИДом [4, 10]. Неадекватность иммунного ответа и клиническая манифестация инфекционной патологии вследствие реактивации герпесвирусов могут быть результатом взаимодействия нескольких мутантных генов иммунного ответа, что определяет еще одно направление поисков предикторов развития инфекции.

Целью исследования явилось изучение патогенетической значимости вируса Эпштейна-Барр в формировании патологии у лиц молодого возраста.

#### Материалы и методы

На первом этапе работы при случайной выборке обследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) 1646 жителей г.Омска в возрасте от 18 лет до 39 лет. При этом установлена серопозитивность по отношению к ВЭБ, которая составила 74,0%. На втором этапе в открытое проспективное контролируемое исследование были включены 385 пациентов (средний возраст 25,6±5,8 год), в том числе 251 женщина и 134 мужчины, которые разделены на следующие группы: I группа — 126 пациентов с инфекционным синдромом (гепатоспленомегалия, гепатит неясной этиологии, длительный субфебрилитет, лимфаденопатия); II группа — 85 пациентов с рецидивирующими ангинами; III группа — 95 женщин с внутриутробной гибелью эмбриона/плода. В отдельную (IV) группу выделены 79 человек с хронической ВЭБ-инфекции (реактивация). От всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Контроль представлен 106 донорами. Диагноз базировался на выявлении ДНК вируса, специфических IgM, IgA, EA-IgG [3]. Основным материалом для исследования служили: кровь, соскобы со слизистой полости рта и миндалин, ткани погибших эмбрионов/плодов. Параллельно проводили ПЦР, направленную на выявление ДНК вируса простого герпеса I и 2 типов (ВПГ-1,2) и цитомегаловируса (ЦМВ). Использовали наборы «АмплиСенс» с детекцией по конечной точке (ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», г. Москва). IgM и IgG к ВЭБ определяли в ИФА на тест-системах ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.), а IgA — на наборах компании «Euroimmun AG» (Германия). 79 образцов сыворотки тестировали в иммуноблоте (Western-blot) на тест-системах производства «Euroimmun AG» и «Immundiagnostik» (Германия). При воспалительных заболеваниях зева делали бактериологический посев на микро-

флору. В тканях плодов определяли полиморфизмы генов врожденного иммунитета методом ПЦР (наборы ООО «Литех», Москва).

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «STATISTICA-6» с использованием параметрических и непараметрических методов:  $\chi^2$ , метод углового преобразования Фишера (РФ), критерий Манна-Уитни (U). Корреляционные взаимосвязи устанавливались при расчете коэффициента Пирсона и с помощью коэффициента Гамма (Gamma, G). Различия величин признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости маркеров ВЭБ-инфекции показал, что в группах пациентов статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем присутствовали ДНК ВЭБ и серологические маркеры инфекции (табл. 1). При этом в I группе чаще в 2,2 раза ( $p = 0,03$ ) детектирована ДНК в клетках крови, а при рецидивирующих ангинах — чаще в соскобах (в 3,4 раза;  $p = 0,02$ ), что обосновывает целесообразность забора соответствующего биологического материала для исследования. При наличии инфекционного синдрома, сопряженного с ВЭБ, установлена прямая корреляционная связь с гепатомегалией ( $R = 0,63$ ), спленомегалией ( $R = 0,72$ ) и гепатитом ( $R = 0,69$ ), что подтверждает вклад ВЭБ в патологию гепатобилиарной системы. Следует отметить наличие жалоб на головные боли у 77,8% лиц и признаков поражения мозга в виде гидроцефального синдрома, кист и кальцинатов ( $R = 0,65$ ). Во II группе чаще имела место реактивация, что подтверждено синтезом IgA и «ранних» IgG, которые выявлялись по сравнению с ВЭБ-IgM достоверно чаще в 2,4 и в 3,5 раза соответственно ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,02$ ). При посеве в 74,1% случаев была выделена бактериальная микрофлора (преимущественно гемолитический стрептококк и *Staphylococcus aureus*) и грибы рода *Candida* (у 17,6% пациентов). Ассоциации ВЭБ с бактериальной микрофлорой и грибами встречались в 73,2%. В данной группе больные предъявляли жалобы на слабость (82,4%), головную боль (63,5%), субфебрилитет (80,04%). Лимфаденопатия установлена у 69,4%, гепатит и гепатомегалия — у 32,9%, спленомегалия — у 21,2% больных.

При анализе результатов обследования III группы (табл. 1) был подтвержден вклад ВЭБ в структуру перинатальных потерь, при этом ДНК в крови обнаруживалась в 36,8% (в 4,4 раза чаще, чем при исследовании соскобов;  $p = 0,01$ ), что свидетельствовало об активности вируса. Анализ анамнестических данных показал, что 33,7% женщин страдали рецидивирующими анги-

Таблица 1  
Частота встречаемости маркеров ВЭБ-инфекции в отдельных группах

Показатель	I группа (n=126), абс. (%)	II группа (n=85), абс. (%)	III группа (n=95), абс. (%)	Контроль (n=106), абс. (%)
ДНК ВЭБ (кровь)	39 (31,0%)*	18 (21,2%)*	35 (36,8%)*^	4 (3,8%)
ДНК ВЭБ (соскоб)	18 (14,3%)*	41 (48,2%)*#	8 (8,4%)*^	не проводили
ВЭБ-IgM	14 (11,1%)*	12 (14,1%)*	13 (13,6%)*	2 (1,8%)
ВЭБ-IgA	19 (15,1%)*	29 (34,1%)*#	23 (19,8%)*^	4 (3,8%)
ВЭБ-EA-IgG	25 (19,8%)*	42 (49,4%)*#	38 (40,0%)*	5 (4,7%)

Примечание: \* — значимость различий между группами пациентов и контролем ( $p < 0,05$ );

# — значимость различий между I и II группами ( $p < 0,05$ );

^ — значимость различий между II и III группами ( $p < 0,05$ )

нами, а 17,9% перенесли инфекционный мононуклеоз. Данный факт обосновывает необходимость учета анамнестических данных для обследования на ВЭБ-инфекцию и проведения прегравидарной подготовки (прежде всего женщин с синдромом потери плода). Рациональность такого подхода подтверждается результатами молекулярно-генетических исследований тканей погибших эмбрионов/плодов, которые показали наличие ДНК ВЭБ в 36% случаев. Выявление положительных ассоциативных связей ( $R=0,82$ ,  $p=0,001$ ) при параллельном определении полиморфизмов генов позволило прийти к заключению, что ВЭБ способен индуцировать гибель плода, особенно в случае носительства мутантных аллелей генов иммунного ответа (159 С/Т в гене CD14, Arg753Gln в гене TLR2, C589T в гене IL-4). При установлении причинно-следственных связей выявлены наиболее значимые критерии риска развития внутриутробной ВЭБ-инфекции: перенесенный инфекционный мононуклеоз ( $p=0,01$ ), рецидивирующие ангины ( $p=0,02$ ), гепатит и гепатоспленомегалия ( $p=0,003$ ); угроза прерывания беременности ( $p=0,005$ ), задержка развития плода ( $p=0,04$ ), хроническая плацентарная недостаточность ( $p=0,003$ ), многоводие ( $p=0,02$ ), кальциматы плаценты ( $p=0,03$ ); наличие ДНК ВЭБ в крови ( $p=0,007$ ), специфических IgM ( $p=0,03$ ), IgA ( $p=0,02$ ), носительство мутантных аллелей генов иммунного ответа ( $p=0,007$ ). Последующая прегравидарная подготовка женщин с герпесвирусной инфекцией по стандартной схеме улучшила исходы беременности: преждевременное прерывание беременности снизилось до 18,7% (в 3,7 раза) и антенатальная гибель плода — до 0,8%.

При клинико-лабораторном мониторинге пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией (IV группа) установлено наличие у них следующих симптомов: слабость (98%), головная боль (95%), фарингит (95%), субфебрилитет (94%), лимфаденопатия (94%), сыпь (16,5%), зуд (19%), жжение в глазах (19%). Последние два признака были связаны с наличием микст-инфекции (ВЭБ-инфекция, ассоциированная с герпетической инфекцией). Гепатомегалия и спленомегалия встречались в 10,1% и в 20,2% случаев соответственно. Наряду с фарингитом, частота острых респираторных заболеваний достигала 8-10 раз в год. Лимфаденопатия проявлялась преимущественным увеличением шейных групп, реже — подмышечных и паховых лимфатических узлов. Характер сыпи был неоднозначный: у 6 пациентов имела место угревая сыпь, у 7 — везикулезная сыпь на коже лица. В единичных случаях имело место поражение глаз в виде конъюнктивита (3 случая), склерита (2 случая), кера-

тита, увеита и иридоциклита (по 1 случаю), неврита (1 случаю). У двух пациентов наблюдалась холодовая крапивница.

Для установления фазы инфекционного процесса ДНК возбудителя определяли в крови (детектирована у 25,3% больных) и в соскобе со слизистой зева (выделена в 19,0% случаев), при этом параллельно с генетическим материалом вируса IgM и (или) EA-IgG присутствовали (по результатам ИФА) в 14,3% случаях. В 7,6% случаев наряду с ДНК ВЭБ была выделена ДНК ЦМВ, в 24,1% случаев — ДНК ВПГ 1 и 2 типа, что свидетельствует о том, что ВЭБ-инфекция нередко протекает в виде смешанной инфекции и приводит к более тяжелому течению инфекционного процесса ( $R=0,73$ ,  $p=0,01$ ).

Применение иммуноблота показало, что при активной инфекции чаще синтезировались белки IgMp45 (42,4%) и IgMp79 (36,3%). У 15,1% больных были IgMp93, IgMp125, IgMp43, IgMp22, IgMp33. Антитела класса IgGp22, IgGp93 и IgGp40 регистрировались в 97%, 94,1% и 88,2% соответственно. В 55,8% выявлены IgG p41, IgG p43, IgG p45, реже присутствовали IgG p27 (14,7%). Показано, что наличие IgMp43 и IgGp27 связано с тяжестью течения ( $R=0,69$ ;  $U$ ;  $p=0,03$ ), а белки IgMp65 и IgMp33 сопровождали гепато- и спленомегалию ( $G=1,00$ ,  $p=0,01$ ). В фазу реактивации выявлены положительные корреляционные связи между поражением ЦНС и синтезом IgMp45 ( $G=1,00$ ,  $p=0,01$ ), IgGp125 ( $G=1,00$ ,  $p=0,03$ ), IgGp65 ( $G=1,00$ ,  $p=0,009$ ) и IgGp33 ( $G=0,75$ ,  $p=0,01$ ), IgGp45 ( $G=1,00$ ,  $p=0,005$ ), IgGp93 ( $G=1,00$ ,  $p=0,04$ ). Это подтверждает влияние вируса на ЦНС у лиц молодого возраста.

Таким образом, результаты исследования показали значимость ВЭБ в формировании патологии у лиц молодого возраста и доказали, что вирус может индуцировать гибель плода, особенно в случае наличия мутантных аллелей генов иммунного ответа CD14, TLR2 и IL-4. Полученные данные свидетельствуют в пользу необходимости расширения показаний для обследования взрослых пациентов на ВЭБ-инфекцию. Особую группу наблюдения должны составить женщины с синдромом потери плода и беременные при наличии у них факторов риска развития перинатальной инфекции. Предварительные результаты применения иммуноблота свидетельствуют, с одной стороны, о возможном его использовании в диагностике ВЭБ-инфекции и при мониторинге больных с данной патологией, а с другой стороны, нацеливают на дополнительное обследование пациентов с поражением мозга и гепатобилиарной системы с целью оптимизации диагностики и рациональной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2010. — Т. 9. №3. — С. 61-71.
2. Гервазиева В.В., Самойликов П.В. Взаимодействие вирусов семейства *Herpesviridae* с иммунной системой человека // *Аллергология и иммунология*. — 2010. — Т. 11, №1. — С.31-41.
3. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика — основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2008. — №1. — С. 49-51.
4. Исаков В. А., Архитова Е. И., Исаков Д. В.. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 301 с.
5. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Эпштейн-Барр-вирусная

инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики // *Лечащий врач*. — 2010. — №10. — С. 40-44.

6. Avgil M., Diav-Citrin O., Shechtman S., Arnon J., et al. Epstein-Barr virus infection in pregnancy—a prospective controlled study // *Reprod Toxicol*. — 2008. — Vol. 25, №4. — P. 468-471.

7. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection // *The New Engl. J. of Med*. — 2000. — Vol. 343, №7. — P. 481-491.

8. Cordeiro A., Machado A.I., Borges A., et al. Burkitt's lymphoma related to Epstein-Barr virus infection during pregnancy // *Arch. Gynecol. Obstet*. — 2009. — Vol. 280, №2. — P. 297-300.

9. Eskild A., Bruu A.L., Stray-Pedersen B., Jenum P. Epstein-Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. // *B.J.O.G.* — 2005. — Vol. 112, №12. — P. 1620-1624.

10. Navarro W.H., Kaplan L.D. AIDS-related lymphoproliferative disease // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, №1. — P. 13-20.

**Информация об авторах:** 644001, Омск-1, ул. 20 лет РККА, д. 15. Омская государственная медицинская академия, ЦНИЛ, тел. 8(3812)37-03-43; факс (3812) 36-17-90. E-mail: dolgih-ti@mail.ru  
Долгих Татьяна Ивановна — д. м.н., профессор, заведующая лабораторией;  
Баринин Сергей Владимирович — д.м.н., заведующий кафедрой;  
Запарий Наталья Сергеевна — к.м.н., ассистент; Кадцына Татьяна Владимировна — к.м.н., ассистент;  
Минакова Елена Юрьевна — младший научный сотрудник.

## ПАРАВАЗАЛЬНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ВНУТРИОРГАНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРВОМ ПЕРИОДЕ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Виктория Викторовна Никель, Альберт Александрович Касимцев, Влада Петровна Ефремова  
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра анатомии человека, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Николаев)

**Резюме.** С помощью гистотопографических и гистологических методов была изучена структурная организация паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения в первом периоде зрелого возраста. Объектом исследования стали легкие 24 трупов мужчин в возрасте 22-35 лет, скончавшихся от причин, не связанных с заболеваниями органов дыхания. Выявлено, что в этот возрастной период она довольно трудно дифференцируется от наружного адвентициального слоя сосудистой стенки за счет тесной анатомической и функциональной взаимосвязи. Однако отличительные особенности структурной организации волокнистой стромы позволяют выделить ее в самостоятельную структуру соединительнотканного остова легких отдельно от наружной оболочки сосудистой стенки.

**Ключевые слова:** паравазальная соединительная ткань, внутриорганные кровеносные сосуды малого круга кровообращения, первый период зрелого возраста.

## PARAVASAL CONNECTIVE TISSUE OF INTRAORGANIC VESSELS OF SMALL CIRCLULATION OF BLOOD IN THE FIRST PERIOD OF MATURE AGE

V.V. Nickel, A.A. Kasimtsev, V.P. Efremova  
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky)

**Summary.** With the help of histologic methods the structural organization of paravasal connective tissue of the intraorganic blood vessels of the small circle of blood circulation in the first period of mature age has been investigated. The object of research were the lungs taken from 24 corpses of men aged 22-35 years, who died of the reasons, not associated with the diseases of respiratory organs. It has been revealed, that during this age period it is differentiated from external layer of a vascular wall with difficulty due to close anatomic and functional interrelation. However distinctive features of the structural organization of fibrous skeleton allow to allocate it into independent structure of connective skeleton of lungs separately from an external membrane of a vascular wall.

**Key words:** paravasal connective tissue, intraorganic blood vessels of small circle of the blood circulation, the first period of mature age.

Изучение строения соединительнотканного каркаса сосудистой стенки и окружающей его ткани на этапах пре- и постнатального онтогенеза имеет важное значение, в связи с тем, что кровоснабжение и функция органа находятся в прямой зависимости [2,1,6].

Паравазальная соединительная ткань, выделенная впервые, как нозологическая единица еще Т.Д. Никитиной (1972, 1986), выполняет не только фиксацию кровеносного сосуда в пределах окружающих тканей органа, но может рассматриваться и как структура, влияющая на гемодинамику органа и степень кровоснабжения стенки самого кровеносного сосуда.

В настоящее время в литературе представлены разрозненные описания, отражающие структуру соединительной ткани вокруг крупных сосудисто-нервных пучков. Имеющиеся немногочисленные данные по околососудистой соединительной ткани основаны на изучении отдельных гистологических препаратов, что не позволяет отразить целостность внутриорганных структур [4,7], в то время как подробное описание паравазальной соединительной ткани кровеносных сосудов легких, даст возможность понять основу и закономерности не только гемодинамики, но и специфику патологических процессов в органе [5]. В связи с этим, целью настоящего исследования стало изучение структурной организации паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения человека, а также ее взаимосвязь с адвентицией сосудистой стенки.

### Материалы и методы

В ходе исследования производился забор легких 24 трупов мужчин первого периода зрелого возраста (22-35 лет), умерших от ненасильственной смерти с быстрым темпом умирания, от причин не связанных с заболеваниями органов дыхания. Забор органов производился

не позднее 24 часов после констатации факта смерти.

Для изготовления гистотопограм фиксация легких осуществлялась через легочную артерию спирт-формалиновым консервантом, под давлением, равным прижизненному (в пределах 15 мм рт.ст.). После заполнения сосудов фиксатором производилась тотальная перевязка элементов корня легкого с последующим его выделением. Затем легкое запускали в проводку для пропитывания парафин-целлоидином.

Фиксированный материал препаратов легких разрезали на толстые (до 1 см) пласти в сагиттальной и фронтальной плоскостях, с последующим изготовлением послойных серийных срезов по способу Н. Hees, A. Rothbocher (1985), модифицированному А.А. Касимцевым с целью создания модели целого органа. Легкие разрезали на доли и наносили на деревянные подставки, чтобы можно было сделать перпендикулярные срезы из первично приготовленных препаратов.

Для изготовления гистологических срезов из верхней и нижней долей правого и левого легких иссекали участки легочной ткани, величиной до 3 см и фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24-48 часов. После фиксации и промывки в проточной воде материал в течение суток обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Изготовление парафиновых срезов осуществляли на санном микротоме с подъемным объектодержателем по наклонной плоскости по общепринятой методике.

Гистологические срезы и гистотопограммы окрашивались по способам: гематаксин+эозин, Ван Гизон, резорцин+фуксин (по Вейгерту), по Маллори, по Карупу [3].

Для изучения морфологии гистологических срезов легочных сосудов применялся световой микроскоп при стандартном увеличении x175 на шестиугольной решетке с 25 точками. Анализ волнометрического состава структурных компонентов паравазальной соединитель-

Таблица 1

Количественная характеристика паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов малого круга кровообращения в первом периоде зрелого возраста

Структурные компоненты соединительной ткани и их оценка	Возраст 22-35 лет (n=24)
Основное вещество, %	36,47-39,03
Волокна, %	60,96-63,54
из них: коллагеновые, %	54,38-57,36
эластические, %	20,30-22,78
ретикулярные, %	21,08-24,10
Толщина волокон, мкм	6-10
Расстояние между волокнами, мкм	2-5
Фукинофилия, баллы	3-5
ШИК-позитивная реакция, баллы	2-3
Клетки	одиночные зрелые фибробласты
СДГ, кол-во гранул	5-8
ГбФДГ, кол-во гранул	8-10
ЛДГ, кол-во гранул	6-8

ной ткани проводили по методу А. Hennig в модификации А.А. Касимцева.

Результаты гистологических исследований дополнялись данными гистохимии, которые определяют этапную направленность процессов возрастной изменчивости, происходящей в паравазальной соединительной ткани.

Необходимость изучения составных компонентов экстрацеллюлярного матрикса состоит в том, что с возрастом, в процессе постнатального онтогенеза, происходит изменение их количественных и качественных характеристик, в определенной степени, отражая строение соединительной ткани всего органа [8,9,10].

Выявление ГАГ проводилось толуидиновым-синим при pH = 2.8 и 4.6 с использованием в качестве контроля метилирования и деметилирования. ГП выявлялись ШИК-реакцией, контроль проводился ацетилированием и деацетилированием в соответствии с классическими гистохимическими методиками [3].

Все проведенные исследования выполнены с соблюдением этических принципов (протокол №24/2010 заседания локального этического комитета ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» от 14.05.2010г.)

Все полученные количественные данные подвергались необходимой статистической обработке с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0 for Windows». Статистический анализ включал в себя методы описательной статистики. Количественные показатели оценивались на нормальность распределения по тесту Колмагорова-Смирнова. Описание количественных признаков при нормальном распределении осуществляли с помощью среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки средней (m), среднего квадратичного отклонения (σ). Все качественные показатели приведены с указанием 95% доверительного интервала. Оценка значимости различий параметрических показателей проводилась с использованием t-критерия Стьюдента. В качестве нижней границы принят уровень значимости p=0,05.

## Результаты и обсуждение

В структуре паравазальной соединительной ткани внутриорганных кровеносных сосудов легких в первом периоде зрелого возраста преобладают волокнистые элементы, составляющие 60,96-63,54%, при содержании основного вещества в межклеточном матриксе 36,47-39,03% (табл. 1).

Волокна паравазальной соединительной ткани, располагаются рыхло, имеют по большей части кольцевидную или дугообразную ориентацию по отношению к

просвету сосуда, в отличие от наружной оболочки сосудистой стенки, для которой характерна концентрическая и продольная ориентация волокнистых элементов.

Основой паравазальной соединительной ткани в этот возрастной период являются коллагеновые (толщина 6-8 мкм) и эластические волокна (толщина 2-4 мкм), составляющие соответственно, 54,38-57,36% и 20,30-22,78%. Они не имеют извитости, которая характерна для волокнистых структур наружной оболочки сосудистой стенки (табл. 1).

Эластические волокна паравазальной соединительной ткани концентрируются в ее периферических от сосудистой стенки отделах и составляют в этот возрастной период 20,30-22,78%. Они обычно короткие и, по сравнению с коллагеновыми и ретикулярными волокнами, обладают большей извитостью. Количественные и качественные параметры волокон, связывающих кровеносные сосуды с подлежащими образованиями, зависят от особенностей строения и расположения структурных компонентов соединительнотканного остова легких.

Тонкие ретикулярные волокна (толщина 1-3 мкм) составляют 21,08-24,10% от всех волокнистых компонентов и выполняют скрепляющую роль, они широко взаимодействуют с прилегающими структурами адвентициального слоя сосудистой стенки (табл. 1).

Характер взаимоотношения между волокнами меняется по мере удаления от сосудистой стенки за счет увеличения расстояния между волокнами, которое в прилегающих к сосуду отделах составляет 3-7 мкм, увеличиваясь к периферии до 9-12 мкм.

Ширина слоя паравазальной соединительной ткани от наружной оболочки сосудистой стенки до прилегающих к сосуду альвеол колеблется от 42 до 111 мкм, в зависимости от калибра и типа сосуда. Причем она достигает наибольших параметров в местах взаимодействия с другими сосудами, бронхами, а также межальвеолярными перегородками, принимая непосредственное участие в формировании соединительнотканых бронховаскулярных пучков.

Паравазальная соединительная ткань сосудов артериального и венозного типов характеризуется определенными качественными отличиями, выраженными в принципах взаимоотношений с окружающими соединительнотканными структурами. Для сосудов артериального типа характерны рыхлые, минимальные взаимосвязи с окружающими альвеолами. Чаще всего единичные волокна эластического типа связывают артерию с соединительной тканью межальвеолярных перегородок. Внутриорганные вены легких имеют более развитую сеть скрепляющих волокон (эластических и ретикулярных) толщиной до 2 мкм, имеющих звездчатый характер и равномерно переходящих в пределы межальвеолярных перегородок. При этом создается впечатление «сращения» вен с альвеолами. По такому принципу дифференцировка внутриорганных артерий и вен легких, имеющих принципиально одинаковый характер строения, в значительной мере упрощается.

Такой характер строения типичен для кровеносных сосудов артериального и венозного типа с шириной просвета до 100 мкм. Более мелкие кровеносные сосуды паравазальных соединительнотканых структур не имеют. Хотя по периферии таких сосудов и прослеживаются ретикулярные волокна, отнести их к паравазальным соединительнотканым структурам анатомически не представляется возможным. Эти единичные волокна относятся к соединительнотканым структурам межальвеолярных перегородок или других отделов соединительнотканного остова легких, и не могут рассматриваться как самостоятельная нозологическая единица.

Паравазальная соединительная ткань отличается от наружной оболочки сосудистой стенки (адвентиции) и по строению межклеточного матрикса. Для паравазальной соединительной ткани характерна умеренно выраженная ШИК-позитивная реакция (2-3 балла), однако она характеризуется меньшей интенсивностью

по сравнению с волокнами адвентиции. При этом в составе основного вещества определяется умеренное количество ГАГ и ГП, в частности гиалуриновой кислоты. Характерна выраженная фуксинофилия до 3-5 баллов и слабая (0-2 балла)  $\alpha$  —  $\beta$  метахромазия (табл. 1).

Среди клеточных элементов преобладают одиночные зрелые фибробласты.

Активность клеточных ферментов в этом возрастном диапазоне находится на среднем уровне и составляет для СДГ — 5-8 гранул диформаза в поле зрения, Г<sub>6</sub>ФДГ — 8-10 гранул в поле зрения, ЛДГ — 6-8 гранул в поле зрения (табл. 1).

Паравазальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов легких прослеживается во всех отделах сосудистого русла (от сосудов ворот легких до субсегментарных артерий и вен). В тоже время в возрасте 22-35 лет (первый период зрелого возраста) она довольно трудно дифференцируется от наружного адвентициального слоя сосудистой стенки за счет тесной анатомической и функциональной взаимосвязи.

Однако отличительные особенности структурной организации волокнистой стромы позволяют выделить ее в самостоятельную структуру соединительнотканного оства легких отдельно от наружной оболочки сосудистой стенки.

Паравазальная соединительная ткань внутриорганных кровеносных сосудов легких является полностью сформированной к 20-22 годам и на протяжении 1-го периода зрелого возраста меняется незначительно. Количественные и качественные ее показатели отличаются определенной стабильностью, что говорит о биологической надежности соединительнотканых структур в этот возрастной период. Подтверждением этого служат и данные гистохимии.

К 1-му периоду зрелого возраста активность клеточных ферментов находится приблизительно на одном уровне, при незначительном превалировании ферментов пентозо-фосфатного пути (Г<sub>6</sub>ФДГ — в среднем по 8-10 гранул диформаза в поле зрения), что свидетельствует о преобладании аэробного пути метаболизма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габченко А.К., Шамирзаев Н.Х., Мартышева Р.Р. Строение соединительнотканного каркаса венечных артерий сердца в пре- и постнатальном онтогенезе человека // Морфология. — 2002. — №2-3. — С. 35.
2. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
3. Елисеев В.Г. Основы гистологии и гистологической техники. — М.: Медицина, 1967. — 268 с.
4. Павлинов Б.Г., Широченко Н.Д., Батухтин В.А. и др. Теоретические и прикладные аспекты учения о паравазальных соединительнотканых структурах // Морфология. — 2000. — №3. — С. 92.
5. Пискун А.И., Родионов А.А. Влияние особенностей строения паравазальных соединительнотканых образований мочевого венозного сплетения на развитие тромбоэмболии легочной артерии, как осложнения при травмах таза и живота // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2007. — №24. — С. 87-89.
6. Шамирзаев Н.Х., Габченко А.К., Мартышева Р.Р. Строение соединительнотканного каркаса экстракардиальных артерий сердца у плодов человека // Морфология. — 2004. — №4. — С. 138.
7. Широченко Н.Д., Павлинов Б.Г., Путинцев Б.А. и др. Структурно-функциональная характеристика паравазальных соединительнотканых образований различных вен человека // Материалы III съезда анатомов, гистологов, эмбриологов РФ. — Тюмень, 1994. — С. 231.
8. Fessler J., Fessler L. Biosynthesis of procollagen // Ann. Rev. Biochem. 1978. — Vol. 47. — P.129-163.
9. Hughes R.C. Glycoproteins. — L.; NY: Chapman and Hall, 1985. — 142 p.
10. Lehninger A.L. Biochemistry. — NY: Worth Publ. Inc., 1974. — 959 p.

**Информация об авторах:** 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, тел. (391) 220-14-09, e-mail: vica-nic@mail.ru.

Никель Виктория Викторовна — к.м.н., старший преподаватель,  
Касимцев Альберт Александрович — д.м.н., профессор, Ефремова Влада Петровна — к.м.н., доцент

© СИВКОВА А.А., ЛАРЕВА Н.В., ЛУЗИНА Е.В. — 2011  
УДК 616.3

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

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

**Резюме.** Статья посвящена изучению цитокиновой системы при неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что в результате развития воспаления в печеночной ткани происходит нарушение равновесия между провоспалительными и воспалительными цитокинами. Происходит значительное увеличение ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$ , однако уровень ИЛ-6 не увеличивается. В системе же противовоспалительных цитокинов выявлено повышение содержания ИЛ-4 и снижения содержания ИЛ-10.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, цитокиновая система, провоспалительные, противовоспалительные цитокины.

### PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF CYTOKINES IN THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

A.A. Sivkova, N.V. Lareva, E.V. Luzina  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** The paper researches cytokine system in non alcoholic fatty liver disease. It was found that inflammation in the liver tissue results in imbalance between proinflammatory and inflammatory cytokines. Considerable increase of TNF —  $\alpha$  and INF —  $\gamma$  occurs, but B-cell stimulatory factor 2 increases insufficiently. High concentration of B-cell stimulatory factor 4 and redaction of B-cell stimulatory factor 10 have been identified in the system of anti-inflammatory cytokines.

**Key words:** non alcoholic fatty liver disease, cytokine system, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

В 1980 г. J. Ludwig, наблюдая характер изменений в печени у больных сахарным диабетом (СД) и ожирением без указаний на прием алкоголя в токсичных дозах, впервые сформулировал понятие неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящее время НАСГ наряду с жировым гепатозом (ЖГ) и циррозом печени представляет различные стадии НАЖБП [1, 9].

Распространенность НАЖБП в общей популяции достигает 10-40%, тогда как у больных СД 2-го типа этот показатель достигает 70-90%. В первую очередь это связано с тем, что обе болезни имеют общий патогенез, обусловленный синдромом инсулинорезистентности (ИР). В модели прогрессирования НАЖБП описываются два основных этапа — «толчка». Первый этап — ИР, способствующая накоплению триглицеридов (ТГ) в печени и развитию стеатоза. Второй толчок — окислительный стресс, непосредственно приводящий к развитию воспаления и гибели гепатоцитов с последующим формированием фиброза и цирроза печени [1, 8, 9].

Развитие хронического воспаления в печени находится под контролем комплекса взаимодействующих клеток, связанных с печеночным синусоидом, а именно — эндотелиальных клеток, звездчатых клеток Ито и купферовских клеток печени. Последние представляют собой важную часть системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Синусоидные клетки являются основой воспалительных реакций, которые реализуются путем выработки этими клетками цитокинов [7, 8].

В настоящее время большое количество работ посвящено изучению цитокинового профиля при диффузных заболеваниях печени. Встречаются единичные работы посвященные исследованию цитокинов при НАЖБП, имеющиеся данные противоречивы, поэтому данный вопрос требует дальнейшего исследования.

**Цель работы:** изучить изменения цитокинов у больных с НАЖБП при развитии воспаления в печеночной ткани.

### Материалы и методы

Обследовано 59 больных с НАЖБП. Диагноз НАЖБП устанавливали на основании клинических, лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических и морфологических методов исследования. Критериями исключения служили вирусное, алкогольное, аутоиммунное поражения печени. Все больные были разделены на две группы. Первую группу 35 (59%) человек составили больные с неалкогольным стеатозом, вторую — 24 (41%) человека — с наличием признаков воспаления печеночной ткани (НАСГ). Больные были разделены на группы по характеру активности печеночных трансаминаз. Больные в группах были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст составил  $49 \pm 7$  лет (от 29 до 60 лет), 34 (58%) женщины и 25 (42%) мужчин. Группа контроля состояла из 8 человек. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови — ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ИНФ $\gamma$  — определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия).

Все больные выразили письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных НАЖБП, Ме (25 и 75 процентиля)

Уровень цитокинов	Группа контроля (n=8)	1 группа (n=35)	2 группа (n=24)
ФНО $\alpha$	21 (17,8; 26,7)	23,60 (19,3; 27,9)	33,7* (29,6; 47,8)
ИНФ $\gamma$	2,85 (2,4; 5,3)	3,25 (1,8; 6,7)	6,80** (3,0; 13,5)
ИЛ-6	10,5 (6,4; 11,2)	10,5 (4,3; 15,2)	13,3*** (7,3; 17,7)

\*p=0,01, \*\*p=0,01, \*\*\*p=0,1 по отношению к 1 группе.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики (медиана (Ме), 25 и 75 процентиля). Межгрупповая разница оценивалась по критерию Манна-Уитни, взаимосвязь между изучаемыми параметрами — при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6» (Statsoft, USA). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  [6].

### Результаты и обсуждение

При обследовании больных с диагнозом НАЖБП нормальную массу тела имели 2 (3,4%) больных (ИМТ=24,2 кг/м $^2$ ), избыточную массу — 12 (21,3%) (ИМТ=28,3 $\pm$ 1,6 кг/м $^2$ ), ожирение различной степени тяжести выявлено у остальных 45 (76,3%). Из них по 19 (32,2%) больных имели ожирение 1 и 2 степени (ИМТ=32,2 $\pm$ 1,5 кг/м $^2$ ; ИМТ=37,2 $\pm$ 1,5 кг/м $^2$  соответственно), ожирение 3 степени (ИМТ=43,5 $\pm$ 1,6 кг/м $^2$  — 7 (10,9%) человек.

У 13 (22%) больных выявлено повышение ГГТП, у 2 (3%) — имелось умеренное повышение ЩФ и билирубина. Дислипидемия, преимущественно за счет повышения уровня триглицеридов, имела место у 48 (81%) больных. Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) наблюдалось у 24 (40,7%) больных и не превышало 2-2,5 норм. Увеличение концентрации АЛТ выявлено у 16 (27,1%) больных. Повышение последней не превышало 1,5 норм.

В группе больных со стеатогепатитом уровень ФНО $\alpha$  был в 1,5 раза выше, чем у больных с неалкогольным стеатозом. Содержание ИНФ $\gamma$  при развитии воспаления в печеночной ткани повышалось в 2 раза. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных с НАЖБП статистически значимо не изменялся при развитии стеатогепатита. Уровень цитокинов в группе контроля и в первой группе были сопоставимы (табл. 1).

При исследовании противовоспалительных цитокинов у больных с НАЖБП было установлено, что при развитии воспаления в печеночной ткани уровень ИЛ-10 снижался в 2 раза, однако, содержание ИЛ-4 в первой группе было в 2 раза выше чем во второй. Уровень противовоспалительных цитокинов также был сопоставим в группах контроля и при жировой дистрофии (табл. 2).

Таблица 2

Содержание противовоспалительных цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови больных с НАЖБП, Ме (25 и 75 процентиля)

Уровень цитокинов	Группа контроля (n=8)	1 группа (n=35)	2 группа (n=24)
ИЛ-4	0,45 (0,44; 0,9)	0,5 (0,22; 0,64)	0,9* (0,45; 1,35)
ИЛ-10	24,9 (11,6; 30,6)	22,86 (12,8; 30,4)	10,6** (3,2; 15,7)

\*p=0,019, \*\*p=0,012 по отношению к первой группе.

У больных с НАСГ не выявлено связи между уровнем ФНО $\alpha$  и противовоспалительными цитокинами (ИЛ 4 и ИЛ 10)  $r=0,498$  ( $p=0,055$ ) и  $r=-0,350$  ( $p=0,547$ ) соответственно.

Однако выявлена сильная взаимосвязь между уровнем ИНФ $\gamma$  и противовоспалительными цитокинами. При увеличении ИНФ $\gamma$  уменьшается количество в сыворотке крови ИЛ-10 ( $r=-0,77$ ,  $p=0,001$ ), и увеличивает содержание ИЛ-4 ( $r=0,86$ ,  $p=0,001$ ).

Клинические проявления НАЖБП неспецифичны. У большинства наблюдавшихся нами больных имела место избыточная масса тела и ожирение, что вероятно, является одним из факторов развития дислипидемии [1, 4, 8].

Нарушения липидного обмена — дислипидемия (ДЛП) — вызывают значительные патологические расстройства гомеостаза, что приводит к поражению

жизненно важных органов и тканей. Особый интерес представляет патология печени, т.к. именно печень вследствие многообразия выполняемых функций определяет тяжесть патологического процесса и сама является органом-мишенью. Согласно теории «двух толчков», именно гипертриглицеридемия является «первым толчком» в развитии НАЖБП. В то же время, сама печень в результате нарушения механизма обратной связи не способна тормозить синтез липидов, что вызывает повышение их содержания на периферии [4, 5, 8, 9].

У обследованных нами больных с НАЖБП лабораторные показатели (уровень билирубина, ГГТП и ЩФ) в большинстве случаев находились в пределах нормы, только в небольшом количестве случаев имело место повышение данных показателей. При развитии НАСГ повышение уровня цитолитических ферментов не превышало 2-2,5 норм. Полученные нами данные не противоречат таковым в литературе [1, 5, 8, 9].

В последние годы много внимания уделяется изучению факторов, способствующих переходу стеатоза в стеатогепатит. Одним из таких факторов в настоящее время считается повышенная продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками [7-9].

Нормальная функция иммунной системы строится на равноценной продукции регуляторных цитокинов. При изучении системы цитокинов у больных с НАЖБП нами установлено, что при развитии стеатогепатита достоверно повышается уровень провоспалительных цитокинов ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$ , однако не было выявлено повышения уровня ИЛ-6, что вероятно, связано с его двойным действием в цитокиновой системе. В различных условиях данный цитокин может проявлять как провоспалительные так и противовоспалительные свойства. Кроме того, данный цитокин играет большую роль в процессах фиброобразования печеночной ткани, причем его увеличение прямо пропорционально степени развития фиброза печени [7].

Небольшое увеличение ИЛ-6 при развитии стеатогепатита, вероятно связано с низкой активностью формирования фиброза печени при данной патологии.

При изучении противовоспалительных цитокинов, выявлено, что уровень ИЛ-4 при развитии стеатогепатита повышается, что возможно связано с проявлением защитных реакций печени на воспалительный процесс.

Известно, что ИЛ-4 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$ ), тем самым значительно снижает остроту воспалительного процесса и ускоряет выздоровление [2,8, 10].

Важное значение в патогенезе поражений печени отводится ИЛ-10. Данный цитокин продуцируется Т-хелперами 1-го и 2-го типа, В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и тучными клетками. Механизм действия — противовоспалительный, иммуномодулирующий, иммуносупрессивный. ИЛ-10 принимает активное участие в процессе фиброобразования печеночной ткани, следовательно, с увеличением синтеза данного цитокина повышается риск развития цирроза печени [2, 10]. При развитии воспаления в печени, в нашем исследовании, наблюдалось снижение уровня ИЛ-10, что возможно связано с защитной реакцией организма против развития фиброза в печеночной ткани.

ИНФ $\gamma$  относится к группе кислотолабильных интерферонов. Основными отличиями является тетрамерная структура рецептора ИНФ $\gamma$ , участие во внутриклеточном каскаде только одного типа сигнальных структур STAT1, иной спектр индуцируемых и инициированных мРНК и активное воздействие на иммуноциты (NK-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты). ИНФ $\gamma$  оказывает стимулирующее воздействие на макрофаги их функцию и регулирует баланс цитокинов [2].

При исследовании взаимосвязи с противовоспалительными цитокинами, нами выявлено, что при повышении в сыворотке крови уровня ИНФ $\gamma$ , снижается содержание ИЛ-10 и повышается содержание ИЛ-4. Данные процессы, вероятно, связаны, с адаптационными механизмами в печеночной ткани, которые приводят к снижению активности воспалительного процесса и замедлению прогрессирования фиброза печени.

Таким образом, при НАЖБП биохимические параметры крови неспецифичны, степень воспаления печеночной ткани минимальна. При развитии воспаления в печеночной ткани значительно повышается уровень ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$  в сыворотке крови, при этом уровень ИЛ-6 увеличивается незначительно. Содержание ИНФ $\gamma$  в сыворотке крови прямо коррелирует с уровнем ИЛ-4, при этом отмечена обратная взаимосвязь с количеством ИЛ-10.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Браценкова А.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени факторы прогрессирования и критерии выбора терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — №1. — С.
2. Ершов Ф.И. Цитокины — новое поколение биотерапевтических препаратов // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2006. — №9-10. — С. 45-50.
3. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при болезнях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — №5. — С. 11-16.
4. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести. — 2009. — Т. 14. — № 3. — С. 70-80.
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. Мамаев С.Н. и др. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 12. — С. 37-39.
8. Мамаев С.Н. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — №4. — С. 35-39.
9. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевтический архив. — 2006. — №4. — С. 32-38.
10. Савалкин и др. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Иммунология. — 2005. — №.3 — С. 4-7.

## Информация об авторах:

Сивкова Альбина Александровна — аспирант, e-mail: albina1228@yandex.ru?  
Ларева Наталья Викторовна — заведующая кафедрой, д.м.н.  
Лузина Елена Владимировна — доцент, к.м.н.

**МОНИТОРИНГ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ***Екатерина Павловна Турмова<sup>1</sup>, Александр Анатольевич Григорюк<sup>1</sup>, Павел Александрович Лукьянов<sup>2</sup>,  
Ирина Григорьевна Агафонова<sup>2</sup>, Александр Васильевич Цыбульский<sup>3</sup>**(<sup>1</sup>Владивостокский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.Б. Шуматов, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Е.В. Маркелова; <sup>2</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, директор — д.х.н., проф., акад. РАН В.А. Стоник, лаборатория неинфекционного иммунитета, зав. — д.х.н., проф. П.А. Лукьянов; <sup>3</sup>Дальневосточный Федеральный Университет, Владивосток, ректор — проф. В.В. Миклушевский)*

**Резюме.** Оценивалось содержание цитокинов (IL-4 и IFN- $\gamma$ ) и липидного профиля у крыс линии Вистар при экспериментальной гиперлипидемии в течение 6 месяцев. Материалом исследования служила сыворотка крови и биоптаты аорты и бедренной артерии. Содержание цитокинов определяли методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Rat ELISA Set BD OptEIA™ (BD Biosciences, США). Содержание общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП исследовали с помощью стандартного колориметрического метода с использованием реагентов «Ольвекс диагностикум» (Россия). В динамике эксперимента в сыворотке крыс выявлено нарастание общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП и коэффициента атерогенности. Установлены противоположные изменения локальной и системной продукции цитокинов. Определено снижение уровня IL-4 в сыворотке крови на 2 месяце и его увеличение к 6 месяцу гиперхолестеринемии. Зарегистрировано повышение уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке крови через 2 месяца и снижение к 6 месяцу эксперимента. Наблюдалось достоверное увеличение коэффициента IL-4/IFN- $\gamma$  в сыворотке крови к 6 месяцу исследования. Повышение IL-4 и снижение в сыворотке крови коррелировало с увеличением общего холестерина. Снижение IFN- $\gamma$  в сыворотке крови коррелировало с увеличением ЛПНП. Через 6 месяцев гиперхолестеринемии в бедренных артериях крыс определено снижение IL-4, в аорте зарегистрировано увеличение IL-4 и IFN- $\gamma$ .

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, цитокины, липопротеины, крысы.

**MONITORING OF THE CYTOKINES CONTENT AND LIPIDIC SPECTRUM IN EXPERIMENTAL HYPERLIPOIDEMIA***Ekaterina P. Turmova<sup>1</sup>, Alexander A. Grigoryuk<sup>1</sup>, Pavel A. Lukyanov<sup>2</sup>, Irina G. Agafonova<sup>2</sup>, Alexander V. Cibulskiy<sup>3</sup>*  
(<sup>1</sup>Vladivostok State Medical University, <sup>2</sup>Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Department of RAS, <sup>3</sup>Far East Federal University, Vladivostok)

**Summary.** The changes in the cytokines (IL-4 and IFN- $\gamma$ ) and lipidic spectrum in experimental hyperlipidemia were estimated in 30 rats during 6 months. The material of research were the blood serum and biopsy of aorta and femoral arteries. The cytokines content was determined by the method of solid-phase not competitive immune-enzyme analysis with the use of sets rat ELISA Set BD OptEIA™ (BD Biosciences, the USA). The content of the general cholesterol; triglycerides; LDL; HDL was investigated by the method of standard colorimetric analysis with the use of reagents «Olveks diagnosticum» (Russia). Opposite changes in local and system cytokines production were established. In dynamics of experiment the increase of the general cholesterol, triglycerides, LDL; HDL and atherogenic coefficient (AC) in blood of animals was revealed. The level of IL-4 in blood was decreased at 2 month and increased to the 6 month of experiment. The level of IFN- $\gamma$  in blood was increased in 2 month and decreased in 6 month of experiment. The increase of the L-4 in blood was correlated with increase of the general cholesterol. The decrease of the IFN- $\gamma$  was correlated with increase of LDL. The coefficient IL-4/IFN- $\gamma$  was increased to the 6 month of experiment. In 6 months of hypercholesteremia in rats decrease of the IL-4 in femoral arteries and increase of the IL-4 and IFN- $\gamma$  in aorta were detected.

**Key words:** hyperlipidemia, cytokines, lipoproteins, rats.

Проблема атеросклероза признана одной из самых актуальных в настоящее время. Атеросклероз и его осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России [5]. Летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в мире вдвое больше, чем от онкологических, и в 10 раз выше, чем от несчастных случаев [5,6,8].

Одним из основных факторов риска развития атеросклероза является нарушение липидного обмена в организме. Исследования последних лет убедительно доказали, что смертность от ССЗ напрямую зависит от гиперхолестеринемии [6,9]. Дислипидемия, заключающаяся в снижении альфа-липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), при повышении бета-липопротеинов, или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способствует развитию атеросклероза [6,8,9]. ЛПНП при окислении являются активными стимуляторами для моноцитов, которые в ответ высвобождают активные вещества: различные факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а, следовательно, развитию воспалительного процесса в артериальной стенке и прогрессированию атеросклероза [1,6,11,12]. Выработка цитокинов

эндотелиальными клетками, лимфоцитами, и клетками моноцитарно-макрофагального звена, участвующими в воспалительном процессе артериальной стенки при ее повреждении является ведущим патофизиологическим механизмом эндотелиальной дисфункции [6,12,13]. При этом значительная роль в патогенезе атеросклероза отводится IFN- $\gamma$ . Этот цитокин является локальным кофактором в направлении дифференцировки CD4<sup>+</sup> Th 0-клеток в Th1 [5,8]. Он является сильным активатором макрофагов, их деструктивных функций в отношении артериальной стенки (выделение кислородных радикалов, оксида азота, гидролитических ферментов) по типу реакции «гиперчувствительности замедленного типа» с формированием гранулематозного воспалительного очага [8,11]. Кроме этого IFN- $\gamma$  активирует NK клетки, индуцирует экспрессию на макрофагах и гладкомышечных клетках белков МНС-I и МНС-II, липопротеиновых рецепторов на гладкомышечных клетках, снижение экспрессии липопротеиновых рецепторов на макрофагах [11]. Показано, что IFN- $\gamma$  индуцирует образование VCAM-1 эндотелием артериальной стенки. Известно, что при добавлении к нагруженным холестерином (ХС) макрофагам IFN- $\gamma$  способен существенно влиять на соотношение ХС и эфиров холестерина, в сторону нако-

пления последних, тормозить захват и удаление ХС из клеток с помощью ЛПВП, что приводит к трансформации макрофагов в пенистые клетки [6,11].

Противоречивая роль отводится IL-4, который обладает как антиатерогенными, так и проатерогенными свойствами. Известно, что IL-4 способствует ответу Th II-типа (частично за счет их аутокринной активации), приводит в действие иммуно-супрессивные системы, направленные на макрофаги, включая подавление продукции провоспалительных цитокинов и стимулируя выработку IL-1RA. IL-4 способствует переключению иммунной системы с клеточного на гуморальный ответ [5,8,14]. По данным литературы известно, что у мышей с дефицитом Stat-6, который является одним из медиаторов, активируемых IL-4, развивается большее атеросклеротическое повреждение, чем у мышей, живущих в природе [5]. IL-4 подавляет пролиферацию ГМК и адгезивность макрофагов, влияет на индуцированную модифицированными ЛПНП аккумуляцию ХС в макрофагах. При этом выявлено, что у мышей с дефицитом IL-4 отмечается низкая чувствительность к атерогенной диете, у них обнаружена относительная устойчивость к прогрессированию жировой полоски под влиянием действия белка теплового шока микобактерий туберкулеза [14]. К проатерогенным эффектам IL-4 относятся индукция им экспрессии Р-селектина и 15-липоксигеназы эндотелиальными клетками, экспрессии VCAM-1 и металлопротеиназы 1 типа гладкомышечными клетками, а также усиление экспрессии CD36-рецепторов и этерификации холестерина в макрофагах [5]. Этот цитокин обнаруживается в атеросклеротических повреждениях артерий человека и мышей, нокаутированных по апопротеину Е.

Однако взаимосвязь цитокинов с нарушениями липидного спектра еще остается невыясненной и требует дальнейшего уточнения.

Экспериментальные модели на животных играют важную роль в исследовании заболеваний, в том числе и атеросклероза [2,3,10,11]. Крысы часто используются в моделировании гиперлипидемии, как фактора риска атеросклероза [3,4,10]. Их приобретение и содержание относительно недорого, животные просты в обращении, хорошо размножаются в неволе. Из всех экспериментальных животных у них лучше всего изучен метаболизм [2,3,4,10,11]. Однако большинство исследователей оценивали изменение липидного состава в течение небольшого срока наблюдения (от 16 дней до 3 месяцев), соответственно отсутствуют данные о динамике изменений липидного профиля крыс при длительном моделировании гиперлипидемии на протяжении 6 месяцев [2,10,15].

**Цель работы:** оценить динамику изменений содержания цитокинов (IL-4 и IFN- $\gamma$ ) и липидного профиля

крыс при длительной экспериментальной гиперлипидемии.

## Материалы и методы

Для развития гиперхолестеринемии у 15 крыс линии Вистар, массой 200-250 г, использовали метод К.А. Мещерской и Н.П. Королевой в модификации, с добавлением в корм животных холестерина, метилтиоурацила и витамина D в течение 6 месяцев (180 суток) [3]. Эксперимент проводился со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В постановке опытов руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии им П.К. Анохина РАМН (Протокол №1, 3 сентября 2005 г.), требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Контролем в ходе эксперимента служили 15 здоровых крыс (питающихся обычным рационом) (II группа). В динамике исследования (через 2, 4 и 6 месяцев) по 5 животных из каждой группы выводили из эксперимента под эфирным наркозом путем декапитации. Для исследования брали кровь, аорту и бедренную артерию.

Определение цитокинов (IFN- $\gamma$  и IL-4) в сыворотке крови производили методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов: Rat ELISA Set BD OptEIA™ (BD Biosciences, США), в соответствии с приложенными к набору инструкциями. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл.

Содержание общего холестерина; триглицеридов; холестерина ЛПНП, ЛПВП исследовали с помощью стандартного колориметрического метода с использованием реагентов: «Ольвекс диагностикум» (Россия). Вычисляли коэффициент атерогенности (КА): общий холестерин — ЛПВП /ЛПВП.

Для математической обработки полученных данных использовали программу SPSS v. 16. Сравнение средних значений в выборках осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ липидного спектра в динамике эксперимента показал, что в группе крыс с атерогенной диетой от

Таблица 1

Состояние липидного спектра крыс в эксперименте

Группы крыс	I группа (диета)			II группа (здоровые)		
	2 месяца	4 месяца	6 месяцев	2 месяца	4 месяца	6 месяцев
Холестерин ммоль/л	2,44 (2,39-2,47) •	2,46 (2,36-2,51) •	3,26 (3,19-3,33) •*,°	1,34 (1,29-1,43)	1,44 (1,41-1,49)	1,69 (1,64-1,73) °
Триглицериды ммоль/л	0,32 (0,24-0,41)	0,39 (0,34-0,44) •	1,03 (1,01-1,08) •*,°	0,15 (0,11—0,20)	0,27 (0,19-0,30)	0,45 (0,43-0,47) °
ЛПВП ммоль/л	1,09 (1,07-1,12) •	1,24 (1,19-1,25) •	1,45 (1,43-1,47) •*,°	0,96 (0,94-0,98)	0,95 (0,89-0,99)	0,97 (0,92-0,99)
ЛПНП ммоль/л	1,23 (1,16-1,25) •	1,46 (1,42-1,48) •×	1,35 (1,29-1,38) •	0,93 (0,91-0,94)	0,74 (0,71-0,79)	0,63 (0,60-0,66) °
КА	1,20 (0,14-0,24) •	1,04 (1,01-1,06) •×	1,24 (1,21-1,32) •, *	0,43 (0,38-0,47)	0,52 (0,47-0,56) ×	0,74 (0,71-0,78) •*,°

Примечание: данные представленные в виде Median (LQ-UQ).

- — значимость различий между опытной группой и контрольной группой ( $p_u < 0,05$ );
- × — значимость различий показателей между 2 и 4 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ );
- \* — значимость различий показателей между 4 и 6 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ );
- ° — значимость различий показателей между 2 и 6 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ ).

Мониторинг содержания IL-4 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови крыс

Группы крыс	IL-4 сыворотки (пг/мл)			IFN- $\gamma$ сыворотки (пг/мл)		
	2 месяца	4 месяца	6 месяцев	2 месяца	4 месяца	6 месяцев
I группа (диета)	2,7 (2,5 — 2,9) •	2,7 (2,6-2,8)	6,5 (5,9-7,1) •*;°	4,7 (4,5 — 6,8) •	1,5 (1,1-1,7) •;×	1,3 (1,1-1,8) •°
II группа (здоровые)	3,1 (3,0-3,2)	2,7 (2,6-2,9)	2,7 (2,4-2,8)	4,1 (3,6-4,4)	4,5 (4,2-4,7)	4,6 (4,4-4,7)

Примечание: данные представленные в виде Median (LQ-UQ).

• — значимость различий между опытной группой и контрольной группой ( $p_u < 0,05$ );

× — значимость различий показателей между 2 и 4 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ );

\* — значимость различий показателей между 4 и 6 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ );

° — значимость различий показателей между 2 и 6 месяцами эксперимента ( $p_u < 0,05$ ).

2 к 6 месяцу исследования нарастают значения общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и показатели КА. Уже ко 2 месяцу исследования у крыс I группы уровни общего холестерина, ЛПНП и КА значимо превышали показатели контрольных животных, к 6 месяцу различия между показателями увеличивались ( $p_u < 0,05$ ) (табл.1).

Регистрировалось также нарастание ЛПВП от 2 к 6 месяцу исследования. У крыс с атерогенной диетой на протяжении всего исследования уровень ЛПВП был выше показателей здоровых животных, что, вероятно, отражало активацию механизмов резистентности у животных данной группы (у крыс холестерин сосредоточен преимущественно в ЛПВП), тогда как у крыс питающихся обычным рационом уровень ЛПВП практически не изменялся (табл.1).

При этом изменения липидного спектра в динамике эксперимента регистрировались и в группе контроля. Определено нарастание общего холестерина к 6 месяцу, увеличение уровня триглицеридов, не превышающее, однако, их нормальные величины по результатам исследований других авторов [2,7,10, 15]. В ходе эксперимента у крыс контрольной группы регистрировалось снижение (к 6 месяцу) уровня ЛПНП, и нарастание КА от 2 к 6 месяцу исследования, при этом КА также не превышал референтных значений [4,9,10,15].

При оценке оппозитных цитокинов в крови крыс установлено, что уровень IL-4 на 2 месяце эксперимента у опытных крыс стал ниже, чем в контрольной группе ( $p_u < 0,05$ ), тогда как к 6 месяцу, напротив, наблюдалось его достоверное увеличение (табл.2). Отмечалось нарастание IFN- $\gamma$  у крыс опытной группы через 2 месяца кормления ( $p_u < 0,05$ ), однако к 6 месяцу пребывания животных на атерогенной диете, напротив, происходило снижение данного цитокина, по сравнению с группой контроля (табл. 2). Динамика 6 месячного наблюдения за здоровыми крысами показала умеренное снижение IL-4 и относительно стабильный уровень IFN- $\gamma$ , что, вероятно, характеризует возрастную реактивность животных (табл. 2).

При анализе индекса IL-4/IFN- $\gamma$  выявлено его значимое увеличение в группе крыс с диетой, обогащенной холестерином преимущественно от 4 к 6 месяцу исследования Median=2,0 (1,6-2,4), против Median=0,61 (0,51 — 0,64) у контрольных крыс на 4 месяце исследо-

вания и Median=4,7 (4,2-6,3), против Median=0,56 (0,54-0,59) на 6 месяце исследования ( $p_u < 0,05$ ).

Анализ цитокинов в биоптатах аорты крыс на 6 месяце проведения опыта показал, что при атерогенной диете значения IL-4 были выше, чем в группе контроля (табл.3).

Тогда как в биоптатах бедренных артерий у опытных крыс, напротив, происходило снижение его значений ( $p_u < 0,05$ ). Противоположная картина наблюдалась в отношении содержания IFN- $\gamma$ : отмечалось увеличение его уровня в аорте крыс I группы ( $p_u < 0,05$ ), тогда как в биоптатах бедренных артерий содержание цитокина не изменилось, что, вероятно, характеризует преимущественное повреждение аорты в модели гиперлипидемии на протяжении 6 месяцев исследования (табл.3). Патогенетическая роль IFN- $\gamma$  в атерогенезе подтверждается данными литературы. У ароЕ-нокаутированных мышей с перекрестным нокаутом рецептора IFN- $\gamma$  наблюдается снижение размера повреждения артерий, липидных включений и клеточной активности. После того как ароЕ-нокаутированным мышам вводили рекомбинантный ген IFN- $\gamma$  на протяжении 30 дней, увеличивался размер атеросклеротического повреждения восходящей аорты, по сравнению с контрольными животными, которым вводили солевой физиологический буферный раствор [11]. Известно, что добавление к макрофагам рекомбинантного IFN- $\gamma$  существенно ингибирует деградацию ацетилированных ЛПНП, уменьшает количество связывающих сайтов на клеточной мембране, снижает скорость интернализации и транспортировки липопротеинов в лизосомы без изменения их деградации в самих лизосомах. Выявленная специфика требует дальнейшего изучения содержания цитокинов в биоптатах сосудов и проведения анализа морфологических и функциональных параметров артериальной стенки [5,8,12]. Нами не установлено значимых корреляционных взаимосвязей между содержанием цитокинов в биоптатах артерий и в сыворотке крови крыс на 6 месяце проведения эксперимента.

Выявлены корреляционные взаимосвязи между цитокинами и липидными показателями (табл. 4). В первой группе крыс (атерогенная диета) через 6 месяцев кормления установлены сильная положительная связь между IL-4 и общим холестерином. На всем протяжении эксперимента отмечались тенденции положительных связей IL-4 с ЛПНП, ЛПВП, триглицеридами и коэффициентом атерогенности. Прослеживались тенденции отрицательных связей между липопротеинами и IFN- $\gamma$ , тогда как на 4 месяце кормления крыс I группы регистрировалась сильная отрицательная взаимосвязь между IFN- $\gamma$  и ЛПВП, а к 6 месяцу эксперимента регистрировались сильные отрицательные связи IFN- $\gamma$  с ЛПНП у крыс I группы (атерогенная диета) (табл. 4).

У крыс контрольной группы не выявлено значимых связей между цитокинами и липопротеинами. Таким образом, моделирование гиперлипидемии у крыс на протяжении 6 месяцев выявило нарастание значений общего холестерина, три-

Показатели IL-4 и IFN- $\gamma$  в биоптатах артерий крыс при экспериментальной гиперлипидемии (через 6 месяцев атерогенной диеты)

Группы крыс	IL-4 сыворотки (пг/мл)		IFN- $\gamma$ сыворотки (пг/мл)	
	Аорта	Бедренные артерии	Аорта	Бедренные артерии
I группа (диета)	17,4 (16,4-21,9) •	36,3 (30,1-44,5) •	3,9 (3,6-4,7) •	3,6 (3,1-4,2)
II группа (здоровые)	10,2 (7,9-11,1)	63,9 (59,4-64,1)	3,0 (2,2-3,3)	3,4 (2,8-4,0)

Примечание: данные представленные в виде Median (LQ-UQ).

• — значимость различий между опытной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ).

Корреляционные взаимосвязи липидного спектра и цитокинов сыворотки крови крыс I группы (атерогенная диета)

Длительность эксперимента	Цитокины	Холестерин ммоль/л	Триглицериды ммоль/л	ЛПВП/л ммоль/л	ЛПНП/л ммоль/л	КА
2 месяца	IL-4	r=0,57 p>0,05	r=0,49 p>0,05	r=0,36, p>0,05	r=0,46 p>0,05	r=0,41 p>0,05
	IFN-γ	r=-0,25 p>0,05	r=-0,36 p>0,05	r=-0,43 p>0,05	r=-0,33 p>0,05	r=0,36 p>0,05
4 месяца	IL-4	r=0,63 p>0,05	r=0,34 p>0,05	r=0,73 p>0,05	r=0,88 p>0,05	r=0,53 p>0,05
	IFN-γ	r=-0,45 p>0,05	r=-0,27 p>0,05	r=-0,79 p<0,05	r=-0,58 p>0,05	r=0,63 p>0,05
6 месяцев	IL-4	<b>r=0,82</b> <b>p&lt;0,05</b>	r=0,71 p>0,05	r=0,77 p>0,05	r=0,75 p>0,05	r=0,79 p>0,05
	IFN-γ	r=-0,81, p>0,05	r=-0,56 p>0,05	r=-0,63 p>0,05	r=-0,89 p<0,05	r=-0,78 p>0,05

глицеридов, ЛПНП, ЛПВП и КА в сыворотке крови животных. У крыс с атерогенной диетой наблюдалось снижение уровня IL-4 на 2 месяца и его увеличение к 6 месяцу проведения эксперимента ( $p_u < 0,05$ ), тогда как противоположная динамика прослеживалась в отношении содержания IFN-γ. Отмечалось повышение его уровня через 2 месяца, и снижение к 6 месяцу эксперимента. Выявлено преобладающее проатерогенное влияние IL-4: его увеличение в системном кровотоке коррелировало с повышением уровня общего холестерина. По данным литературы известно, что в присутствии ЛПНП IL-4 индуцируется синтез эфиров холестерина в макрофагах посредством передислокации белка CR из перинуклеарного региона к клеточной поверхности [5]. Установлено противоположное влияние IFN-γ на обмен липопротеинов у крыс: при снижении его уровня в сыворотке крови регистрировалось повышение содержания липопротеинов низкой плотности что, вероятно, объясняется преимущественным положительным влиянием этого цитокина на адгезивность клеток по отношению к липопротеинам низкой плотности. Так, по данным литературы известно, что добавление к макрофагам рекомбинантного IFN-γ существенно уменьшает количество связывающих сайтов ацетилированных ЛПНП на клеточной мембране, снижает скорость транспортировки липопротеинов в лизосомы без их деградации в самих лизосомах [6,11]. Выявлено достоверное увеличение IL-4/IFN-γ в группе крыс с диетой, обогащенной холестерином, преимущественно к 6 месяцу исследования, что свидетельствует об активации гуморальных механизмов иммунного ре-

агирования, их угнетающим влиянии на клеточный иммунный ответ, опосредованный IFN-γ, или о вероятном повышении его рецепторного связывания и/или инактивации. В бедренных артериях к 6 месяцу эксперимента определено снижение IL-4, при неизменном уровне IFN-γ, тогда как только в аорте крыс зарегистрировано увеличение IL-4 и IFN-γ, что вероятно, свидетельствует о преимущественном повреждении именно данного сосуда в результате длительной гиперхолестеринемии.

Полученные данные позволяют констатировать, что при гиперхолестеринемии происходят противоположные изменения локального и системного содержания IL-4 и IFN-γ, что отражает мультифокальную специфику их межклеточной регуляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Хорева М.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — №5(6). — С. 129-136.
2. Куликов В.А., Чиркин А.А. Особенности метаболизма липопротеинов у крыс. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004. — №1. — С. 26-27.
3. Мещерская К.А., Бородина Г.П., Королева Н.П. О методике отбора средств, влияющих на обмен холестерина. // Элеутерококк и другие адаптогены из дальневосточных растений. / Под ред. К.А. Мещерской. — Владивосток, 1966. — С. 289-294.
4. Санникова А.А., Чучкова Н.Н., Гайсина Э.Ш. Иммуномодулирующее действие глюкозаминилмурамилдипептида при измененном липидном обмене и атеросклерозе. // Вестник Уральской медицинской экономической науки. — 2008. — №1. — С.64-66.
5. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. — Новосибирск: Наука, 2004. — 324 с.
6. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — №4. — С. 310.
7. Фоменко Д.В., Уланова Е. В., Золоева П.В., Захаренков В.В. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли // Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 1. — С. 117-122.
8. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2010. — 752 с.
9. Чичерина Е.Н., Милюткина О.В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Клиническая медицина. — 2009. — №2. — С. 18-21.
10. Юдина Т.П., Чаревач Е.И., Цыбулько Е.И. и др. Гиполипидемическое действие комплексного эмульгатора, содержащего водоросль ламиналь и водный экстракт из корней мыльнянки *Sa ponaria officinalis L.*, в эксперименте на крысах. // Вопросы питания. — 2008. — Т. 77, № 2. — С.76-79.
11. Allison B. Reiss, Amy D. Glass Atherosclerosis: immune and inflammatory aspects // Journal of investigative medicine. — 2006. — Vol. 54, N. 3. — P.123-131.
12. Fonroni A. Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // Current Hypertension Reports. — 2005. — N. 7. — P. 88-95.
13. Huber S.A., Sakkinen P., David C. T-helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia // Circulation. — 2001. — N. 103. — P.2610-2616.
14. Georg J. Shoenfeld Y. Requisite role for interleukin-4 in the acceleration of fatty streaks induced by heat shock protein 65 of *Mycobacterium tuberculosis*. // Circ. Res. J. — 2000. — N. 86. — P. 1203-1210.
15. Oyedemi S.O., Yakubu M.T. Afolayan A.J. Effect of aqueous extract of *Leonotis leonurus (L.) R. Br.* leaves in male Wistar rats. // Human and Experimental Toxicology. — 2010. — N. 29. — P. 377-384.

**Информация об авторах:** 690002, г. Владивосток, пр. Острякова 2, e-mail: eturmova@mail.ru  
Турмова Екатерина Павловна — доцент, к.м.н., Григорюк Александр Анатольевич — доцент, к.м.н.,  
Лукьянов Павел Александрович — д.х.н., профессор, заведующий лабораторией,  
Агафонова Ирина Григорьевна — старший научный сотрудник, к.б.н.,  
Цыбульский Александр Васильевич — доцент, к.м.н.

**ДОПплерографическая характеристика мозгового кровообращения при опухолях головного мозга супратенториальной локализации у лиц молодого и среднего возраста**

Антон Юрьевич Сбоев, Владимир Терентьевич Долгих, Валерий Иванович Ларькин  
(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков,  
кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. — д.м.н., проф. В.Т. Долгих,  
кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н. В.И. Ларькин)

**Резюме.** Методом ультразвуковой доплерографии изучено мозговое кровообращение у 90 пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации в дооперационном периоде. Не выявлено существенного влияния опухолевого процесса на скоростные показатели кровообращения в магистральных артериях шеи и основных интракраниальных артериях. Изменения мозгового кровообращения носили в большей степени тотальный, а не локальный характер, что проявлялось повышением пульсативного индекса в основных церебральных артериях, снижением в 46% случаев реактивности мозгового кровообращения, особенно реакции на гиперкапнию (в 76% случаев).

**Ключевые слова:** опухоль головного мозга, мозговое кровообращение, доплерография.

**DOPPLER CHARACTERISTIC OF CERBRAL BLOOD CIRCULATION IN BRAIN TUMORS OF SUPRATENTORIAL LOCALIZATION AMONG YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE**

A. Yu. Sboev, V.T. Dolgikh, V.I. Larkin  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The condition of brain blood circulation was under examination in 90 patients with supratentorial brain tumors during pre-surgical period by the Doppler ultrasonography method. The essential influence of tumoral process on high-speed parameters of blood circulation in the main arteries of the neck and the basic intracranial arteries was not established. Changes of brain blood circulation had more total, than local character and the pulsatility index increased in the basic cerebral arteries, and the reactance of brain blood circulation, especially the reaction on the hypercapnia, decreased by 46% in most cases (in 76% of cases).

**Key words:** brain tumors, cerebral blood circulation, Doppler ultrasonography.

Опухоли головного мозга (ОГМ) занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое у женщин в возрасте от 15 до 35 лет. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в течение последних 10-20 лет отмечена тенденция неуклонного роста заболеваемости первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Заболеваемость первичными доброкачественными и злокачественными ОГМ в промышленно развитых странах в настоящее время составляет 10,9-14,0 на 100 тыс. населения [3, 5]. В структуре первичных опухолей головного мозга 60% опухолей являются злокачественными, 40% — доброкачественными. Среди неоплазм головного мозга большинство составляют глиомы, менингиомы и метастазы [3, 7]. По локализации доминируют супратенториальные опухоли [5]. Рассматривая клинические проявления при опухолях мозга, выраженность отека или дислокации, следует подчеркнуть, что все они находятся в тесной связи с церебральной гемодинамикой.

Цель исследования: улучшить дооперационную диагностику нарушений церебрального кровообращения у больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации с помощью ультразвуковой доплерографии.

**Материалы и методы**

Основная группа включала 90 пациентов, страдавших опухолями головного мозга супратенториальной локализации. Она сформирована методом случайной выборки из больных, поступавших в плановом порядке и в порядке неотложной помощи в клинику нейрохирургии Омской областной клинической больницы. Набор пациентов в группы проводился с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: возраст 20-60 лет, больные, находившиеся на лечении в нейрохирургическом отделении с диагнозом опухоли головного мозга супратенториальной локализации, добровольное информированное письменное согласие пациента на участие в проведении исследования, нали-

чие доступных ультразвуковых окон. Критерии исключения: больные с ЧСС менее 60 мин<sup>-1</sup> и более 90 мин<sup>-1</sup> в момент проведения исследования, с АД менее 90/60 мм рт. ст. и более 180/100 мм рт. ст., с гемодинамически значимыми препятствиями кровотоку в магистральных артериях шеи и церебральных артериях, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании и несоблюдение пациентом требований протокола исследования.

Мужчин было 39 (43,3%), женщин — 51 (56,7%), средний возраст 43,5±12,2 лет (M±δ). Распределение больных в зависимости от гистологической структуры опухоли: глиальные опухоли 43 (47,8%) человека, менингиомы — 34 (37,7%), метастатическое поражение головного мозга — 9 (10%), гистологическая структура опухоли была не известна у 4 (4,5%). Доминировали пациенты с опухолями глиального ряда (43 человека).

В зависимости от размера опухоли выделяли следующие категории: небольшие (менее 4 см) — у 24 (26,7%) человек, от 4 до 6 см (средние) — у 38 (42,2%), более 6 см (большие) — у 28 (31,1%). Значимого преобладания одного из размеров опухоли не было обнаружено. Опухоли занимали различные отделы больших полушарий головного мозга. Учитывая преимущественное расположение опухолей в одной из долей мозга, оценка показателей мозгового кровообращения была проведена в 8 группах больных: в лобной доле у 14 человек (15,5%), в височной — у 19 (21,1%), в теменной — у 18 (20,0%), в затылочной — у 11 (12,2%), в лобной и височной — у 8 (8,9%), в лобной и теменной — у 10 (11,1%), в теменной и затылочной — у 3 (3,3) и в теменной и височной — у 7 (7,8%). У 28 пациентов основной группы опухоль локализовалась в 2 долях. Опухоли в подавляющем большинстве случаев локализовались латерально или парамедиально. Смещение срединно-стволовых структур отмечено у 56 пациентов основной группы.

Среди сопутствующей патологии выделено 3 нозологические единицы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа. В основной группе лиц с артериальной гипертензией I стадии было 5 человек, II стадии — 8, III стадии — 2.

Ишемической болезнью сердца страдали 11 человек, сахарным диабетом — 2.

В контрольную группу вошло 50 человек (средний возраст  $42,6 \pm 12,7$  лет;  $M \pm \delta$ ) без патологии сосудистой системы. Большую часть контрольной группы составили пациенты с дискогенной радикулопатией на поясничном уровне, проходившие лечение в нейрохирургическом отделении Областной клинической больницы. Среди сопутствующей патологии также были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа. Процент сопутствующих заболеваний у лиц контрольной группы соответствовал основной группе.

Мозговое кровообращение исследовали методом ультразвуковой доплерографии за 1-2 дня до оперативного лечения, либо в течение первых дней госпитализации (если оперативное лечение не проводилось). Структура и методы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. С целью исключения пациентов с гемодинамически значимыми поражениями магистральных артерий выполняли дуплексное сканирование брахицефальных артерий. Верификацию опухоли осуществляли методом компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и по данным гистологического исследования, применяя гистологическую классификацию опухолей, разработанную ВОЗ в 2000 г. [11].

Исследования проводились на аппарате «Ангиодин-У» (НПФ «Биосс», Россия). Регистрировали среднюю скорость кровотока в магистральных артериях шеи (общей и внутренней сонной и позвоночных артериях) и основных интракраниальных артериях (передней, средней и задней мозговых; основной и интракраниальных отделах позвоночных артерий). Скорость кровотока измеряли трижды, рассчитывая среднее значение. Оценивали индексы, характеризующие амплитудные соотношения скоростей кровотока: пульсативный [10] и индекс сопротивления [13]. Для оценки периферического сопротивления экстракраниальных сосудов рассчитывали индекс периферического сопротивления, а для интракраниальных — пульсативный индекс, как показатели, наиболее чувствительные для данной локализации [4]. Для оценки миогенного контура ауторегуляции мозгового кровотока проводили каротидно-компрессионную пробу [6]. Ни у одного из обследованных тест не вызвал каких-либо явных нарушений самочувствия. Для оценки метаболической регуляции мозгового кровотока использовали гипо- и гиперкапническую пробу. Для обобщенной оценки вазомоторной реактивности, учитывающей как дилаторный, так и констрикторный резервы сосудов мозга использовался индекс вазомоторной реактивности [6].

Математическая обработка полученных результатов проводилась на использовании программы «Statistica» v. 6.0. Для принятия решения о характере распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Распределение исследуемых величин соответствовало нормальному. Для сравнения групп данных использовали t-критерий Стьюдента. Различия между показателями считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При сравнении значений средней скорости кровотока в различных артериях у больных с опухолями головного мозга статистически значимых различий в сравнении с группой контроля не выявлено. Показатели линейной скорости кровотока на стороне опухоли и условно интактной стороне у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга с учетом их возраста представлены в таблице 1. По глазничным артериям у всех пациентов основной группы кровоток был физиологическим — антеградным, что свидетельствовало об отсутствии значимых гемодинамических

Таблица 1

Средняя скорость мозгового кровотока (см/с) у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга ( $M \pm SD$ )

Исследуемая артерия	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интактная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=50)
Внутренняя сонная артерия	20-40	$42,6 \pm 10,1$	$41,4 \pm 9,9$	$42 \pm 10,2$
	40-60	$37 \pm 11,8$	$36 \pm 12,9$	$39 \pm 10,9$
Задняя мозговая артерия	20-40	$36,9 \pm 12,5$	$35,9 \pm 8,9$	$39,3 \pm 8,9$
	40-60	$33,2 \pm 10,3$	$32,9 \pm 10,1$	$34,4 \pm 9,2$
Надблоковая артерия	20-40	$21,1 \pm 7,8$	$21,9 \pm 7,6$	$22,1 \pm 5,6$
	40-60	$17,1 \pm 7,9$	$17,8 \pm 8,1$	$18,1 \pm 6,6$
Общая сонная артерия	20-40	$39,3 \pm 10,6$	$38,9 \pm 10,1$	$39,9 \pm 10,2$
	40-60	$33,3 \pm 11,2$	$34,2 \pm 10,9$	$36,4 \pm 9,5$
Позвоночная артерия	20-40	$23,8 \pm 8,7$	$24,4 \pm 8,9$	$26,1 \pm 6,7$
	40-60	$21,1 \pm 7,2$	$22,3 \pm 7,8$	$24,1 \pm 7,3$
Основная артерия	20-40	$42,5 \pm 10,6$		$43,1 \pm 9,7$
	40-60	$38,9 \pm 11,2$		$40,1 \pm 9,9$
Позвоночная артерия (V4)	20-40	$33,4 \pm 8,2$	$33,5 \pm 9,1$	$34,9 \pm 7,2$
	40-60	$34,5 \pm 6,6$	$35,5 \pm 7,5$	$36,8 \pm 6,9$
Передняя мозговая артерия	20-40	$47,4 \pm 13,2$	$46,6 \pm 12,2$	$48,3 \pm 10,1$
	40-60	$48,5 \pm 12,2$	$47,6 \pm 11,1$	$51,2 \pm 10,5$
Средняя мозговая артерия	20-40	$56,8 \pm 12,9$	$57,7 \pm 12,1$	$59,4 \pm 9,8$
	40-60	$55,8 \pm 12,7$	$56,7 \pm 11,9$	$57,1 \pm 10,1$

сдвигов динамического равновесия в артериях передней отделов виллизиевого круга.

Для оценки периферического сопротивления сосудистой стенки использовались значения индексов. На экстракраниальном уровне проведены измерения резистивного индекса (табл. 2). У пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации не найдено значимых различий между значениями резистивных индексов в экстракраниальных сосудах. Значение пульсативного индекса в интракраниальных артериях представлено в таблице 3. Видно, что пульсативный индекс в интракраниальных сосудах у пациентов с опухолями был достоверно выше группы контроля. Различий в значении пульсативного индекса на стороне опухоли и интактной стороне не найдено. Повышение пульсативного индекса у пациентов с опухолями головного мозга, по-видимому, связано с отеком головного мозга и повышением внутричерепного давления у части пациентов [1].

При оценке показателей реактивности сосудов выявлено снижение коэффициента овершута, индексов реактивности на изменение содержания углекислоты, как на пораженной, так и на интактной стороне в сравнении с контрольными значениями. Статистически

Таблица 2

Значения резистивного индекса в экстракраниальных артериях у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга и контрольной группы ( $M \pm SD$ )

Исследуемые артерии	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интактная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=35)
Внутренняя сонная артерия	20-40	$0,54 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,06$
	40-60	$0,55 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,06$
Общая сонная артерия	20-40	$0,65 \pm 0,09$	$0,67 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,07$
	40-60	$0,66 \pm 0,09$	$0,67 \pm 0,09$	$0,68 \pm 0,08$
Позвоночная артерия	20-40	$0,53 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,09$	$0,53 \pm 0,08$
	40-60	$0,55 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,08$	$0,57 \pm 0,06$

Таблица 3

Значения пульсативного индекса в интракраниальных артериях у пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга и контрольной группы (M±SD)

Исследуемые артерии	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интakтная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=35)
Передняя мозговая артерия	20-40	0,90±0,21*	0,93±0,21*	0,81±0,19
	40-60	0,89±0,20*	0,94±0,19*	0,82±0,19
Средняя мозговая артерия	20-40	0,89±0,17*	0,90±0,19*	0,83±0,18
	40-60	0,92±0,19*	0,93±0,18*	0,85±0,18
Задняя мозговая артерия	20-40	0,90±0,19*	0,93±0,18*	0,82±0,17
	40-60	0,91±0,17*	0,92±0,17*	0,85±0,19
Позвоночная артерия	20-40	0,89±0,22*	0,89±0,21*	0,82±0,18
	40-60	0,91±0,20*	0,91±0,21*	0,83±0,17
Основная артерия	20-40	0,87±0,17*		0,82±0,17
	40-60	0,88±0,17*		0,83±0,18

Примечание: \*p<0,05 в сравнение с контролем.

значимых различий в показателях реактивности на пораженной опухолью и интактной стороне не найдено (табл.4). При сравнении групп пациентов, имевших опухоли одной гистологической структуры, коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку у пациентов с глиомами (1,13±0,22) на стороне опухоли оказался существенно ниже, чем у пациентов с менигиомами (1,27±0,19).

Все пациенты с метастатическим поражением мозга (n=9) имели значительное снижение коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку (с двух сторон — 4 человека, на стороне опухоли — 3, на противоположной стороне — 2). Реакция на физическую и гипоксическую нагрузку была сохранена только у 51% и 54% пациентов соответственно. Нормальная реакция на гиперкапническую нагрузку регистрировалось всего у 24% пациентов. При этом реактивность снижалась в большем количестве случаев тотально с двух сторон. На стороне опухоли и интактной стороне реактивность снижалась относительно в равной степени (компрессионная проба, гиперкапническая нагрузка), либо с тенденцией к преобладанию на стороне опухоли (гипоксическая проба).

Результаты проведенных исследований позволяют количественно оценить состояние мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации в дооперационном

Таблица 4

Значение показателей реактивности у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации и контрольной группы (M±SD)

Показатель реактивности	Возраст, лет	Сторона опухоли (n=90)	Интakтная сторона (n=90)	Контрольная группа (n=50)
Коэффициент овершута	20-40	1,27±0,11*	1,27±0,12*	1,34±0,12
	40-60	1,25±0,11*	1,25±0,12*	1,32±0,12
Коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку	20-40	1,17±0,15*	1,16±0,16*	1,34±0,11
	40-60	1,16±0,15*	1,15±0,16*	1,31±0,11
Коэффициент реактивности на гипоксическую нагрузку	20-40	0,74±0,12*	0,73±0,12*	0,61±0,08
	40-60	0,76±0,11*	0,75±0,11*	0,63±0,09
Индекс вазомоторной реактивности	20-40	0,45±0,22*	0,46±0,19*	0,72±0,14
	40-60	0,41±0,22*	0,43±0,19*	0,68±0,14

Примечание: \*p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

периоде. Средние значения скоростных показателей в основных магистральных артериях оказались статистически не отличимыми от параметров контрольной группы. В скоростных параметрах церебрального кровотока, как на стороне опухоли, так и на интактной стороне также не было найдено достоверных различий. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [8,12].

Следует отметить, что задачи по оценке скоростных показателей у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации другими авторами практически не ставилось. Показатели кровообращения другими авторами оценивались в сравнении с иными нозологическими формами (а не со здоровыми добровольцами) под влиянием различных средств, чаще всего применяемых для наркоза [2]. Нормальные значения средней скорости кровотока в артериях основания мозга у пациентов с опухолями прогнозируемо и с патогенетических позиций. Развитие опухоли в головном мозге происходит постепенно, изменение локального кровотока в опухоли компенсируется, и нарушений гемодинамики в начальных сегментах основных артерий статистически значимо не выявляется. Однако отмечается тенденция к снижению средней скорости кровотока в интракраниальных артериях, не достигающая статистической значимости.

При оценке соотношений скоростных показателей и индексов периферического сопротивления отмечено повышение пульсативного индекса в интракраниальном отделе мозгового русла. Связь между повышением индексов сопротивления и ростом внутричерепного давления известна [1]. Важным моментом можно считать установленную нами взаимосвязь данных клинического исследования глазного дна (выявление отека соска зрительного нерва) и повышением индексов сопротивления в средней мозговой артерии. Эта закономерность является дополнительным доплерографическим маркером наличия синдрома внутричерепной гипертензии в течение опухолевого процесса.

Наличие выраженного повышения внутричерепного давления закономерно приводило к повышению пульсативного индекса в основных церебральных артериях. Это согласуется с литературными данными о повышении периферического сопротивления при увеличении внутричерепного давления [1, 6].

Гистологическая структура опухоли соответствовала характерной картине мозгового кровообращения. Реакция сосудов головного мозга на изменение содержания углекислоты также была разной в зависимости от гистологической природы опухоли. У больных с глиомами нарушение метаболической реактивности сосудов выявлялось чаще и показатели реактивности на метаболический стимул имели более низкие значения в сравнении с менигиомами.

Ведущим звеном в патогенезе микроциркуляторных расстройств при опухолях головного мозга супратенториальной локализации является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, что выражается в существенном снижении коэффициента овершута и изменении коэффициентов реактивности на изменения содержания углекислоты при проведении провокационных проб. Нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга связывают с наличием перитуморального отека, масс-эффекта и при этом, как правило, оценивается только один из механизмов сосудистой реактивности [9, 12]. Комплексной оценки метаболического и миогенного контуров ауторегуляции совместно ранее не проводилось.

В целом, значительные изменения характеристик реактивности сосудистого русла при сравнительно незначительных изменениях скоростных показателей являются типичной доплерографической картиной мозгового кровообращения у пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации, показанные нами в этой работе. Высокий процент снижения

резервов ауторегуляции доказывает влияние опухоли головного мозга на реактивность мозговых сосудов.

Таким образом, опухоли головного мозга супратенториальной локализации в связи с повышением внутричерепного давления приводят к повышению пульсативного индекса в основных церебральных артериях и значимо не влияют на среднюю скорость кровотока в артериях основания мозга. Опухоли этой локализации

снижают реактивность церебральных сосудов на физическую нагрузку у 47% пациентов и на гипоксическую нагрузку — у 44%. Максимальное нарушение ауторегуляции выявляется на гиперкапническую нагрузку (у 73% пациентов). Опухоль влияет на показатели кровообращения симметрично, вызывая изменения показателей кровообращения, как на стороне опухолевого процесса, так и на противоположной стороне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. — 103 с.
2. Бояринов Г.А., Болоничев А.М., Грибков А.В., Григорьева В.В. Изменение мозгового кровотока, внутричерепного и перфузионного давления у нейрохирургических больных во время вводного наркоза диприваном // Анест. и реаниматол. — 2001. — №2. — С. 43-45.
3. Розуменко В.Д. Нейроонкология: современное состояние проблемы // Онкология. — 2006. — Т. 8, №2. — С. 188-191.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. — М.: Реальное Время, 1999. — 288 с.
5. Лосев Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 22 с.
6. Свистов Д.В., Парфенов В.Е. Полуколичественная доплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии // Вопр. нейрохир. — 1998. — №1. — С.28-34.
7. Davis F.G., Malinsky N., Haenszel W., et al. Primary brain tumor incidences rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study // Neuroepidemiology. — 1996. — Vol. 15. — P. 103-112.
8. Ding Y., Hua Y., Duan A. Clinico-transcranial Doppler sonography monitoring on vasospasm and delayed cerebral ischemia after resection of intracranial tumors // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 1997. Vol. 35, N. 9. — P. 522-526.
9. Chang C.-Ch., Kuwana N., Ito S., et al. Effects of peritumoral oedema on cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in patients with alert consciousness // Eur. J. Nuclear Medicine. — 1999. — Vol. 26, N. 11. — P. 1493-1496.
10. Gosling R.G., King D.H. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound // Proc. Roy Soc. Med. — 1974. — Vol. 67. — P.447-449.
11. Kleihouse P., Cavanee W.K. World Health Organization. Classifications of Tumors: Tumors of the Nervous System — Pathology and Genetics. — Lyon, France: IARC Press, 2000. — 314 p.
12. Schimieder K., Schregel W., Engelhardt M., et al. Cerebral vascular reactivity response to anaesthetic induction with propofol in patient with intracranial space-occupying lesions and vascular malformation // Eur. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 20. — P. 457-460.
13. Ursino M., Giullioni M., Lodi C.A. Relationships among cerebral perfusion pressure, autoregulation, and transcranial Doppler waveform: a modeling study // J Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 255-266.

**Информация об авторах:** 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. Тел. сл. 8 (3812) 23-03-78; e-mail: sbuev\_anton@mail.ru

Сбоев Антон Юрьевич — аспирант кафедры,

Долгих Владимир Терентьевич — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,  
e-mail: prof\_dolgih@mail.ru;

Ларькин Валерий Иванович — д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии.

© ЧМЕЛЕВСКАЯ Н.В., ИЛЛАРИОНОВА Е. А., СЫРОВАТКИЙ И. П., ЛУКЪЯНОВА В.А., ЛУКОШКИНА Т.В. — 2011  
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

#### ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПИКАМИЛОНА МЕТОДОМ «ЛАТИНСКОГО КВАДРАТА»

Наталья Владимировна Чмелевская<sup>1</sup>, Елена Анатольевна Илларионова<sup>2</sup>, Игорь Петрович Сыроватский<sup>2</sup>,  
Валентина Алексеевна Лукьянова<sup>1</sup>, Татьяна Васильевна Лукошкина<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, гл. врач — к.м.н., доц. В.Н.Проскурин;

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.х.н., проф. Е.А. Илларионова.)

**Резюме.** Путем математического планирования эксперимента методом «латинского квадрата» изучено влияние двух факторов на хроматографическое поведение пикамилона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной. В качестве фактора «А» использовали различные органические растворители, фактора «В» — ледяную уксусную кислоту и 25% раствор аммиака, которые влияют на pH системы растворителей. Определено, что на хроматографическое поведение пикамилона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной оказывает влияние второй фактор. Оптимизированы условия хроматографического анализа и разработана методика контроля чистоты пикамилона методом тонкослойной хроматографии.

**Ключевые слова:** пикамилон, кислота никотиновая, кислота  $\gamma$ -аминомасляная, контроль чистоты, метод «латинского квадрата», метод тонкослойной хроматографии.

#### OPTIMIZATION OF CONDITIONS OF CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF PIKAMYLONE BY THE METHOD OF «LATIN SQUARE»

N. V. Chmelevskaya<sup>1</sup>, E. A. Illarionova<sup>2</sup>, I. P. Syrovatskiy<sup>2</sup>, V. A. Lukyanova<sup>1</sup>, T. V. Lukochkina<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** With the help of mathematical planning an experiment by the method of «Latin square» there was studied the influence of two factors on chromatographic behavior of pikamylyone, nicotine acid and acids  $\gamma$ -aminobutyric. As factor A there were used the different organic solvents, factor B — icy acetic acid and 25% solution of ammonia, which influence upon pH systems of solvents. It has been determined that the second factor influenced upon the chromatographic behaviors of pikamylyone, nicotine acids and acids  $\gamma$ -aminobutyric. The conditions of chromatographic analysis have been optimized and the method of control of pikamylyone purity by the method of thin-layer chromatography has been developed.

**Key words:** pikamylyone, nicotine acid, acid  $\gamma$ -aminobutyric, checking the purity, method «Latin square», method of thin-layer chromatography.



Таблица 2

Результаты хроматографирования пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной

Система растворителей	Значения $R_f$		
	Пикамилон	Кислота никотиновая	Кислота $\gamma$ -аминомасляная
Ацетон-ЛУК (7:3)	0,05±0,01	0,77±0,01	0,17±0,01
Ацетон-ЛУК (8:2)	0,74±0,01	0,75±0,01	0,09±0,01
Ацетон-[NH <sub>3</sub> 25%] (9:1)	0,17±0,01	0,25±0,01	0,02±0,01
Ацетон-[NH <sub>3</sub> 25%] (6:4)	0,85±0,01	0,95±0,01	0,62±0,01
Ацетон- [ЛУК-NH <sub>3</sub> 25% (1:1)] (5:5)	0,81±0,01	0,85±0,01	0,79±0,01
Метанол-ЛУК (8:2)	0,65±0,01	0,79±0,01	0,47±0,01
Метанол-ЛУК (9:1)	0,70±0,01	0,83±0,01	0,45±0,01
Метанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (6:4)	0,87±0,01	0,92±0,01	0,70±0,01
Метанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (5:5)	0,90±0,01	0,92±0,01	0,77±0,01
Метанол-[ЛУК-NH <sub>3</sub> 25% (1:1)] (7:3)	0,67±0,01	0,77±0,01	0,76±0,01
Этанол-ЛУК (9:1)	0,70±0,01	0,72±0,01	0,37±0,01
Этанол-ЛУК (6:4)	0,49±0,01	0,67±0,01	0,39±0,01
Этанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (5:5)	0,82±0,01	0,87±0,01	0,63±0,01
Этанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (7:3)	0,70±0,01	0,81±0,01	0,35±0,01
Этанол-[ЛУК- NH <sub>3</sub> 25% (1:1)] (8:2)	0,70±0,01	0,77±0,01	0,55±0,01
Бутанол-ЛУК (5:5)	0,26±0,01	0,57±0,01	0,15±0,01
Бутанол-ЛУК (7:3)	0,31±0,01	0,63±0,01	0,11±0,01
Бутанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (8:2)	0,27±0,01	0,31±0,01	0,03±0,01
Бутанол-[NH <sub>3</sub> 25%] (9:1)	0,21±0,01	0,25±0,01	0,02±0,01
Бутанол-[ЛУК- NH <sub>3</sub> 25% (1:1)] (6:4)	0,57±0,01	0,57±0,01	0,44±0,01
ИПС-ЛУК (6:4)	0,32±0,01	0,68±0,01	0,24±0,01
ИПС-ЛУК (5:5)	0,24±0,01	0,46±0,01	0,17±0,01
ИПС- [NH <sub>3</sub> 25%] (7:3)	0,67±0,01	0,73±0,01	0,27±0,01
ИПС- [NH <sub>3</sub> 25%] (8:2)	0,51±0,01	0,58±0,01	0,13±0,01
ИПС- [ЛУК- NH <sub>3</sub> 25% (1:1)] (9:1)	0,55±0,01	0,63±0,01	0,23±0,01

творителей. Выбор данных факторов основывался на физико-химических свойствах пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной. Пикамилон, представляющий собой натриевую соль обладает более выраженными основными свойствами, кислоты никотиновая и  $\gamma$ -аминомасляная, являясь амфотерными соединениями, различаются между собой основными свойствами.

Данные представлялись в виде средних (M) и ошибок средних (m).

**Результаты и обсуждение**

Схема планирования опытов по методу «латинского квадрата» представлена в табл.1, а результаты хромато-

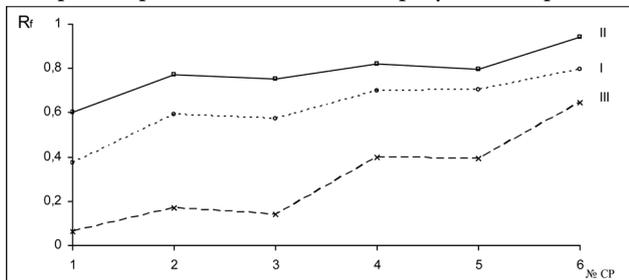


Рис. 1. Зависимость значения  $R_f$  пикамилаона и его примесей от соотношения компонентов системы растворителей ацетон — раствор аммиака 25%

Номер кривой соответствует: I-пикамилон; II-кислота никотиновая; III-кислота  $\gamma$ -аминомасляная

Примечание: Состав системы растворителей (СР): 1) ацетон-25% раствор аммиака(10:1,5);

2) ацетон-25% раствор аммиака (10:2,0); 3) ацетон-25% раствор аммиака (10:2,5);

4) ацетон-25% раствор аммиака (10:3,0); 5) ацетон-25% раствор аммиака (10:3,5);

6) ацетон-25%раствор аммиака (10:4,0).

графирования пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной представлены в табл.2.

Для разделения веществ важное значение имеет  $\Delta R_f$  между зонами. Поэтому в дальнейшем план «латинского квадрата» упростили, заменив значения  $R_f$  пятен на  $\Delta R_f$ . Эти данные были использованы для установления влияния определенных выше факторов А и В на хроматографическое

поведение пикамилаона и его примесей методом дисперсионного анализа по известной методике [1]. По результатам дисперсионного анализа установили, что оба фактора являются значимыми, но меньшее влияние на хроматографическое разделение исследуемых веществ оказывает органический растворитель (фактор А). Более значимым для хроматографического разделения пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной является фактор В, влияющий на рН системы растворителей. В связи с этим в дальнейших экспериментах варьировали этим фактором.

Анализ значений  $\Delta R_f$  между зонами показал, что наибольшее значение  $\Delta R_f$  имеет для системы растворителей с ацетоном, причем вторым компонентом хроматографической системы является 25% раствор аммиака. Была поставлена серия экспериментов с системами растворителей состава ацетон — 25% раствор аммиака, в которых варьировалось количество аммиака. Результаты хроматографирования представлены на рис.1.

На основании анализа экспериментальных данных,

представленных на рис.1, определено, что хроматографическое разделение исследуемых веществ наблюдается в системах 1 и 2. В системах 3, 4, 5 и 6 зоны веществ имеют вытянутую форму и не разделяются. Наибольшее значение  $\Delta R_f$  между зонами пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной наблюдается в системе 1, которая является оптимальной для контроля чистоты пикамилаона.

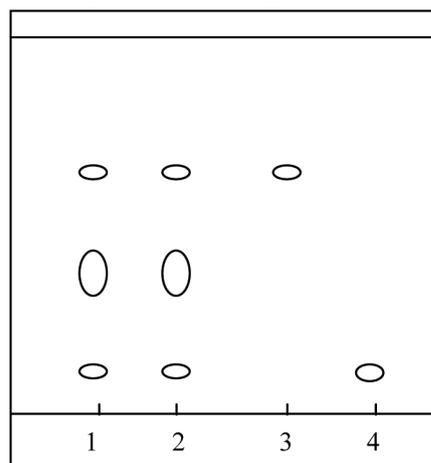


Рис. 2. Хроматограмма модельной смеси пикамилаона и возможных примесей в оптимальной системе растворителей

1 — раствор пикамилаона ( $R_f$  0,37-0,38)

2 — раствор модельной смеси пикамилаона, кислоты никотиновой и кислоты  $\gamma$ -аминомасляной

3 — раствор кислоты никотиновой ( $R_f$  0,60-0,61)

4 — раствор кислоты  $\gamma$ -аминомасляной ( $R_f$  0,06-0,07)

Методика определения чистоты пикамилаона: 0,2 г препарата растворяют в 10 мл спирта 95% и перемешивают. На линию старта пластинки «Армсorb» или «Сорбфил» размером 7,5×15 см микропипеткой наносят 0,005 мл (100 мкг) раствора пикамилаона. Рядом наносят 0,002 мл (0,4 мкг) 0,002% раствора стандартного образца вещества-свидетеля (СОВС) кислоты никотиновой в спирте этиловом 95% и 0,001 мл (0,1 мкг) 0,01% водно-спиртового раствора СОВС кислоты  $\gamma$ -аминомасляной. Пластинку сушат на воздухе в течение 5 минут, а затем помещают в камеру со смесью растворителей: ацетон —

25% раствор аммиака (10:1,5) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт растворителя пройдет почти до конца пластинки, её вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 20 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм, а затем опрыскивают 1% раствором нингидрина в спирте этиловом 95%. На хроматограмме анализируемого образца наблюдается пятно, соответствующее пикамилому с  $R_f$  0,37-0,38. Пятно примеси кислоты никотиновой ( $R_f$  0,60-0,61) на хроматограмме испытуемого препарата не должно превышать по величине и интенсивности пятно стандартного образца вещества свидетеля (СОВС) кислоты никотиновой (не более 0,4% в препарате), пятно примеси кислоты  $\gamma$ -аминомасляной ( $R_f$  0,06-0,07) на хроматограмме испытуемого препарата не должно превышать по величине и интенсивности пятно СОВС кислоты  $\gamma$ -аминомасляной (не более 0,1% в препарате).

Результаты хроматографирования считаются до-

стоверными, если соблюдаются условия пригодности хроматографической системы. Для проверки пригодности хроматографической системы была проведена апробация выбранных условий хроматографического анализа пикамилона на модельной смеси, состоящей из одинаковых количеств препарата и возможных примесей. На рис.2 представлена модельная хроматограмма, показывающая, что выбранные условия хроматографирования являются оптимальными и позволяют разделять пикамилон, кислоту никотиновую и кислоту  $\gamma$ -аминомасляную. По данной методике было проанализировано 10 серий пикамилона.

Таким образом, в результате проведенных исследований была разработана унифицированная методика хроматографического контроля чистоты пикамилона в субстанции и таблетках, которая позволила использовать более простую по составу и не содержащую высокотоксичных компонентов систему растворителей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации — М.: Медицина, 1973. — 232 с.
2. Гейсс Ф. Основы тонкослойной хроматографии (планар-

- ная хроматография) — Пер. с англ. — М.: Мир, 1999. — 611 с.
3. Фармакопейная статья предприятия ЗАО «НПК ЭХО» 42-02901618 — 05. Пикамилон. — М., 2005. — 10 с.
  4. Фармакопейная статья предприятия ЗАО «НПК ЭХО» 42-02901295 — 06. Пикамилон таблетки. — М., 2006. — 9 с.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10, тел. (395) 243447

Чмелевская Наталья Владимировна — судебно-медицинский эксперт;

Илларионова Елена Анатольевна — заведующая кафедрой, профессор, д.х.н.;

Сыроватский Игорь Петрович — доцент кафедры, к.ф.н.;

Лукиянова Валентина Алексеевна; — судебно-медицинский эксперт;

Лукошкина Татьяна Васильевна — судебно-медицинский эксперт.

© ЛИШМАНОВ Ю.Б., КРИВОНОГОВ Н.Г., АГЕЕВА Т.С., ДУБОДЕЛОВА А.В. — 2011  
УДК 616.24 — 002.5 — 003.2: 616.24 — 006.6 — 031.62 — 031.21] — 073.916 — 079.4

## ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННАЯ ПУЛЬМОНОСЦИНТИГРАФИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО ПРИ ВЕРХНЕДОЛЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССА

Юрий Борисович Лишманов<sup>1</sup>, Николай Георгиевич Кривоногов<sup>1</sup>,  
Татьяна Сергеевна Агеева<sup>2</sup>, Анна Валентиновна Дубоделова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, директор — д.м.н., акад. РАМН, проф. Р.С. Карпов, лаборатория радионуклидных методов исследования, рук. — д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Лишманов; <sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ф.Ф. Тетенов)

**Резюме.** 17 пациентам с верифицированным диагнозом инфильтративного туберкулеза легких (ИТЛ) и 10 — периферического рака легкого (ПРЛ), проведена вентиляционно-перфузионная пульмоносцинтиграфия. Выполнен анализ вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q), верхушечно-основного градиента вентиляции (U/L<sub>v</sub>) и перфузии (U/L<sub>q</sub>) легких, альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП). Сцинтиграфические исследования выполнены на гамма-камере «Омега-500» («Technicare» США-Германия). Установлено, что для ПРЛ в отличие от ИТЛ, характерно увеличение V/Q-соотношения на стороне поражения выше 1,13 при одновременном его снижении в интактном легком, снижение U/L<sub>q</sub> в пораженном легком, замедление АКП в пораженном легком на 30-й мин после ингаляции радиоаэрозоля. Результаты исследования могут быть использованы в качестве дополнительных сцинтиграфических признаков для оптимизации дифференциальной диагностики между инфильтративным туберкулезом легких и периферическим раком легких при верхнедолевой локализации процесса.

**Ключевые слова:** альвеолярно-капиллярная проницаемость, периферический рак легкого, инфильтративный туберкулез легких

## VENTILATION-PERFUSION PULMONOSCINTIGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AND PERIPHERAL PULMONARY CANCER IN UPPER LOBE PROCESS LOCALIZATION

Yu.B. Lishmanov<sup>1</sup>, N.G. Krivonogov<sup>1</sup>, T.S. Ageeva<sup>2</sup>, A.V. Dubodelova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Cardiology Research Institute of Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup>The Siberian State Medical University)

**Summary.** 27 patients with the upper lobe localization of the process: 17 patients with the verified diagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) and 10 patients with peripheral pulmonary cancer (PPC) underwent ventilation-perfusion pulmonoscintigraphy aimed at searching for additional possibilities to optimize differential diagnostics of the diseases. We performed the analysis of the ventilation-perfusion ratio (V/Q), lung apical-basal grades ventilation (U/L<sub>v</sub>) and perfusion

( $U/L_{\text{Q}}$ ), alveolar-capillary permeability (ACP). The scintigraphic studies were performed by means of the Omega 500 gamma camera (Technicare, USA-Germany). It is stated that, as opposed to IPT, PPC is characterized with increase of the  $V/Q$  ratio in the affected part higher than 1.13 with simultaneous decrease of this ratio in the intact lung; decrease of the  $U/L_{\text{Q}}$  in the affected lung; deceleration of the ACP in the affected lung on 30<sup>th</sup> minute after the inhalation of radioactive aerosol. The research findings can be used as additional scintigraphic signs to optimize differential diagnostics between infiltrative pulmonary tuberculosis and peripheral lung cancer in the case of the upper lobe localization of the process.

**Key words:** alveolar-capillary permeability, peripheral pulmonary cancer, infiltrative pulmonary tuberculosis.

В структуре инфильтративных изменений в легких основной удельный вес, как известно, приходится на пневмонию, в диагностическом ряду с которой выступают наиболее социально значимые заболевания такие, как инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) и рак легкого. ИТЛ составляет от 65% до 75% случаев первичного выявления этой нозологии. При этом ошибки своевременной диагностики ИТЛ достигают 34-40% [1, 2, 3]. Доля рака легкого составляет не менее 15% всей онкологической заболеваемости, причем количество пациентов ежегодно увеличивается на 3,5%, а эффективность комплексного лечения злокачественных новообразований легких напрямую зависит от сроков их выявления [4]. К сожалению, от 60% до 90% больных раком легкого при первичном обращении подвергаются необоснованному лечению по поводу пневмонии, туберкулеза и ряда других заболеваний [4, 5].

Сложности дифференциальной диагностики этих нозологий обусловлены схожестью клинико-рентгенологической симптоматики в разные периоды заболевания, особенно при верхнедолевой локализации очага поражения, что делает обоснованным необходимость поиска адекватных методов ранней этиологической верификации патологического процесса.

Учитывая изложенное, можно считать обоснованным поиск дополнительных диагностических подходов для верификации природы инфильтративных изменений в легких. Весьма перспективным в этом плане представляется использование методов радионуклидной индикации, которые легко воспроизводимы, необременительны для пациента и позволяют на молекулярном уровне оценить патологические изменения, как вентиляции, так и перфузии легких [7, 8, 9, 10]. Однако работы, посвященные использованию данных методов в оценке вентиляционно-перфузионных нарушений при синдромосходной патологии легких, до сих пор немногочисленны и в некоторых случаях носят неоднозначный характер.

Целью настоящей работы явилось выявление новых возможностей вентиляционно-перфузионной пульмоноскинтиграфии в дифференциальной диагностике инфильтративного туберкулеза легких и периферического рака легкого с верхнедолевой локализацией процесса.

### Материалы и методы

В исследование были включены 27 пациентов (мужчин — 22, женщин — 5) с верифицированным диагнозом ИТЛ и ПРЛ с односторонней верхнедолевой локализацией процесса, из них 17 — с ИТЛ (средний возраст —  $30,5 \pm 9,2$  года) и 10 — с ПРЛ (средний возраст —  $58,4 \pm 2,3$  года). Все пациенты прошли полное клиническое и параклиническое обследование согласно современным стандартам диагностики, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мокроты, цитологическое исследование мокроты для выявления микобактерий туберкулеза и атипичных клеток, пробу Манту, ЭКГ, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, консультации специалистов по сопутствующей патологии, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ). Кроме того, всем обследуемым была проведена вентиляционно-перфузионная пульмоноскинтиграфия. Основным критерием включения пациентов в исследование с использованием пульмоноскинтиграфии явилась неопределенность рентгенологической картины теневого субстрата в легких. Скитиграфические исследования

выполнены на гамма-камере «Омега-500» («Technicare» США-Германия). Регистрацию изображений проводили в матрицу  $128 \times 128$  специализированного компьютера. Обработку полученных скитиграмм осуществляли при помощи пакета прикладных программ «SCINTI» (НПО «ГЕЛМОС», Россия). Первоначально проводили вентиляционную скитиграфию легких, затем — перфузионную.

Вентиляционную скитиграфию легких проводили непосредственно после ингаляции аэрозоля, используя диэтилентриаминпентаацетат (ДТПА), меченный <sup>99m</sup>Tc-Технецием — <sup>99m</sup>Tc-Пентатех («Диамед», Россия). Для приготовления радиоактивного аэрозоля в специальную емкость ингалятора помещали указанный радиофармпрепарат (РФП) в объеме 3 мл с удельной активностью 74-111 МБк/мл (555-740 МБк в 3 мл). Продолжительность ингаляции составляла не более 5-7 мин при обычном для пациента ритме и глубине дыхания и подаче ингалируемой смеси под давлением 0,5-0,7 МПа. Регистрацию скитиграфических изображений проводили в задне-прямой (POST) — 1-я мин после ингаляции, затем — передне-прямой (ANT) и боковых проекциях (LL 900, RL 900), после чего через 10 и 30 мин от момента окончания ингаляции РФП пациенту повторно проводили статическую скитиграфию легких лишь в задне-прямой проекции. Время экспозиции на каждую позицию составляло 2 мин.

После завершения исследования проводили качественный анализ полученных скитиграфических изображений на предмет выявления ингаляционных дефектов накопления РФП, после чего использовали математический анализ ингаляционных скитиграмм легких для расчета следующих показателей: процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности; апикально-базальный градиент вентиляции ( $U/L_v$ ), отражающий соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких; общий легочный клиренс РФП, характеризующий альвеолярно-капиллярную проницаемость (АКП), проводили по разработанной нами методике [9, 10].

В качестве радиофармпрепарата для перфузионной пульмоноскинтиграфии использовали макроагрегат альбумина человеческой сыворотки крови, меченный <sup>99m</sup>Tc-Технецием — <sup>99m</sup>Tc-Макротех («Диамед», Россия). Скитиграфию проводили в положении пациента сидя через 5 мин после инъекции препарата в статическом режиме в 4-х стандартных проекциях: передней и задней прямой, а также правой и левой латеральной. Запись исследования длилась до набора 300 тысяч импульсов на каждую позицию. При обработке скитиграмм определяли форму и размеры легких, равномерность распределения РФП и наличие дефектов накопления. Наряду с этим, рассчитывали процент аккумуляции препарата каждым легким в отдельности, а также оценивали перераспределение кровотока по трем зонам для каждого легкого в процентах к общему легочному кровотоку: верхней, средней и нижней. Для определения степени выраженности нарушений перераспределения легочного кровотока определяли апикально-базальный градиент ( $U/L_Q$ ) перфузии, отражающий соотношение радиоактивности в верхних и нижних отделах легких. Определение вентиляционно-перфузионного соотношения ( $V/Q$ ) производили путем деления процента аккумуляции ингалированного радиоаэрозоля каждым легким в отдельности на аналогичный показатель накопления перфузируемого РФП.

Радионуклидные исследования были согласованы с этическим комитетом Учреждения РАМН Научно-исследовательского института кардиологии СО РАМН, а у больных получено информированное согласие.

Полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6,0 for Windows. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, (Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>)). Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манн-Уитни (или W-критерия Вилкоксона в случае зависимых совокупностей). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавали величиной 0,05.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в таблице и на рисунке. У больных ПРЛ в пораженном легком наблюдалось статистически значимое превышение показателей V/Q-соотношения по сравнению как с интактной стороной (на 30%), так и с пораженным легким в группе пациентов с ИТЛ (на 27%). Указанные изменения обусловлены наличием выраженных нарушений микроциркуляции в области опухолевого процесса, подтверждением чего можно считать статистически значимое снижение градиента перфузии (U/L-Q) в пораженном легком.

У больных ИТЛ в пораженном легком, наоборот, преобладали вентиляционные нарушения, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение (на 25%) V/Q-коэффициента по отношению к контралатеральной стороне. В интактном легком при этом происходило компенсаторное усиление вентиляции (V/Q-соотношение превышало 1,0).

Таблица

Основные показатели вентиляционно-перфузионной пульмонографии у пациентов периферическим раком легкого и инфильтративным туберкулезом легкого (Me, (Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>), p)

Показатели		Пациенты ПРЛ (n=10)	Пациенты ИТЛ (n=17)	p
V/Q	ПЛ	1,10 (1,09-1,20)	1,0 (0,94-1,02)	0,00006
	ИЛ	0,90 (0,88-0,93)	1,0 (1,0-1,1)	0,0001
U/L-Q	ПЛ	0,25 (0,22-0,50)	0,60 (0,58-0,70)	0,015
	ИЛ	0,54 (0,39-0,84)	0,70 (0,60-0,70)	0,51
U/L-V	ПЛ	0,66 (0,34-0,82)	0,70 (0,60-0,70)	0,92
	ИЛ	0,65 (0,33-0,75)	0,70 (0,60-0,80)	0,15
АКП, % (10 мин)	ПЛ	10,50 (7,3-14,6)	12,50 (9,0-13,0)	0,53
	ИЛ	13,45 (9,0-22,7)	14,0 (11,0-16,0)	0,92
АКП, % (30 мин)	ПЛ	20,25 (12,2-23,3)	28,5 (25,0-35,0)	0,03
	ИЛ	28,55 (18,6-38,7)	27,0 (25,0-29,0)	0,92

Примечание: ПРЛ — периферический рак легкого; ИТЛ — инфильтративный туберкулез легкого; V/Q — вентиляционно-перфузионное соотношение; U/L-Q — апикально-базальный градиент перфузии; U/L-V — апикально-базальный градиент вентиляции; АКП — альвеолярно-капиллярная проницаемость; ПЛ — пораженное легкое; ИЛ — интактное легкое; p — значимость различий по данному признаку.

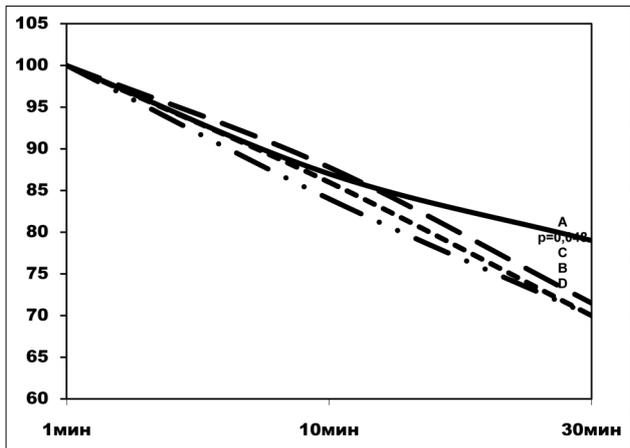


Рис. 1. Сравнительный анализ альвеолярно-капиллярной проницаемости у пациентов ПРЛ и ИТЛ: А — пораженное легкое при ПРЛ; В — интактное легкое при ПРЛ; С — пораженное легкое при ИТЛ; D — интактное легкое при ИТЛ

Изменения АКП в рассматриваемых группах характеризовались статистически значимым замедлением клиренса РФП у больных ПРЛ на 30-й мин исследования в пораженном легком, относительно противоположной стороны (на 33%), и по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ИТЛ. Это, скорее всего, связано с выраженным нарушением легочной микроциркуляции у больных ПРЛ на стороне поражения.

Таким образом, для ПРЛ, в отличие от ИТЛ, характерно: увеличение V/Q-соотношения на стороне поражения выше 1,1 при одновременном его снижении в интактном легком, снижение U/L-Q в пораженном легком, замедление АКП на 30-й мин исследования в пораженном легком относительно интактного.

Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных скинтиграфических признаков при проведении дифференциальной диагностики между инфильтративным туберкулезом легких и периферическим раком легких при верхнедолевой локализации процесса.

*Клинический пример 1: пациент М., 44 лет, госпитализирован в терапевтическое отделение многопрофильного стационара с жалобами на малопродуктивный кашель, повышение температуры до 38,3°С, общую слабость. Считает себя больным в течение 2-х дней, когда появились вышеперечисленные жалобы, за медицинской помощью не обращался. Обратился в поликлинику по месту жительства в связи с выраженным недомоганием, повышением температуры, усилением слабости, и был направлен по скорой помощи в дежурный терапевтический стационар. При рентгенологическом исследовании легких определялось неоднородное затемнение в верхней доле правого легкого. Больной был госпитализирован с диагнозом внебольничной пневмонии с локализацией в верхней доле правого легкого.*

*Из вредных привычек больной отмечает курение в течение 25 лет до 1 пачки сигарет в день (индекс курищего — 25). Алкоголь употребляет редко.*

*По данным физического исследования: над всеми отделами легких определялся легочный перкуторный звук, в задне-верхних отделах грудной клетки справа — ослабленное везикулярное дыхание, там же выслушивались единичные сухие хрипы, преимущественно на выдохе.*

*Больному было проведено обследование согласно современным стандартам диагностики внебольничной пневмонии, включая фибробронхоскопию: бронхиальное дерево справа и слева визуализировалось до субсегментов, слизистая была гиперемирована. По данным цитологического исследования мазков мокроты и мазков из бронха, полученных при проведении точечной биопсии, у больного наблюдался катаральный эндобронхит.*

*В течение первых трех дней антибактериальной терапии положительной динамики получено не было —*

сохранялась выраженная интоксикация, субфебрилитет, поэтому было принято решение об использовании дополнительных методов исследования для исключения инфильтративного туберкулеза и периферического рака легкого — проведение вентилляционно-перфузионной пульмоноскопии. При сцинтиграфическом сканировании было выявлено снижение вентилляции (на 12%) и более выраженное нарушение микроциркуляции (на 18%) по отношению к «здоровой» стороне в верхних отделах правого легкого. Вентилляционно-перфузионное соотношение в пораженном легком составило 1,14, в интактном — 0,88. Альвеолярно-капиллярная проницаемость для РФП в правом легком на 10-й мин после ингаляции радиоактивного аэрозоля составила 9,4%, на 30-й мин — 19%; левого соответственно, — 15% и 33%. Полученные результаты сцинтиграфического исследования позволили предположить наличие периферического рака правого легкого. Пациент был направлен на консультацию в НИИ онкологии СО РАМН, где была выполнена компьютерная томография легких, по результатам которой во втором сегменте правого легкого визуализировался участок уплотнения неправильной формы, однородной структуры, 3,5×2,6 см, тесно прилежащий к междолевой и костальной плевре, утопленной на этом уровне, имелся дренирующий бронх. Впоследствии по данным мазков из бронхов, полученных при проведении повторной фибробронхоскопии, были обнаружены комплексы клеток опухоли — плоскоклеточный рак. Окончательный диагноз: Периферический рак верхней доли правого легкого.

Таким образом, выполненная вентилляционно-перфузионная пульмоноскопия позволила предположить наличие опухолевого образования легких и своевременно направить пациента в специализированный стационар.

Клинический пример 2: больная К., 31 год, была госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильного стационара в порядке скорой помощи с жалобами на недомогание, упорный непродуктивный кашель, головную боль, озноб, одышку, преимущественно экспираторного характера, повышение температуры до 38 °С, колющие боли в грудной клетке, связанные с дыханием.

Считает себя больной в течение 2-х недель, когда появились упорный непродуктивный кашель, повыше-

ние температуры до 37,5°С, головная боль, одышка экспираторного характера. Самостоятельно нерегулярно принимала парацетамол, амоксициллин. В день госпитализации появились озноб, повышение температуры до 38°С, колющие боли в грудной клетке, связанные с дыханием. Вредных привычек не имеет.

По данным физического исследования: над всеми отделами легких определялся легочный перкуторный звук, жесткое везикулярное дыхание. В передне-верхних отделах грудной клетки справа — ослабленное везикулярное дыхание, там же выслушивались единичные сухие хрипы, преимущественно на выдохе.

В анализе периферической крови: нейтрофильный лейкоцитоз (9,5·10<sup>9</sup>/л), увеличение СОЭ до 25 мм/ч. На рентгенограммах органов грудной клетки в верхней доле правого легкого (S<sub>2</sub>) определялась неоднородная инфильтрация, по данным компьютерной томографии легких — локальная деформация бронха, прерывистость его контуров, альвеолярная инфильтрация с локализацией в S<sub>2</sub> верхней доли правого легкого.

По данным пульмоноскопии обнаружено снижение вентилляции на 22% и микроциркуляции на 27% в верхних отделах правого легкого по отношению к контрлатеральной стороне. Вентилляционно-перфузионное соотношение в интактном легком составило 1,07, в пораженном — 0,93. Альвеолярно-капиллярный клиренс составил в пораженном легком 13% ингаляционного РФП на 10-й мин и 32% на 30-й мин исследования; в интактном легком соответственно, — 12% и 30%.

Результаты сцинтиграфического исследования дали основание предположительно высказаться в пользу инфильтративного туберкулеза легких. Больная была переведена в ОГУЗ «Томский противотуберкулезный диспансер», где ей было назначено лечение противотуберкулезными препаратами. Через 2 месяца по данным бактериологического исследования у нее были обнаружены *M. tuberculosis*. Окончательный диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого. ВК (+).

Таким образом, использование радионуклидных исследований позволило уже на ранних сроках заболевания у пациентки заподозрить инфильтративный туберкулез правого легкого, что послужило основанием для своевременного назначения адекватной противотуберкулезной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Е.А. Инфильтративный туберкулез легких в условиях крупного промышленного центра Сибири // Проблемы туберкулеза. — 2006. — №6. — С.17-19.
2. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания взрослых в учреждениях общей лечебной сети // Справочник поликлинического врача. — 2008. — №4. — С.4-8.
3. Галицкий Л.А. Основы фтизиопульмонологии: учебник. — СПб.: Фолиант, 2008. — 408 с.
4. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М.: ГЭОТАР, 2000. — 599 с.
5. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2001 году. — М.: Медицина, 2003. — 200 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность). / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. — М.: Медицина, 2001. — 191 с.
7. Капишиников А.В., И.П. Королюк. Клиническое значение оценки проницаемости легочного эпителия методом аэрозольной ингаляционной // Мед. радиология и радиационная безопасность. — 1999. — №2. — С.67-73.
8. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретации результатов // Радиология — Практика. — 2002. — №4. — С.16-21.
9. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. К вопросу о лучевой дифференцировке синдромосходной патологии легких: возможности использования вентилляционно-перфузионной пульмоноскопии // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — №2. — С.4-11.
10. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С. и др. Вентилляционно-перфузионная сцинтиграфия легких в дифференциальной диагностике внебольничных пневмоний и немассивной тромбоземболии легочной артерии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2007. — №5. — С.46-49.

**Информация об авторах:** 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: ts.ageeva@mail.ru.  
Лишманов Юрий Борисович — руководитель лаборатории, д.м.н., проф., член-корр. РАМН,  
Кривоногов Николай Георгиевич — старший научный сотрудник, д.м.н.,  
Агеева Татьяна Сергеевна — профессор, д.м.н.,  
Дубоделова Анна Валентиновна — ассистент, к.м.н.

**СОСТОЯНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ПОСЛЕ ГРИППА А/Н1N1, ОСЛОЖНЕННОГО ПНЕВМОНИЕЙ**

Елена Николаевна Романова<sup>1</sup>, Анатолий Васильевич Говорин<sup>1</sup>, Ольга Михайловна Серебрякова<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра поликлинической терапии, зав. — к.м.н., доц. Е.Ю. Алексенко, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. А.В. Говорин; <sup>2</sup>МУЗ «Городская клиническая больница №1», гл. врач — Е.Н. Бурдинский)

**Резюме.** Пациенты, перенесшие грипп А/Н1N1 осложненный пневмонией, после выписки из стационара нуждаются в долечивании в амбулаторных условиях и реабилитационных мероприятиях, в связи с длительно сохраняющимися остаточными явлениями (субфебрилитет, кашель, одышка, выраженная астения, иммунодефицит). У больных, перенесших тяжелые формы пневмонии, в дальнейшем имеется высокий риск развития бронхита, ХОБЛ. Необходимо длительное динамическое наблюдение за реконвалесцентами с целью профилактики и выявления отдаленных последствий вирусных пневмоний.

**Ключевые слова:** пневмония, грипп А/Н1N1, реконвалесценты.

**THE STATE OF CONVALESCENTS AFTER INFLUENZA A/H1N1, COMPLICATED WITH PNEUMONIA**

E.N. Romanova<sup>1</sup>, A.V. Govorin<sup>1</sup>, O.M. Serebryakova<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Chita State Medical Academy; <sup>2</sup>Chita Munitipal Clinical Hospital №1)

**Summary.** Patients who had undergone A /H1N1 influenza complicated with pneumonia, after being discharged from the hospital require a follow-up care in outpatient and rehabilitation activities in connection with long-lasting residual effects (subfebrilitet, cough, shortness of breath, severe fatigue and immune deficiency). Patients, who had undergone severe forms of pneumonia, in the future have a higher risk of developing bronchitis, COPD. In order to prevent and detect long-term effects of viral pneumonia, there is a necessity in long-term dynamic observation of convalescents.

**Key words:** pneumonia, influenza A (H1N1), convalescents.

Появление вируса гриппа с новыми антигенными свойствами в неиммунной популяции, массовое заражение людей в разных регионах мира на фоне устойчивой передачи вируса от человека к человеку явились основанием для объявления ВОЗ в июне 2009 г. о начале новой пандемии гриппа. В период с марта 2009 по январь 2010 вирус быстро распространился по многим странам и континентам, заболеваемость зарегистрирована более чем в 210 странах мира, заболели более 1,5 млн человек, умерло около 18,5 тысяч [3].

В Россию эпидемия гриппа пришла в октябре 2009 года и в числе первых пострадавших был Забайкальский край. За 12 недель эпидемии количество переболевших составило 11,5% от совокупного населения региона [4]. Особенностью высокопатогенного гриппа явилась большая частота осложнений, в первую очередь пневмоний. Актуальным является вопрос: «Что стало с теми пациентами, которые перенесли «свиной» грипп?» [5]. Отдаленные последствия после перенесенных бактериальных пневмоний описаны рядом авторов. Так, по данным З.Д. Бобылевой [1], у больных, перенесших легионеллезную пневмонию, в одной трети случаев после крайне тяжелого течения отмечено формирование локального пневмосклероза.

**Цель работы:** исследование клинических и параклинических показателей у пациентов через 6-7 месяцев после перенесенной вирусной пневмонии в зависимости от тяжести заболевания.

Таблица 1

Фоновая патология при вирусной пневмонии (n=54)

Фоновая патология	Тяжелая пневмония		Нетяжелая пневмония	
	n	%	n	%
Артериальная гипертензия	6	11,1	6	11,1
АКО 1-2 ст	4	7,4	8	14,8
ХОБЛ, в сочетании с БА	3	5,6	2	3,7
ИБС	1	1,9	3	5,6
	6	11,1	2	3,7

**Материалы и методы**

Были обследованы 54 реконвалесцента вирусных пневмоний (34 женщины и 20 мужчин) через 6 месяцев после эпидемии гриппа. У 40 больных во время стационарного лечения верифицирован грипп А/Н1N1 (методом полимеразной цепной реакции у 36 и у 4 — при реакции торможения гемагглютинации). Оценка тяжести пациентов в стационаре основывалась на степени дыхательной недостаточности, выраженности интоксикации, объеме воспалительной инфильтрации, наличии осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний [6, 7]. У 22 пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания (средний возраст 38,9±11,8) — 1 группа, в том числе у 2-х осложнилась острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у 4-х — острым повреждением легких (ОПЛ). У 32 больных пневмония расценивалась как нетяжелая (средний возраст 37,7±9,2) — 2 группа. Стационарное лечение больных с тяжелыми пневмониями составляло в среднем 28,2±11,7, а при нетяжелом течении 10,1±3,5 дней.

Наиболее частой фоновой патологией на момент развития вирусной пневмонии являлась артериальная

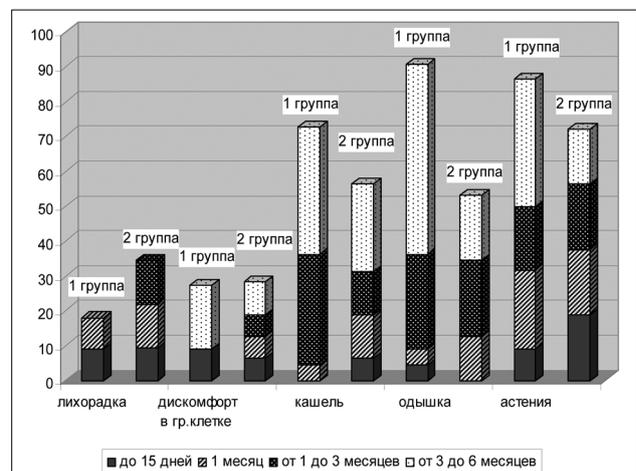


Рис. 1. Клинические симптомы после перенесенной вирусной пневмонии

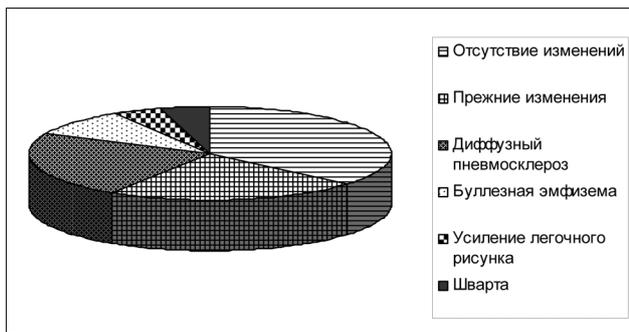


Рис. 2. Результаты рентгенологического обследования, после перенесенной нетяжелой пневмонии  
гипертензия, алиментарно-конституциональное ожирение (АКО) 1-2 степени, ХОБЛ, бронхиальная астма (БА), ИБС (табл. 1).

### Результаты и обсуждение

При тщательном клиническом осмотре больных отмечено, что после выписки из стационара у подавляющего большинства сохранялись такие симптомы, как субфебрильная лихорадка, кашель, одышка, болезненность или дискомфорт в грудной клетке при дыхании, выраженная астения. На момент осмотра также те или иные симптомы наблюдались в различных сочетаниях у многих реконвалесцентов (рис. 1).

После стационарного лечения субфебрилитет регистрировался у некоторых больных в течение месяца после выписки из стационара. Небольшая часть пациентов, перенесших нетяжелую форму пневмонии, отмечала повышение температуры более длительно — до трех месяцев. Возможно, это связано с недостаточной противовирусной и антибактериальной терапией при долечивании на амбулаторном этапе. Болезненность, чувство дискомфорта в грудной клетке при дыхании отмечалось в 1 и 2 группах больных с одинаковой частотой, но у реконвалесцентов после тяжелой пневмонии сохранялось более длительно — в 18,2% случаев от 3 до 6 месяцев.

Боле половины обследованных больных (63%) после выписки продолжали отмечать кашель, преимущественно сухой. Причем, наиболее продолжительно этот симптом сохранялся в основном у реконвалесцентов после тяжелой пневмонии — в 1,5 раза чаще по сравнению с перенесшими заболевание в нетяжелой форме. Характерной особенностью вирусных пневмоний в дебюте заболевания у большинства являлась выраженная одышка в покое или при незначительных нагрузках [2]. После выписки из стационара большинство больных (68,5%), перенесших пневмонию различной тяжести, также продолжали отмечать тахипноэ вначале при незначительных, а затем при умеренных нагрузках. Реконвалесценты с длительно сохраняющейся одышкой (3-6 месяцев) встречались в 3 раза чаще в группе больных с тяжелым течением заболевания.

Синдром поствирусной астении, включающий в себя рассеянное внимание, нарушение сна, слабость, повышенную утомляемость, потливость, вегетативные расстройства, регистрировался у 78% пациентов. Более длительную астению — до 6 месяцев наблюдали чаще у реконвалесцентов после тяжелой пневмонии — в 2,3 раза по сравнению с больными, перенесшими пневмонию меньшей тяжести.

Обращало на себя внимание у подавляющего большинства после стационарного лечения наличие частых ОРВИ, ангин, фарингитов, бронхитов, гайморитов. Повторные инфекции были обусловлены длительно сохраняющимся иммунодефицитом, а также тяжестью перенесенного заболевания (табл. 2). У 9 пациентов (16,7%) заболевших на фоне ХОБЛ и бронхиальной астмы за период наблюдения отмечались неоднократные обострения.

За время эпидемии в МУЗ «Городская клиническая больница №1» ОРДС на фоне гриппа развился у 20 больных в первую неделю заболевания. Из них в 18 случаях, несмотря на интенсивную терапию, имел место летальный исход. У одной из оставшихся в живых пациентки осложнением явилась ХОБЛ.

Таблица 2

Заболевания после перенесенной пневмонии

Выявленная патология	Тяжелая пневмония (n=22)		Нетяжелая пневмония (n=32)	
	n	%	n	%
Повторные ОРВИ	11	50	10	31,3
Ангина	2	9	2	6,3
Фарингит	2	9	-	-
Бронхит	2	9	-	-
Гайморит	-	-	2	6,3
Эрозивный гастрит	1	4,5	-	-
Обострения ХОБЛ	4	18,2	3	9,4
Обострения БА	1	4,5	3	9,4

При исследовании функции внешнего дыхания у больных после различных форм пневмоний, выраженные или умеренные нарушения по смешанному типу, регистрировались лишь у пациентов с ХОБЛ.

При изучении данных лучевой диагностики (компьютерной томографии, рентгенографии, флюорографии) у 52% реконвалесцентов патологических изменений не выявлено. Причем в группе пациентов после нетяжелой пневмонии доля таких в 1,7 раз больше, по сравнению с перенесшими тяжелую форму заболевания (рис. 2, 3). В 1 группе больных в 22,7% случаях зарегистрирован диффузный пневмосклероз после воспаления легочной ткани, а во второй группе выявлены только явления локального пневмосклероза у 6,2% реконвалесцентов.

Усиление легочного рисунка отмечено у 5,6% от общего количества пациентов, в 3,7% случаях описаны плевроальные шварты после разрешившейся инфильтрации легочной ткани и у двух больных (3,7%), перенесших тяжелую форму пневмонии выявлены сформировавшиеся буллезные полости в легких.

Таким образом, у больных перенесших грипп А/Н1N1, осложненный пневмонией, в дальнейшем имеется высокий риск развития бронхита и ХОБЛ. Необходимо динамическое наблюдение за реконвалесцентами в течение 1 года с целью профилактики и выявления отдаленных последствий вирусных пневмоний.

Пациентам, перенесшим грипп А/Н1N1, осложненный пневмонией, в связи с длительно сохраняющимися остаточными явлениями после выписки из стационара (субфебрилитет, респираторные симптомы, астения, иммунодефицит) необходимо дальнейшее долечивание в амбулаторных условиях и проведение реабилитационных мероприятий. У больных после тяжелого течения вирусной пневмонии имеется высокий риск развития бронхита и ХОБЛ, а у пациентов перенесших грипп на фоне ХОБЛ регистрируются частые обострения. С целью профилактики и выявления отдаленных последствий вирусных пневмоний необходимо дальнейшее динамическое наблюдение за реконвалесцентами.

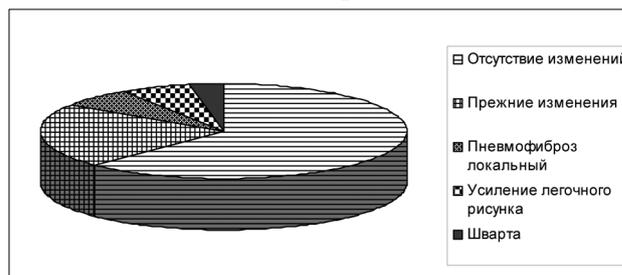


Рис. 3. Результаты рентгенологического обследования, после перенесенной тяжелой пневмонии

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобылева З.Д. Особенности клинического течения и отдаленные результаты легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. // Клиническая медицина. — 2010. — №4. — С. 72-77.
2. Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П. и др. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/Н1N1. // Пульмонология. — 2010. — №5. — С. 27-29.
3. Колобухина Л.В. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений. // Пульмонология. — М., 2010. — Прил. «Грипп А/Н1N1: уроки пандемии». — С. 9-14.
4. Лапа С.А., Родина Н.Н., Скрипченко Е.М. и др. Эпидемиологическая ситуация по гриппу А/Н1N1 в

- Забайкальском крае в 2009-2010 годах. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1». — Чита, 2010. — С. 154-157.
5. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии. // Пульмонология. — М., 2010. — Прил. «Грипп А/Н1N1: уроки пандемии». — С. 3-8.
  6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2010. — 60 с.
  7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2009. — 76 с.

**Информация об авторах:** тел. (3022) 31-42-54; e-mail: fpkmacadem\_chita@mail.ru

Романова Елена Николаевна — доцент;

Говорин Анатолий Васильевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, академик РАЕН;

Серебрякова Ольга Михайловна — заведующий отделением

© КУЛИКОВ Л.К., ШАЛАШОВ С.В., ЕГОРОВ И.А., БУСЛАЕВ О.А., МИХАЙЛОВ А.Л., СОБOTOVИЧ В.Ф., СМIRHOV А.А., ПРИВАЛОВ Ю.А. — 2011  
УДК 616.34-007.43-031:611.957]-089.12

## ОТНОШЕНИЕ К М. CREMASTER ПРИ ПАХОВОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ

Леонид Константинович Куликов<sup>1</sup>, Сергей Владимирович Шалашов<sup>2</sup>, Иван Александрович Егоров<sup>2</sup>, Олег Александрович Буслаев<sup>2</sup>, Александр Леонидович Михайлов<sup>2</sup>, Владимир Филиппович Соботович<sup>1</sup>, Алексей Анатольевич Смирнов<sup>1</sup>, Юрий Анатольевич Привалов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; <sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД», гл. врач — к.м.н. Е.А. Семенищева)

**Резюме.** Предложен способ сохранения *m. cremaster* при хирургическом лечении паховых грыж при использовании техники «без натяжения». Он может оказаться особенно предпочтительным в случаях молодого возраста пациентов. Отличие заключается в том, что *m. cremaster* не пересекают. В сетке делают дополнительный разрез для размещения мышцы, который потом через нее ушивают. В работе подробно изложена техника операции. Предложенная методика использована при герниопластике у 41 больного. Во всех случаях послеоперационных осложнений, рецидивов не отмечено. Срок наблюдения за больными составил до 2 лет.

**Ключевые слова:** грыжа, *m. cremaster*, гениопластика.

## THE RELATION TO M. CREMASTER IN INGUINAL HERNIOPLASTY

L.K. Kulikov<sup>1</sup>, S.V. Shalashov<sup>2</sup>, I.A. Egorov<sup>2</sup>, O.A. Buslaev<sup>2</sup>, A.L. Mihailov<sup>2</sup>, B.F. Sobotovich<sup>1</sup>, A.A. Smirnov<sup>1</sup>, Y.A. Privalov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>2</sup>Railways Hospital at Irkutsk-Passenger Station)

**Summary.** The preservation method *m. cremaster* is offered in inguinal hernioplasty with the use of technique «tension-free». It may be preferable in young patients. The feature of this method is that *m. cremaster* is not crossed. In a mesh an additional cut is performed for placing the muscle, which then is taken up through it. In this paper the technique of operation has been described in detail. The presented technique was used in 41 operations. In all the cases any postoperating complications were not noted. Remote results were investigated within the period of 2 years.

**Key words:** hernia, *m. cremaster*, hernioplasty.

Хирургия грыж, в частности паховых, переживает своего рода ренессанс, который связан с созданием качественных синтетических протезных материалов и современного эндовидеохирургического оборудования. Произошла серьезная переоценка и традиционных методик без применения сетчатых протезов. Практическую значимость сохранили только способы, проверенные временем и сопоставимые по результатам с протезирующими технологиями. Количество рецидивов в хирургических клиниках, отвечающих современному уровню, составляет 0,5-2% [6]. Кроме того, снизилось и число послеоперационных осложнений. Менее выражены болевые проявления в раннем послеоперационном периоде, реже отмечаются случаи хронической боли в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Важными показателями стали ранняя социальная и трудовая реабилитация, а также качество жизни больных.

Несмотря на изменение подходов к хирургическому лечению паховых грыж, всегда обращалось вни-

мание на бережное отношение к семенному канатику. Собственно, он и представляет основную проблему при выполнении паховой герниопластики. При этом неоправдана существующая неопределенность в отношении к такой важной структуре семенного канатика, как *m. cremaster*.

Предложение по иссечению волокон *m. cremaster* изначально сделал в 1893 году W.S. Halsted [5]. Это привело к лучшему выделению и визуализации внутреннего пахового кольца, повышало надежность пластики. Возможно, во времена W.S. Halsted указанная техника и была оправдана. В России широко использовали при всех видах паховых грыж способ пластики пахового канала по Р.Е. Postempski. При этой операции *m. cremaster* пересекали, а паховый канал ликвидировали, располагая семенной канатик под кожей. Однако, следует отметить, что эта методика грубо нарушает принципы реконструкции пахового канала. В мировой хирургической практике большее распространение получила

техника операции, предложенная канадским хирургом E.E. Shouldice (1944). Операция включает создание дубликатуры из поперечной фасции непрерывным швом. Результаты, продемонстрированные автором, возвели ее в свое время в разряд «золотого стандарта». Рецидив грыжи после этой операции составил менее 1%, хотя результаты получены в руках самого автора [8]. Техника пластики также подразумевает пересечение с медиальной стороны мышцы, подтягивающей яичко.

Приемы пересечения *m. cremaster* не имеют однозначной оценки в медицинской литературе. Как отмечал А.И. Барышников (1965), повреждение кремастеров ведет к нарушению их функции [1]. Это оказывает отрицательное трофическое влияние на яичко. Отсутствие или ослабление сократительной способности мышцы, подтягивающей яичко, влечет за собой удлинение семенного канатика, потерю эластичности его сосудов и понижение сосудистого тонуса. Это обуславливает застой крови в венозной системе семенного канатика и приводит к расстройству крово- и лимфообращения, нарушению иннервации тестикулярного аппарата. Очевидно, что мышцу, подтягивающую яичко не следует пересекать или иссекать без должной необходимости, особенно в молодом возрасте. Предпочтение должно быть отдано щадящим по отношению к мышце вариантам герниопластики [2].

Еще одна роль *m. cremaster* определена с началом использования протезирующей техники при паховых грыжах. При выполнении пластики из переднего доступа и расположении сетчатого протеза в паховом канале эта мышца является существенным барьером между сеткой и элементами семенного канатика. Тем не менее, один из самых распространенных в настоящее время видов пластики по I.L. Lichtenstein подразумевает пересечение кремастерной мышцы. То же самое выполняют и при операции по E.E. Trabucco [9]. Кроме того, при ней семенной канатик целиком располагают в подкожной клетчатке.

Решение этой проблемы нашло отражение в ряде видов паховой герниопластики с задним доступом. Наиболее известной операцией через предперитонеальный подход является пластика по L.M. Nyhus [7]. Грыжевой дефект устраняется посредством наложения отдельных швов между поперечной фасцией и подвздошно-лобковым тяжем. Среди эндоскопических способов нашли распространение трансабдоминальный (ТАРП) и полностью внебрюшинный (ТЕР). Однако подавляющее число оперативных вмешательств при паховых грыжах в настоящее время выполняется из переднего доступа.

**Цель работы:** оценить эффективность разработанного способа сохранения функции *m. cremaster* при выполнении паховой герниопластики «без натяжения» из прямого доступа.

### Материалы и методы

Следует отметить, что необходимость в пересечении или частичном иссечении *m. cremaster* возникает не всегда при переднем доступе к паховому каналу. Этого не требуется при тонком семенном канатике, когда не выражена бывает и указанная мышца. В данном случае формируемое внутреннее паховое кольцо бывает достаточным, чтобы вставить и отделенную от поперечной фасции кремастерную мышцу.

При паховых грыжах, когда выполнение пластики требует частичного или полного пересечения мышцы, подтягивающей яичко, мы используем оригинальную технику выполнения пластики (патент РФ №2321356, С.В. Шалашов и соавт.). Методика направлена на сохранение структуры и функции *m. cremaster*.

При выполнении пластики по I.L. Lichtenstein, J-пластики и других сходных с ними операций при паховых грыжах с передними доступами продольный разрез сетки, производимый для размещения семенного

канатика продлевают на 0,5-1,0 см для дополнительного размещения в нем мышцы, подтягивающей яичко, — *m. cremaster* (рис.1 А). Этот дополнительный разрез после расположения сетчатого протеза под семенным канатиком ушивают непрерывным швом со сквозным прошиванием мышцы, поднимающей яичко, причем без тугого затягивания нити (рис. 2Б).

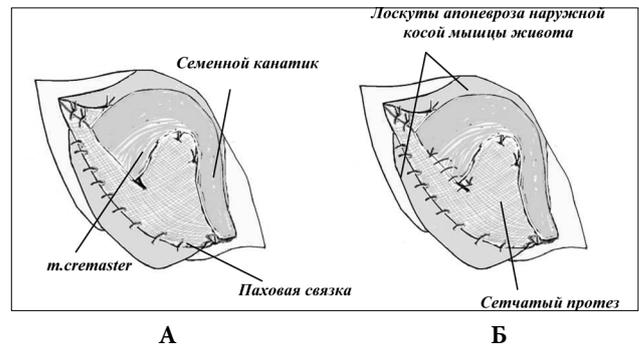


Рис. 1. Техника полного сохранения *m. cremaster* (пластика Лихтенштейна): А — *m. cremaster* помещена в дополнительный разрез сетчатого протеза, Б — сквозь *m. cremaster* на дополнительный разрез сетки наложен непрерывный шов.

Указанный прием позволяет у молодых пациентов сохранить функцию мышцы, подтягивающей яичко. Многочисленные послеоперационные наблюдения показывают, что на стороне операции яичко изменяет свое положение от крайне низкого до подтягивания к наружному паховому кольцу, т.е. *m. cremaster* сохраняет свою функцию.

В хирургическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажиры» ОАО «РЖД» у 41 больного выполнены операции односторонней протезирующей герниопластики из прямого доступа с использованием изложенной техники. Все пациенты — мужчины. Они составили основную группу (ОГ). По способу I.L. Lichtenstein прооперированы 17 (41%) грыженистителей, в варианте J-пластики — 24 (59%) [3, 4]. Возраст больных составил от 19 до 45 лет, сроки заболевания от 2 недель до 13 лет. Косые паховые грыжи II типа (по L.M. Nyhus) наблюдались у 33 (81%), ПИВ типа — у 3 (7%) пациентов. При этом *m. cremaster* была наиболее выражена. Прямые грыжи (тип IIIA по L.M. Nyhus) — имелись у 5 (12%) больных. При прямой паховой грыже грыжевой мешок без вскрытия погружали в брюшную полость, ушивая над ним непрерывным швом поперечную фасцию. При косой грыже обработку мешка чаще производили традиционно с иссечением (86%), реже мешок вворачивали в брюшную полость (14%).

46 больным было произведено полное, до внутренней семенной фасции или более чем на половину, пересечение *m. cremaster* с медиальной стороны. Мышца в данных ситуациях не позволяла сузить до достаточных размеров формируемое внутреннее паховое кольцо. Эти пациенты составили группу клинического сравнения (ГКС). По способу I.L. Lichtenstein прооперирован 21 (46%) больной, в варианте J-пластики — 25 (54%). Возраст больных составил от 21 до 48 лет, сроки заболевания от трех недель до 10 лет. Косые паховые грыжи II типа наблюдались в 34 (74%) случаях, ПИВ — в 4 (9%), прямые (тип IIIA по L.M. Nyhus) — в 8 (17%). При прямой паховой грыже грыжевой мешок так же, как и в ОГ, погружали в брюшную полость. При косой грыже иссекали грыжевой мешок в 41 (89%) случае, вворачивали в брюшную полость — в 5 (11%). Кремастерная мышца была пересечена полностью у 20 (43%) пациентов, в значительной степени с оставлением небольшого количества волокон — у 26 (57%). В обеих группах (ОГ и ГКС) наложение швов на поперечную фасцию не производили. Использовали стандартные полипропиленовые сетки фирмы Линтекс. Для анестезии использовали эндотрахеальный наркоз и спинномозговую анестезию.

У всех пациентов в исследуемых группах до операции отчетливо определялся кремастерный рефлекс, яичко изменяло положение от крайне низкого до подтягивания к наружному паховому кольцу в соответствии со степенью сокращения *m. cremaster*.

Анализ данных оперативного лечения произведен с письменного информированного согласия пациентов.

Статистически значимых различий между ОГ и ГКС по типу грыжи ( $p=0,2$ ) и характеру выполненной пластики ( $p=0,69$ ) не отмечено. Различия между показателями оценивали с применением критерия  $\chi^2$ , считали их значимыми при  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ОГ на 7-8-е сутки после выполненной операции кремастерный рефлекс отчетливо наблюдался у 32 (78%) больных, был ослаблен у 6 (15%) и отсутствовал — у 3 (7%). Через 6 мес. после выполненного вмешательства слабовыраженный рефлекс стал отчетливо проявляться у всех больных. В трех случаях, когда он отсутствовал, восстановления рефлекса не наступило и через 2 года после операции. Однако у всех прооперированных больных яичко на стороне герниопластики после вмешательства изменяло свое положение в пределах, свидетельствующих о сохранившейся функции кремастерной

мышцы. Послеоперационных осложнений и рецидивов грыжи в сроки наблюдения до 2 лет в ОГ не отмечено. В ГКС во всех случаях на стороне выполненной операции отсутствовал кремастерный рефлекс. В 39 (85%) случаях яичко потеряло способность изменять свое положение по отношению к наружному паховому кольцу. В 7 (15%) случаях такая способность частично восстановилась. Ранних и поздних осложнений, рецидивов грыж в сроки наблюдения до 2 лет у пациентов ГКС также не отмечено.

Различия между показателями, характеризующими функцию *m. cremaster*, в ОГ и ГКС оценивали посредством применения критерия  $\chi^2$ . Эти различия по проявлению кремастерного рефлекса ( $p<0,05$ ) и сохранению функции кремастерной мышцы носили статистически значимый характер ( $p<0,05$ ).

Таким образом, представленная техника при паховой герниопластике «без натяжения», направленная на сохранение функции *m. cremaster*, может быть использована в клинической практике. Предложенный способ особенно оправдан при выполнении операций у пациентов репродуктивного возраста. Способ снижает отрицательные последствия хирургического вмешательства на венозный отток от яичка на стороне операции. Способ прост в исполнении и не требует длительного времени на освоение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.И. Об эффективности применения простых способов операций при лечении паховых грыж: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Донецк, 1965. — 32 с.
2. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.В. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. — М.: Триада-Х, 2003. — 144 с.
3. Шалашов С.В. и др. Выбор способа пластики при паховых грыжах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — №6. — С.96-98.
4. Шалашов С.В. и др. Оригинальный способ герниопластики при паховых грыжах // Герниология. — 2007. — №1 (13). — С.41-43.
5. Halsted W.S. The radical cure of inguinal hernia in the male // Bull. Hopkins Hospital. — 1893. — Vol. 4. — P. 17.
6. Mc. Gilliddy J.E. Prospective randomized comparison of the Sholdice and Lichtenstein hernia repair procedures// Arch. Surg. — 1998. — vol. 133. — P. 974- 978.
7. Nyhus L.M., Condon R.E. Hernia. // Philadelphia, Toronto, 1978. — 128 p.
8. Shouldice E.E. The treatment of hernia // Ontario Med. Rev. — 1944. — Vol. 11. — P. 43-48.
9. Trabucco E.E. The office hernioplasty and the Trabucco repair // Ann. Ital. Chir. — 1993. — Vol. 44. — P. 127-149.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, кафедра хирургии с эндоскопией, e-mail: giuv.surgery@ya.ru

Куликов Леонид Константинович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор,

Шалашов Сергей Владимирович — врач хирург, к.м.н.; Егоров Иван Александрович — врач-хирург;

Буслаев Олег Александрович — заведующий хирургическим отделением;

Михайлов Александр Леонидович — врач-хирург; Соболев Владимир Филиппович — к.м.н., доцент;

Смирнов Алексей Анатольевич — к.м.н., ассистент; Привалов Юрий Анатольевич — к.м.н., доцент.

© ПОРОВСКИЙ Я.В., ТЕТЕНЕВ Ф.Ф. — 2011

УДК: 616.5-005-001.26/28

### СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Ярослав Витальевич Поровский, Фёдор Фёдорович Тетенев

(Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор — акад. РАМН, д.м.н, проф. В.В. Новицкий, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м. н., проф. Ф.Ф. Тетенев)

**Резюме.** Проведено морфологическое исследование сосудов гемомикроциркуляторного русла (МЦР) в кожно-мышечном биоптате голени у 36 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС и 7 сотрудников типового исследовательского ядерного реактора (ИРТ) подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения (ИИ). У большинства ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде после кратковременного воздействия ИИ по сравнению с пациентами, не подвергавшимися облучению, имеющими аналогичную ликвидаторам терапевтическую патологию и практически здоровыми лицами контрольной группы выявлены морфологические признаки продуктивного панваскулита с исходом в склероз в большинстве сосудов, периваскулярный склероз. Изменения сосудов МЦР у работников ИРТ при хроническом воздействии малых доз ИИ нарастали по мере увеличения суммарных доз от продуктивного васкулита до продуктивного панваскулита с исходом в склероз.

**Ключевые слова:** малые дозы ионизирующего излучения, гемомикроциркуляторное русло, васкулит.

### THE STATE OF VESSELS OF MICROCIRCULATORY DERMAL BED IN THE PERSONS SUBJECTED TO THE INFLUENCE OF IONIZING RADIATION IN SMALL DOSES

**Summary:** There has been conducted the morphological study of vessels of hemomicrocirculatory bed in cutaneous-dermal biopate of crus in 36 disaster fighters with consequences of damage at Chernobil AES and in 7 workers of typical research nuclear reactor (RNR), who subjected to small doses of ionizing radiation (IR). In the most of disaster fighters of damage at Chernobil AES in remote period after short-term influence of ionizing radiation as compared with the patients, who were not subjected to radiation, who have the same therapeutic pathology as disaster fighters and were healthy people from the control group, there have been revealed the morphological signs of panvasculitis with a transition to sclerosis in the most of vessels, perivascular sclerosis. The changes in vessels of hemocirculatory bed in workers of research nuclear reactor in chronic influence of small doses of radiation increased with the growth of accumulated doses from vasculitis to panvasculitis with transition to sclerosis.

**Key words:** small doses of ionizing radiation, hemomicrocirculatory bed, vasculitis.

К настоящему времени результатами исследований установлено, что при воздействии малых доз ионизирующего излучения (ИИ) в кровеносном русле появляются в значительном количестве физиологические активные соединения — активные формы кислорода (АФК), провоспалительные цитокины и ряд других [13]. Повышение в крови АФК, приводящее к развитию оксидативного стресса, активация клеток-эффекторов являются частным проявлением системной воспалительной реакции (СВР) [7]. В свою очередь ключевым проявлением СВР являются «микроциркуляторные расстройства» — «воспалительная» микроциркуляция, с генерализацией базисных механизмов воспаления и потерей этими механизмами своей протективной роли [7,11].

Изменения сосудов при воздействии ИИ детально описаны при высоких дозах облучения или у онкологических больных как, осложнение лучевой терапии [8].

Фундаментальными исследованиями в радиобиологии установлено, что радиочувствительность клеток в некоторых фазах клеточного цикла значительно возрастает, длительность фаз является фактором, имеющим важные радиобиологические последствия. Поздние реакции в тканях обусловлены низкой скоростью обновления и гибелью тех компонентов клеточной популяции, где клетки являются функциональными и способными к делению [4].

В радиобиологических исследованиях изменением в эндотелии — ткани с медленным клеточным обновлением (пластические ткани F-типа, flexible cell lineage) [22] и основным структурно-функциональным компонентом гемомикроциркуляторного русла, связывают нарушения сосудов в отдаленном периоде [6,12].

В связи с чем, представляется актуальным исследование сосудов гемомикроциркуляторного русла (МЦР) у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, при этом использовать наиболее информативный в терапевтической клинике метод — морфологический, в образцах кожно-мышечного лоскута [16].

Цель работы: изучить состояние сосудов МЦР в кожно-мышечном биоптате у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ.

### Материалы и методы

Основная группа состояла из 43 лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, из них 36 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС и 7 добровольцев — практически здоровых сотрудников типового исследовательского ядерного реактора (ИРТ).

Обследованные ЛПА на ЧАЭС — мужчины, в возрасте от 36 до 60 лет, в среднем  $45,9 \pm 5,7$  года, участвовали с июня 1986 года, в 1987, 1988 гг. в поставарийных работах от 1,0 до 4,5 месяцев (в среднем  $3,3 \pm 0,8$  месяца). Поглощенная доза относительно кратковременного внешнего  $\gamma$ -облучения составила от 50,1 до 270,0 в среднем  $143,0 \pm 14,0$  мГр. Дополнительным критерием воздействия малых доз ИИ и включения в группу ЛПА в исследование было отсутствие изменений в показателях периферической крови, удовлетворительное самочу-

ствие и отсутствие каких-либо жалоб непосредственно после окончания работ.

При клиническом обследовании у ЛПА на ЧАЭС установлены болезни органов кровообращения (гипертоническая болезнь и ИБС, стенокардия напряжения у 10 (28%) и 9 (25%) соответственно), заболевания органов дыхания (ХОБЛ и хронический необструктивный бронхит у 7 (18%) и 6 (17%) соответственно), нервной системы и органов чувств (цереброваскулярная болезнь и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у 2 (5,5%) и 2 (5,5%) соответственно).

Обследованные работники ИРТ (4 мужчин и 3 женщины, от 29 до 54 лет, средний возраст  $48,3 \pm 4,7$  года) подвергались внешнему  $\gamma$ -облучению в диапазоне предельно допустимых доз, в соответствии с нормами радиационной безопасности (НРБ-79/87) существовавшими до 2000 года. Длительность работы составила от 5 до 22 лет, в среднем  $13,1 \pm 2,2$  года, суммарные дозы — от 24,30 до 196,46 мГр, в среднем  $78,40 \pm 11,90$  мГр.

Преимуществом включения в обследование работников ИРТ являлось наличие индивидуальных дозиметрических данных и медицинских документов за весь период наблюдения. Используются следующие источники информации: 1) сведения о зарегистрированных индивидуальных дозах внешнего  $\gamma$ -облучения (годовые и суммарные дозы); 2) данные о состоянии здоровья, взятые из медицинской документации (результаты предварительного медицинского осмотра до начала работы, результаты ежегодных осмотров в течение всего дальнейшего периода наблюдения, с использованием клинико-лабораторных методов исследования, плановых обследований в стационаре). В результате клинического обследования у четырех диагностированы соответственно, хронический холецистит, хронический гастрит, гипертоническая болезнь, хронический необструктивный бронхит и у трех — остеохондроз позвоночника, а также патология ЛОР-органов и органов зрения (легкая степень тугоухости, искривление носовой перегородки, хронический ларингит, хронический фарингит, неотяжелая миопия). Курильщиком табака был один мужчина, один мужчина — экс-курильщиком, остальные двое мужчин и три женщины не курили.

Все работники ИРТ были практически здоровыми лицами — лицами, не состоящими на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования, и которые, на момент обследования, выполняли полный объем своих профессиональных обязанностей и вели привычный для них образ жизни [14].

Для оценки полученных результатов у ЛПА на ЧАЭС и исключения влияния соматической патологии на МЦР, была сформирована группа сравнения из 21 мужчины в возрасте от 25 до 53 лет (в среднем  $43,9 \pm 3,8$  лет), не подвергавшихся облучению сверх радиационного фона, с аналогичными заболеваниями и сопоставимыми факторами риска (интенсивности и длительности табакокурения, массы тела, показателям глюкозы и холестерина сыворотки крови, приему алкоголя, стилю жизни). При клиническом обследовании в группе сравнения установлены болезни органов кровообращения

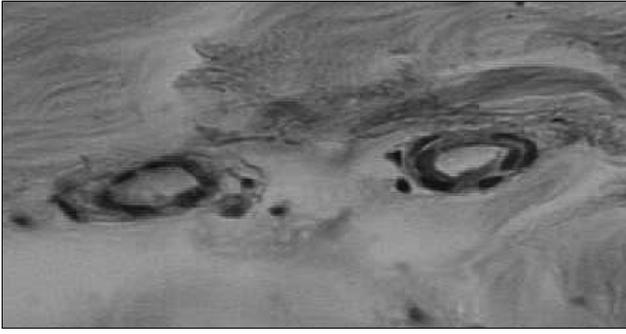


Рис. 1. Сосочковый слой дермы мужчины 44 лет, не подвергавшегося облучению. Единичные лимфоциты в поле зрения в толще адвентициальной оболочки артериолы, перивазально. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400

(гипертоническая болезнь и ИБС, стенокардия напряжения у 7 (33%) и 5 (24%) соответственно), заболевания органов дыхания (ХОБЛ и хронический необструктивный бронхит у 4 (19%) и 3 (14%) соответственно), нервной системы и органов чувств (цереброваскулярная болезнь и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у 1 (5%) и 1 (5%) соответственно).

Группа контроля включала результаты исследования кожи, полученной при аутопсии 16 здоровых лиц (11 мужчин и 5 женщин в возрасте от 27 до 54 лет, в среднем  $41,6 \pm 2,8$  лет), не подвергавшихся дополнительному облучению сверх радиационного фона, погибших вследствие острых травм, несовместимых с жизнью. В последней группе анамнез собирали со слов родственников, из нее исключали лиц имевших заболевания или находившихся на диспансерном учете, у которых при полном судебно-медицинском вскрытии выявлялась соматическая патология. Пять женщин и четыре мужчины в прошлом не курили, четверо мужчин курили и трое были экс-курильщиками.

Кожно-мышечная биопсия у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ, пациентов группы сравнения проводилась вне обострения имеющихся заболеваний, из области неизмененных участков кожи голени в условиях хирургической клиники в 1996-2000 гг.

Взятый при биопсии материал фиксировался в 12% растворе нейтрального формалина, обезживался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим. Среди выявляемых структурных сдвигов в системе МЦР выделяли собственно сосудистые и внесосудистые патологические морфологические изменения [9]. Обращали внимание на тип воспалительной реакции, глубину поражения сосудистой стенки и калибр измененных сосудов, подсчитывалась плотность инфильтрата в расчете на  $1 \text{ мм}^2$  среза. При описании морфологической картины поражения сосудов воспалительного характера использовали более часто употребляемый термин васкулит, эквивалентный

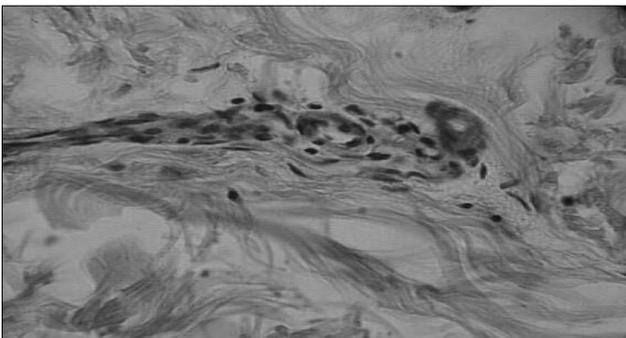


Рис. 2. Сосочковый слой дермы ЛПА на ЧАЭС. Мужчина 49 лет. Паспортизированная доза 161,0 мГр. Лимфоцитарная инфильтрация и явления продуктивного панваскулита. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400.

термину ангиит [15]. Продуктивный панваскулит выраженной степени характеризовался густой клеточной инфильтрацией сосудистой стенки и периваскулярной соединительной ткани с распространением (более 75%) поражением элементов МЦР. Продуктивный васкулит минимальной степени проявлялся негустой клеточной инфильтрацией сосудистой стенки с вовлечением менее 25% элементов МЦР. Повреждение и пролиферация эндотелия, при отсутствии клеточной воспалительной реакции, расценивалась как проявление пролиферативной васкулопатии [16].

Все пациенты, в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека, были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали информированное согласие на проведение исследования. Исследования были согласованы с этическим комитетом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол №615).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Ins., США). Анализ частот встречаемости качественных признаков проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В кожно-мышечных биоптатах 13 (61,9%) пациентов группы сравнения и 12 (75%) лиц контрольной группы регистрировалась нормальная морфологическая картина сосудов МЦР — единичные лимфоциты в поле зрения в толще и вокруг адвентициальной оболочки артериол, капилляров (рис.1). Проллиферативная васкулопатия выявлялась у 4 (19,0%) пациентов группы сравнения и 3 (18,7%) лиц контрольной группы. Признаки продуктивного васкулита минимальной степени выявлялись у 3 (14,3%) пациентов группы сравнения и 1 (6,2%) из лиц контрольной группы. Продуктивный панваскулита выраженной степени выявлялся у 1 (4,8%) пациента группы сравнения и отсутствовал в контрольной группе.

При морфологическом исследовании сосудов сетчатого и сосочкового слоев дермы артерии крупного калибра выявлены в единичных случаях (5,5%) у ЛПА на ЧАЭС. Изменения в них характеризовались набуханием эндотелия. Отклонения в морфологической картине артерий среднего калибра в виде набухания эндотелия, фиброза стенки сосудов, определены у 9 (25,0%) ЛПА на ЧАЭС. Морфологические изменения преимущественно касались артерий мелкого калибра, артериол и капилляров.

В биоптатах 24 (66,7%) ЛПА на ЧАЭС выявлялись изменения стенки артериол, капилляров, обусловленные мононуклеарной инфильтрацией стенок сосудов, утолщением за счет склероза, что соответствовало морфологической картине продуктивного панваскулита (рис.2).

Среди клеток инфильтрата определялись преимущественно лимфоциты, в единичных инфильтратах присутствовали макрофаги и плазмоциты. Панваскулит выраженной степени с густой лимфоцитарной инфильтрацией сосудистой стенки, периваскулярной соединительной ткани и вовлечением сосудов мышечной ткани в гистологическом срезе встречался в 11 (30,5%) биоптатах. В 6 (16,7%) случаях продуктивный панваскулит протекал с периваскулярным склерозом и в 7 (19,4%) приводил к облитерации просвета сосудов.

В биоптатах остальных 12 (33,3%) ЛПА на ЧАЭС, в 3 (8,3%) случаях регистрировалась пролиферативная васкулопатия, в 5 (13,9%) минимальная степень воспалительных изменений. В 4 (11,1%) морфология сосудов МЦР не отличалась от морфологии лиц группы контроля.

В группе ЛПА статистически значимо реже относительно лиц группы сравнения выявлялись сосуды без изменений — у 4 (11,1%) против 13 (16,9%) ( $\chi^2=14,01$ ;  $p=0,0002$ ) соответственно и чаще регистрировался панваскулит выраженной степени — у 24 (66,7%) против 1 (4,8%) ( $\chi^2=18,20$ ;  $p < 0,0001$ ), при отсутствии различий в

частоте пролиферативной васкулопатии и продуктивного васкулита минимальной степени.

В биоптатах всех работников ИРТ, выявлялись морфологические признаки продуктивного васкулита в сосудах МЦР (рис.3). Выраженность воспалительных изменений сосудов нарастала с увеличением продолжительности облучения. При минимальных дозах (24,30 мГр; 30,65 мГр; 52,96 мГр, 104,0 мГр) и экспозиции ИИ (11, 12, 8, 13 лет) отсутствовали существенные периваскулярные изменения. Панваскулит выраженной степени с периваскулярным склерозом выявлялся при увеличении суммарных доз и продолжительности облучения (74,10 мГр за 22 года), в 2 случаях (при дозах 112,0 и 196,46 мГр за 15 и 18 лет) приводил к облитерации просвета сосудов.

При протрагировании дозы (увеличения распределения дозы во времени) (74,10 мГр за 22 года) степень выраженности морфологических изменений МЦР была меньше (чем при дозах 112,0 и 196,46 мГр за 15 и 18 лет), то есть наблюдалась зависимость от темпов накопления индивидуальной суммарной дозы.

В 2 случаях отмечались признаки структурно-функционального нарушения в виде плазматического пропитывания сосудистой стенки, мукоидная дезорганизация соединительной ткани.

Среди работников ИРТ статистически значимо реже относительно лиц группа контроля выявлялись сосуды без изменения (0%) против 12 (75,0%) ( $\chi^2=8,18$ ;  $p=0,0042$ ) и чаще регистрировался панваскулит минимальной степени — у 4 (57,1%) против 1 (6,2%) ( $\chi^2=4,72$ ;  $p < 0,0298$ ) и панваскулит выраженной степени — у 3 (42,8%) против 0% ( $\chi^2=4,56$ ;  $p < 0,0327$ ), при отсутствии различий в частоте пролиферативной васкулопатии.

Особенности радиационного воздействия слабой мощности на системы-мишени, закономерности формирования типовых патологических процессов, а также соотношение процессов повреждения и адаптации при этом, изучены недостаточно [1,10].

Результаты наших исследований согласуются с данными литературы о структурных нарушениях МЦР у лиц в отдаленные сроки после восстановительных работ на ЧАЭС. Так, при транс-бронхиальной биопсии у ЛПА на ЧАЭС диагностирован легочный васкулит [17,21], при биопсии кожи и миокарда правого желудочка выявлена микроциркуляторная ангиопатия [18].

Выраженные структурные изменения сосудов МЦР выявлены у работников горно-химического предприятия при патоморфологическом исследовании транс-бронхиальных биоптатов [5].

Результаты морфологического исследования МЦР в биоптате кожно-мышечного лоскута у практически здоровых — профессиональных работников ядерного реактора, в доступной нам литературе, отсутствуют.

В последнее время в радиационной медицине и радиобиологии повысилось внимание исследователей к нарушениям, возникающим в стабильных (в цитокинетическом отношении) высокодифференцированных тканях, не ответственных за непосредственный исход лучевого поражения.

Исследования в кардиологии, ревматологии, клинической иммунологии свидетельствуют об участии

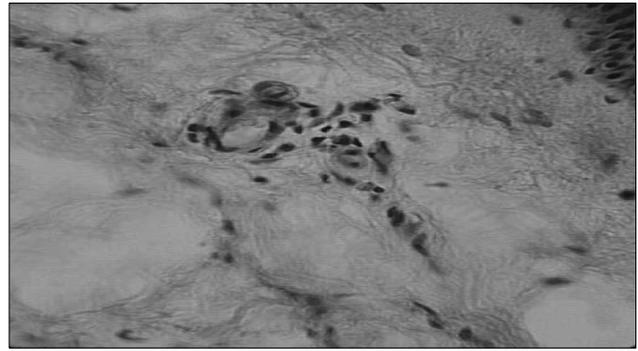


Рис. 3. Сосочковый слой дермы работника ИРТ. Женщина 38 лет. Суммарная доза 104,0 мГр. Лимфоцитарная инфильтрация, панваскулит. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400.

эндотелия в нарушении морфологического и функционального состояния сосудистой стенки, в развитии иммунного воспалительного компонента [19,20]. Доказана идентичность изменений в сосудистом русле кожи и внутренних органов при ряде заболеваний [16].

Выявленные нами воспалительные изменения в МЦР кожи у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде и у работников ИРТ при хроническом облучении, являются подтверждением особенностей течения репаративной регенерации в медленно обновляющихся тканях, выявленных в эксперименте [3,6].

Таким образом, основными патологическими изменениями сосудов МЦР выявленными в кожно-мышечных биоптатах лиц, подверженных воздействию малых доз ИИ, были повреждение эндотелиоцитов, плазматическое пропитывание сосудистой стенки, мукоидное набухание и адаптивная реакция в виде пролиферации эндотелиоцитов, продуктивного васкулита разной степени выраженности с мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и исходом в склероз.

Морфологической особенностью структурных изменений сосудов МЦР у ЛПА на ЧАЭС в отдаленном периоде после относительно кратковременного внешнего  $\gamma$ -облучения (в среднем  $143,0 \pm 14,0$  мГр в течение  $3,3 \pm 0,8$  месяца) был продуктивный панваскулит и конечно воспалительные изменения в большинстве из них — склероз сосудистой стенки, периваскулярный склероз и облитерация сосудов.

Изменения сосудов МЦР у работников ИРТ при хроническом воздействии внешнего  $\gamma$ -облучения (от 24,30 до 196,46 мГр, в среднем  $78,40 \pm 12,21$  мГр за  $13,1 \pm 2,2$  года) регистрировались в диапазоне всех исследованных доз. Они нарастали с увеличением суммарных доз от продуктивного васкулита минимальной степени до панваскулита с периваскулярным склерозом и панваскулита с облитерацией сосудов.

В отсутствии внешних изменений кожи, выявленные морфологические нарушения свидетельствуют о латентном перманентном воспалении сосудов МЦР, протекающего бессимптомно у работников ИРТ при хроническом облучении сверх радиационного фона и, вероятно, могут быть значимыми в патоморфозе соматической патологии у лиц, участвующих в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аклеев А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // Радиационная биология. Радиационная экология. — 2009. — Т.49. — №1. — С.5-20.
2. Алексанин С.С. Закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после аварии на Чернобыльской АЭС и опыт оказания адресной медицинской помощи ликвидаторам после аварии // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2010. — №1(3). — С.128-134.
3. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. — М.: Издательство РАМН. — 2009. — 336 с.
4. Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообнов-

5. Бархина Т.Г., Али-Риза А.Э., Самсонова М.В. и др. Патоморфологические особенности сосудов микроциркуляторного русла стенки бронхов у работников горно-химического предприятия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2001. - Т. 132. — №10. — С.459-463.
6. Воробьев Е.Н., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. — М.: Энергоатомиздат, 1985. — 296 с.
7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // Медицинская иммунология. — 2009. — Т.11. — №2-3. — С.131-140.

8. Иванов А.Е., Куришкова Н.Н., Шиходыров В.В. Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина, 1981. — 303 с.
9. Кораблев А.В., Николаева Т.Н. Гемомикроциркуляторное русло: развитие в эмбриогенезе, патология. — М.: Издательство РГМУ. — 1999. — 188 с.
10. Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Удут В.В. и др. Роль ионизирующего излучения в развитии гомеостатического дисбаланса // Бюл. сиб. мед. — 2005. — №2. — С. 82-87.
11. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина. — 1991. — 271с.
12. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
13. Михайлов В.Ф., Мазурик В.К., Бурлакова Е.Б. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2003. — Т.43. — №1. — С.5-18.
14. Петров Р.В., Михайленко А.А. Оценка состояния здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей // Иммунология. — 1990. — №10. — С.60-64.
15. Патология: Рук-во / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 960 с.
16. Раденска—Лоповок С.Г. Морфологический субстрат ревматических заболеваний. Что нового в биопсийной диагностике? // Избранные лекции по клинической ревматологии:

Учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования / Под ред. В.А. Насоновой Н., Бунчука. М.: Медицина, 2001. — С.191-203.

17. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чикина С.Ю. Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде // Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 46-52.
18. Телкова И.Л., Внушинская М.А., Капилович А.В. Особенности патологии сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по данным кардиологического стационара // Бюл. сиб. мед. — 2010. — Т.9. — №5. — С. 180-186.
19. Шилкина Н.П. Ревматические заболевания и атеросклероз: роль реологических и микроциркуляторных нарушений // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2010. — Т.16. — №2. — С.23-29.
20. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Мед. иммунология. — 2001. — Т.3. — №4. — С.499-514.
21. Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Черняев А.Л., и др. Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. // Пульмонология. — 2006. — №4. — С. 33-38.
22. Michalowsky A. The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy // Clin. Radiol. — 1989. — V.37. — P. 203-207.

**Информация об авторах:** 634050, г. Томск, Московский тр.2, СибГМУ.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, тел. (3822) 52 69 68, e-mail: porovs@sibmail.com

Тетенев Фёдор Федорович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,

Поровский Ярослав Витальевич — доцент, к.м.н.

© МАКАРОВА Н.Г., ВАСИЛЬЕВА Л.С., ВЫБОРОВА И.С., ГАРМАЕВА Д.В. — 2011  
УДК 616.441-038:616.12

## СТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА ДАЛАРГИНОМ

Надежда Георгиевна Макарова<sup>1</sup>, Людмила Сергеевна Васильева<sup>1</sup>,  
Ирина Сергеевна Выборова<sup>1</sup>, Даницэма Владимировна Гармаева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет — ректор д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. — проф. Л.С.Васильева; <sup>2</sup>Иркутская государственная сельскохозяйственная академия, ректор — проф. Ю.Е. Васькович)

**Резюме.** При гипотиреозе, вызванном введением в организм в течение 2 месяцев мерказолила, введение даларгина повышает продукцию тиреоидных гормонов, выживаемость дистрофически измененных гепатоцитов, уменьшает некроз паренхимы печени, стимулирует пролиферацию и дифференцировку гепатоцитов, активирует коллагеногенез, что приводит к увеличению массы печени с сохранением пропорционального роста паренхимы и синусоидных капилляров.

**Ключевые слова:** печень, гипотиреоз, даларгин.

## STRUCTURE OF THE LIVER AT DALARGIN CORRECTION OF EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

N.G. Makarova<sup>1</sup>, L.S. Vasilyeva<sup>1</sup>, I.S. Viborova<sup>1</sup>, D.V. Garmayeva<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; Irkutsk State Agrarian Academy)

**Summary.** At hypothyreosis, caused by introduction of merkazolil in an organism within 2 months, injections of dalargin increase a production of thyroid hormones, a survival of distrofical changed hepatocytes, reduce a liver necrosis, stimulate a proliferation and differentiations of hepatocytes, activate a collagenogenesis, that leads to increase in weight of a liver with preservation of proportional growth of parenchyma and sinusoid capillaries.

**Key words:** a liver, hypothyreosis, dalargin.

Широкая распространенность гипотиреоза актуализирует поиск путей коррекции этого состояния. По мнению ряда авторов [6,7], причиной развития гипотиреоза является не только пониженное содержание йода в биосфере, но и нарушения функций печени, приводящие к снижению синтеза белков-носителей тиреоидных гормонов и дейодирования  $T_4$  в  $T_3$ . Известно о важной роли в дейодировании тиростимулирующих иммуноглобулинов, которые увеличивают поглощение йода щитовидной железой с ускорением высвобождения тиреоидных гормонов и индуцируют гистологические изменения в ткани щитовидной железы, неотличимых от действия ТТГ [3,4,5]. Таким образом, гипотиреоз является не только йодзависимым, но и иммунозависимым

состоянием. В связи с вышеизложенным, представляется перспективным исследовать возможность коррекции гипотиреоидного состояния и структуры печени с помощью иммуномодулятора даларгина.

**Цель исследования.** Выявление возможности коррекции даларгином структурных нарушений в печени при экспериментальном гипотиреозе.

### Материалы и методы

Опыты проведены на 49 беспородных белых крысах-самцах массой 180-200 г. в осенне-зимний период. Семь из них оставались интактными (группа Инт.), остальные крысам моделировали гипотиреоз введением перо-

Соотношение тканевых структур в печени при гипотиреозе

Группа крыс		Показатели	Интактные	Сроки после моделирования гипотиреоза			
				2 суток	7 суток	28 суток	
Масса печени (граммы)			5,6±0,76	8±0,6 <sup>1</sup>	8±0,1 <sup>1</sup>	9,9±1,1 <sup>1</sup>	
Синусоидные капилляры		%V	14,53±0,42	31,6±4,35 <sup>1</sup>	9,66±0,6 <sup>1,2</sup>	21,35±1 <sup>1,2</sup>	
		грамм	0,8±0,02	2,5±0,3 <sup>1</sup>	0,77±0,05 <sup>2</sup>	2,1±0,09 <sup>1,2</sup>	
Синусоидные капилляры		без крови	%V	11,76±0,7	27,9±6 <sup>1</sup>	10,4±0,8 <sup>2</sup>	20,6±0,97 <sup>1,2</sup>
			грамм	0,65±0,04	2,3±0,5 <sup>1</sup>	0,8±0,05 <sup>1,2</sup>	2±0,9 <sup>1,2</sup>
		с кровью	%V	3,09±0,09	2,12±1,36	0±0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>
			грамм	0,17±0,005	0,17±0,1	0±0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>
Некроз		%V	1,38±0,37	10,7±0,7 <sup>1</sup>	9,3±0,41 <sup>1</sup>	9,06±1 <sup>1</sup>	
		грамм	0,077±0,02	0,85±0,05 <sup>1</sup>	0,7±0,03 <sup>1,2</sup>	0,9±0,1 <sup>1,2</sup>	
Некроз		Центр дольки	%V	0,56±0,18	6,6±0,65 <sup>1</sup>	4,38±0,3 <sup>1,2</sup>	4,53±1,02 <sup>1</sup>
			грамм	0,03±0,01	0,5±0,05 <sup>1</sup>	0,3±0,02 <sup>1,2</sup>	0,45±0,1 <sup>1</sup>
		Периф. дольки	%V	0,82±0,76	3,57±0,68 <sup>1</sup>	4,9±1,02 <sup>1</sup>	4,53±1,07 <sup>1</sup>
			грамм	0,046±0,04	0,3±0,05 <sup>1</sup>	0,4±0,09 <sup>1</sup>	0,44±0,1 <sup>1</sup>
Паренхима		%V	74,7±11,3	35,9±4 <sup>1</sup>	61,3±1 <sup>2</sup>	59,9±6,4	
		грамм	4,18±0,59	2,87±0,21	4,9±0,6 <sup>2</sup>	5,93±0,66	
Баллонная дистрофия		%V	3±1,27	0±0 <sup>1</sup>	0,9±0,6	0,2±0,03	
		грамм	0,17±0,07	0±0 <sup>1</sup>	0,07±0,05	0,02±0,02	
Гидропическая дистрофия		%V	16,2±3,9	0±0 <sup>1</sup>	4,3±1,9 <sup>1,2</sup>	6,2±4,5	
		грамм	0,9±0,2	0±0 <sup>1</sup>	0,3±0,15 <sup>1,2</sup>	0,6±0,45	
Гиперхромная дистрофия		%V	0,4±0,15	0±0 <sup>1</sup>	13,5±2 <sup>1,2</sup>	7,5±3,2 <sup>1</sup>	
		грамм	0,02±0,008	0±0 <sup>1</sup>	1,08±0,1 <sup>1,2</sup>	0,7±0,3 <sup>1</sup>	
Нормальные клетки		%V	52,9±3,09	34,7±1,8 <sup>1</sup>	38,9±3,1 <sup>1</sup>	43,58±3,3	
		грамм	2,96±0,2	2,8±0,1 <sup>1</sup>	3,1±0,2 <sup>2</sup>	4,3±0,3 <sup>1,2</sup>	
Гликоген		%V	41,2±6,6	36,4±4,7	47,7±10,4	63,8±4,4 <sup>1</sup>	
		грамм	2,3±0,36	2,9±0,4	3,8±0,8	6,3±0,4 <sup>1,2</sup>	
Общий белок		%V	42,1±2,23	50,3±3,3 <sup>1</sup>	30,5±5,9 <sup>2</sup>	30,9±7,5	
		грамм	2,35±0,1	4±0,2 <sup>1</sup>	2,4±0,47 <sup>2</sup>	3±0,7	
Клетки до 14мкм		%V	22,4±2	18,6±2,3 <sup>1</sup>	23,48±6,5	19±2,1	
		грамм	1,25±0,08	1,45±0,06	1,88±0,3	1,9±0,1	
Клетки от 14 до 20 мкм		%V	44,8±2	15,2±7,9 <sup>1</sup>	36±9,7 <sup>2</sup>	36,4±2,0 <sup>1</sup>	
		грамм	2,5±0,08	1,2±0,006 <sup>1</sup>	2,88±0,003 <sup>2</sup>	3,8±0,008 <sup>1,2</sup>	
Клетки более 20 мкм		%V	7,5±3,5	2,7±4,1	1,47±0,7 <sup>1</sup>	4,31±1,8	
		грамм	0,42±0,1	0,2±0,1	0,1±0,03 <sup>1</sup>	0,4±0,1	
Клетки Купфера		%V	5,9±1,68	12,6±2,9 <sup>1</sup>	20,1±4,8 <sup>1</sup>	9,9±2,9	
		грамм	0,24±0,07	1,6±0,4 <sup>1</sup>	1,6±0,4 <sup>1</sup>	0,98±0,3 <sup>1</sup>	
Новообразованный коллаген		%V	2,6±0,18	7,5±1,3 <sup>1</sup>	4,6±0,9 <sup>2</sup>	2±1,6	
		грамм	0,14±0,01	0,6±0,1 <sup>1</sup>	0,2±0,03 <sup>2</sup>	0,12±0,09	

1 — отличие от интактных животных,  $p < 0,05$ .2 — отличие от животных предыдущего срока,  $p < 0,05$ .

рально с кормом мерказолила в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 8 недель. Половине подопытных животных после отмены мерказолила вводили даларгин в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 10 суток. Материал для исследования брали через 2, 7 и 28 суток после окончания моделирования гипотиреоза. Определяли массу животного и печени. Структуру печени изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, а также пикрофуксинном по Ван Гизону для выявления новообразованных коллагеновых волокон, проводили ШИК-реакцию по Шабдашу (с контролем амилазой) для выявления гликогена, выявление общего белка бромфеноловым синим по прописи В.Г.Елисеева и др., выявляли кислую фосфатазу по методу Гомори, как маркера активных клеток Купфера. Описание и морфометрию срезов проводили на микроскопе Olympus с помощью программного обеспечения анализа изображения Image Score Color. Морфометрически оценивали [1] объемные доли паренхимы, синусоидных капилляров (содержащих и не содержащих кровь), очагов некроза (в центре и на периферии дольки), новообразованного коллагена, общего белка, активных клеток Купфера, гепатоцитов с неизменной структурой и дистрофически измененных (с гидропической, баллонной и гиперхромной дистрофией), гепатоцитов мелких (с диаметром меньше 14 мкм), средних (14-20 мкм) и крупных (более 20 мкм).

Все исследования выполнялись с учётом этических требований к биомедицинским работам и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 года).

Полученные цифровые данные в % пересчитывали на массу печени в граммах. Результаты исследования обработаны с помощью статистического пакета программ Statistica v. 6. Определяли тип распределения и оценивали выявленные различия с помощью *t*-критерия Стьюдента (сравнение средних арифметических и их ошибок; данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ) и *F*-критерия Фишера (сравнение дисперсий двух выборок, при уровнях доверительной вероятности  $p=0,001-0,05$ ) [2].

### Результаты и обсуждение

Через 2 суток после отмены мерказолила масса паренхимы печени была существенно уменьшена за счет некротического поражения, а масса печени, наоборот, увеличена (в 1,4 раза, табл.1) за счет расширения синусоидных капилляров. В условиях введения даларгина некротическое поражение паренхимы уменьшилось в 3,15 раза, и масса печени, ее паренхимы и микрососу-

дистого русла оставались в пределах нормы (табл. 2), причем в микрососудистом русле развивается небольшое полнокровие. Следует подчеркнуть, что в центре долек масса некротизированных гепатоцитов была в 2,1 раза меньше, чем у животных, не получавших даларгин, (табл.1,2), а на периферии долек в 10 раз меньше. Из этого следует, что даларгин препятствует процессу некротизации гепатоцитов и его распространению от центра к периферии долек.

Ограничение даларгином некроза паренхимы печени у подопытных животных сопровождается нормализацией количества активированных клеток Купфера (табл.2), элиминирующих некротические массы. Кроме того, у животных, получавших даларгин, среди гепатоцитов появляются клетки с гидропической дистрофией, количество которых не отличается от их числа в печени интактных животных, тогда как у животных с гипотиреозом, не получавших даларгин, такие клетки отсутствовали (табл.1). Гепатоциты с гиперхромной и баллонной дистрофией на данном этапе наблюдения в условиях введения даларгина отсутствовали, так же как и при гипотиреозидном состоянии без введения далар-

Соотношение тканевых структур в печени при коррекции гипотиреоза даларгином

Группа крыс		Показатели	Интактные	Сроки после моделирования гипотиреоза		
				2 суток	7 суток	28 суток
Масса печени (граммы)			5,6±0,76	5,2±0,57 <sup>3</sup>	7,5±0,3 <sup>1</sup>	7,45±0,8
Синусоидные капилляры		%V	14,53±0,42	14,2±0,7	11,17±0,3 <sup>1,2</sup>	15±0,4 <sup>2</sup>
		грамм	0,8±0,02	0,7±0,03 <sup>3</sup>	0,8±0,02 <sup>2,3</sup>	1,1±0,03 <sup>1,2,3</sup>
Синусоидные капилляры	без крови	%V	11,76±0,7	7,16±1,1 <sup>1</sup>	5,6±1,17 <sup>1</sup>	7,3±0,5 <sup>1</sup>
		грамм	0,65±0,04	0,37±0,05 <sup>1,3</sup>	0,42±0,08 <sup>1</sup>	0,5±0,03
	С кровью	%V	3,09±0,09	7,02±1,2 <sup>1</sup>	5,5±1,1	7,7±1 <sup>1</sup>
		грамм	0,17±0,005	0,36±0,06 <sup>1</sup>	0,4±0,08 <sup>1,3</sup>	0,57±0,07 <sup>1,3</sup>
Некроз		%V	1,38±0,37	5,2±1,03 <sup>1</sup>	6,98±0,49 <sup>1</sup>	5,7±1,3 <sup>1</sup>
		грамм	0,077±0,02	0,27±0,05 <sup>1,3</sup>	0,5±0,03 <sup>1,2,3</sup>	0,4±0,01 <sup>1,3</sup>
Некроз	Центр дольки	%V	0,56±0,18	4,6±1,47 <sup>1</sup>	5,66±0,7 <sup>1</sup>	3,7±0,77 <sup>1</sup>
		грамм	0,03±0,01	0,24±0,07 <sup>1,3</sup>	0,4±0,05 <sup>1,3</sup>	0,27±0,05 <sup>1</sup>
	Периферия дольки	%V	0,82±0,76	0,6±0,5	1,32±0,5	2±0,6
		грамм	0,046±0,04	0,03±0,02 <sup>3</sup>	0,1±0,03 <sup>3</sup>	0,15±0,04 <sup>3</sup>
Паренхима		%V	74,7±11,3	74,29±8,3	75,2±3,3	67,7±7,3
		грамм	4,18±0,59	3,9±0,43	6,18±0,24 <sup>1,2,3</sup>	5,8±0,56
Баллонная дистрофия		%V	3±1,27	0±0 <sup>1</sup>	4,47±2,7	0±0 <sup>1</sup>
		грамм	0,17±0,07	0±0 <sup>1</sup>	0,33±0,2 <sup>2</sup>	0±0 <sup>1</sup>
Гидропическая дистрофия		%V	16,2±3,9	12,9±2,2	18,9±2,4 <sup>2</sup>	1,3±1 <sup>1,2</sup>
		грамм	0,9±0,2	0,7±0,1 <sup>3</sup>	1,4±0,2 <sup>1,2,3</sup>	0,09±0,08 <sup>1,2</sup>
Гиперхромная дистрофия		%V	0,4±0,15	0±0 <sup>1</sup>	0±0 <sup>1</sup>	0±0 <sup>1</sup>
		грамм	0,02±0,008	0±0 <sup>1</sup>	0±0 <sup>1,3</sup>	0±0 <sup>1,3</sup>
Нормальные клетки		%V	52,9±3,09	61,37±1,3 <sup>2</sup>	49,08±2,2 <sup>2</sup>	66,4±2,4 <sup>1,2</sup>
		грамм	2,96±0,2	3,19±0,06 <sup>1,3</sup>	3,68±0,1 <sup>1,2,3</sup>	4,9±0,17 <sup>1,2,3</sup>
Гликоген		%V	41,2±6,6	10,1±3,9 <sup>1</sup>	29,1±3,6 <sup>1,2</sup>	18,3±3,7 <sup>1</sup>
		грамм	2,3±0,36	0,5±0,2 <sup>1,3</sup>	2,18±0,27 <sup>2</sup>	1,9±0,27 <sup>1,2,3</sup>
Общий белок		%V	42,1±2,23	17,8±4,4 <sup>1</sup>	3±0,4 <sup>1,2</sup>	14,3±1,2 <sup>1,2</sup>
		грамм	2,35±0,1	0,9±0,2 <sup>1,3</sup>	0,2±0,03 <sup>1,2,3</sup>	1±0,14 <sup>1,2,3</sup>
Клетки до 14мкм		%V	22,4±2	24,4±5,95	16,3±5,98	24±5,79
		грамм	1,25±0,08	1,27±0,3	1,2±0,4	1,78±0,4
Клетки от 14 до 20 мкм		%V	44,8±2	42,7±3,9	40,4±2,3 <sup>1,2</sup>	39,2±4,6 <sup>2</sup>
		грамм	2,5±0,08	2,2±0,01 <sup>3</sup>	3±0,005 <sup>1,2,3</sup>	2,9±0,02 <sup>1,2,3</sup>
Клетки более 20 мкм		%V	7,5±3,5	9,7±3,8	12,9±4,6	4,8±1,49
		грамм	0,42±0,1	0,5±0,2	0,96±0,3 <sup>3</sup>	0,35±0,1
Клетки Купфера		%V	5,9±1,68	3±0,7	3,4±1,2	4,7±1,6
		грамм	0,24±0,07	0,16±0,04 <sup>3</sup>	0,24±0,08 <sup>3</sup>	0,34±0,1
Новообразованный коллаген		%V	2,6±0,18	3,04±0,5	6±0,19 <sup>1,2</sup>	7±1,67 <sup>1,2</sup>
		грамм	0,14±0,01	0,15±0,02 <sup>3</sup>	0,45±0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,5±0,1 <sup>1</sup>

Примечание: 1 — отличие от интактных животных, p<0,05

2 — отличие от животных предыдущего срока, p<0,05

3 — отличие от животных, не получавших даларгин, в этот же срок, p<0,05.

гина. Из этого следует, что введение даларгина животным с гипотиреозом способствует выживанию гепатоцитов на начальных этапах дистрофических изменений клеток, но не предотвращает их некротизацию при более тяжелых дистрофических изменениях. Способность даларгина ограничивать и уменьшать некротизацию гепатоцитов подтверждается и увеличением до нормы массы гепатоцитов с неизменной структурой (табл.2). По-видимому, этот эффект даларгина реализуется через его стимулирующее влияние на продукцию тиреоидных гормонов, регулирующих основной обмен. В частности, при коррекции гипотиреоидного состояния даларгинном концентрация в плазме крови  $T_3$  увеличилась в 4,6 раза (с  $0,5±0,01$  до  $2,3±0,2$  нг/мл), а  $T_4$  свободного — в 6,6 раза (с  $2,7±1,1$  до  $17,9±6,5$  нг/мл), достигнув уровня интактных животных ( $T_3$  —  $2,5±0,45$  нг/мл,  $T_4$  —  $17,5±1,1$  нг/мл) и не снижаясь в течение 1 месяца. Тем не менее, масса депонированного в печени гликогена и общего белка в условиях введения даларгина резко снизилась (в 5,8 и 4,4 раза, соответственно). Это может быть обусловлено активацией утилизации гликогена для обеспечения энергоёмких процессов и быстрой элиминацией в плаз-

му крови синтезированных в печени белков, используемых организмом для детоксикации и трофики. Эти предположения подтверждаются известными фактами. Во-первых, даларгин, увеличивая продукцию тиреоидных гормонов при гипотиреозе, активизирует основной обмен, требующий субстраты (аминокислоты) для синтетических процессов, источниками которых могут служить синтезированные в печени альбумины [4]. Во-вторых, при гипотиреозе, вследствие снижения основного обмена, в органах и тканях накапливаются эндогенные токсины и мерказолил, для связывания которых необходимы синтезированные в печени альбумины, глобулины и белки комплемента [3,5].

Среди сохранных клеток у подопытных крыс масса мелких гепатоцитов (новообразованных) остается на уровне интактных крыс. При этом доля и масса высокодифференцированных гепатоцитов (размером 14-20 мкм), по сравнению с животными, не получавшими даларгин, увеличилась в 2,8 и 1,8 раза, соответственно, и нормализовались (табл.2). Из этого следует, что введение даларгина в течение 2 суток нормализует процессы пролиферации и дифференцировки гепатоцитов при гипотиреозе.

Таким образом, в начале курса инъекций даларгина у животных с гипотиреозом не изменяется масса тела, но нормализуется масса печени, уменьшается некротизация паренхимы, возвращаются к норме активность фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов, внутридольковый кровоток, коллагеногенез, пролиферация и дифференцировка гепатоцитов, повышается выживание гепатоцитов.

Через 7 суток наблюдений масса печени у животных, получавших даларгин, возросла до ее значения у животных с гипотиреозом, не получавших даларгин, за счет увеличения массы паренхимы, которая в этот срок была больше в 1,5 раза, чем у интактных животных, и в 1,2 раза, чем у крыс, не получавших даларгин (табл.2). Дистрофически измененных гепатоцитов при введении даларгина, как и в предыдущий срок наблюдения, выявлялось больше (в 1,2 раза), чем у крыс с гипотиреозом, не получавших даларгин (табл.1,2). При этом у последних преобладали гиперхромные клетки, тогда как в условиях введения даларгина — клетки с гидропической дистрофией. Более того, при введении даларгина гепатоцитов с баллонной дистрофией выживало в 4,7 раз больше. Из этого следует, что даларгин, как и в предыдущий срок наблюдения, повышает выживаемость дистрофически измененных гепатоцитов, что может быть одной из причин увеличения массы печени и ее паренхимы. Кроме того, при введении даларгина

очаги некроза, по-прежнему, локализовались, преимущественно, в центре долек, почти не распространяясь на их периферию (табл. 2), а общая их масса была в 1,4 раза меньше, чем у животных, не получавших далаггин. При этом в условиях введения далаггина количество активных клеток Купфера остается в диапазоне нормы (табл.2), что в 6,7 раза меньше, чем у животных, не получавших далаггин.

Несмотря на продолжение процессов дистрофии и некротизации гепатоцитов, при введении далаггина увеличивается количество клеток с нормальной структурой, превышая в 1,2 раза этот показатель у крыс с гипотиреозом, не получавших далаггин, и у интактных животных. Это может быть связано с ускорением дифференцировки новообразованных гепатоцитов и (или) с нормализацией метаболических процессов под влиянием далаггина. Об ускорении дифференцировки гепатоцитов в условиях введения далаггина свидетельствует увеличение массы дифференцированных гепатоцитов (размером 14-20 мкм). Подтверждением факта повышения сохранности клеток под действием далаггина является увеличение в 9,6 раза (по сравнению с животными, не получавшими далаггин) массы высокодифференцированных крупных гепатоцитов (размером больше 20 мкм). И наконец, о нормализации углеводно-энергетического обмена в клетках свидетельствует повышение до нормы содержания гликогена в печени, а также увеличение в 1,25 раза общей массы синусоидных капилляров (табл.2), что способствует обеспечению полноценного обмена веществ между кровью и гепатоцитами. Необходимо отметить еще большее снижение (в 4,5 раза) содержания общего белка в печени животных, получавших далаггин, что, вероятно, связано с более активной их элиминацией из печени для утилизации на восстановительные процессы и связывания токсинов. Это предположение подтверждается уменьшением некротизации гепатоцитов и трехкратным увеличением массы новообразованного коллагена.

Таким образом, через 7 суток наблюдений после начала курса инъекций далаггина у животных с экспериментальным гипотиреозом, несмотря на продолжение дальнейшего развития процессов дистрофии и некротизации гепатоцитов, увеличивается до нормы содержание гликогена в печени. Это способствует повышению выживаемости дистрофически измененных гепатоцитов, задержке распространения некроза на периферию долек, стимуляции восстановительных процессов (пролиферации и дифференцировки гепатоцитов, активации коллагеногенеза) и приводит к увеличению массы печени с сохранением пропорционального роста паренхимы и синусоидных капилляров.

К 28 суткам после отмены мерказолила основные структурные характеристики печени у экспериментальных животных, получавших далаггин, остаются без изменений, по сравнению с предыдущим сроком (табл.2). Важно подчеркнуть, что на фоне значительно менее выраженной некротизации у животных, получавших

далаггин, почти не выявляются дистрофически измененные гепатоциты (всего  $0,09 \pm 0,08\text{г}$  клеток с гидропической дистрофией), тогда как при гипотиреозе без коррекции далаггином их общая масса составляла  $1,32 \pm 0,2\text{г}$ . Соответственно, в условиях введения далаггина в паренхиме печени содержание клеток с нормальной структурой было в 1,14 раза больше, чем у крыс, не получавших далаггин. Содержание гликогена в печени животных, получавших далаггин, тоже не изменилось, оставаясь в диапазоне нормы, тогда как количество общего белка, по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, увеличилось в 5 раз, но, тем не менее, осталось вдвое ниже нормы и втрое ниже, чем у крыс, не получавших далаггин. Эти данные дают основание предполагать, что в условиях коррекции гипотиреоза далаггином в течение месяца, во-первых, стабильно нормализуется углеводно-энергетический обмен, во-вторых, обезвреживается большая часть токсинов (в том числе, за счет их связывания с альбуминами и глобулинами), в-третьих, в печени активизируется синтез белка. Активацию синтеза белка подтверждает и увеличение содержания новообразованного коллагена в печени. Высокая эффективность обезвреживания токсинов подтверждается, прежде всего, двукратным снижением числа некротизированных гепатоцитов и постепенным уменьшением расхода белка (на процессы дезинтоксикации).

Анализ представленных материалов дает основание сделать заключение о высокой эффективности коррекции далаггином экспериментального гипотиреоза и структурно-функциональных нарушений печени. Наиболее патогенетически значимым корригирующим эффектом далаггина следует, вероятно, считать немедленное и долгосрочное (в течение 1 месяца) увеличение до нормы продукции тиреоидных гормонов, детерминирующее большую часть корригирующих эффектов далаггина в отношении структурно-функционального состояния печени. Уже в начале курса инъекций далаггина у животных с гипотиреозом уменьшается некротизация паренхимы печени, нормализуется масса печени, активность фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов, внутридольковый кровоток, коллагеногенез, пролиферация и дифференцировка гепатоцитов, повышается выживание клеток. В последующие сроки наблюдения (7 и 28 суток) развивается умеренное полнокровие синусоидных капилляров и, несмотря на продолжение дальнейшего развития процессов дистрофии и некротизации гепатоцитов, стабильно нормализуется углеводно-энергетический обмен, активизируется синтез белка в печени, обезвреживается большая часть токсинов. Это способствует повышению выживаемости дистрофически измененных гепатоцитов, задержке распространения некроза на периферию долек, стимуляции восстановительных процессов (пролиферации и дифференцировки гепатоцитов, активации коллагеногенеза) и приводит к увеличению массы печени с сохранением пропорционального роста паренхимы и синусоидных капилляров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Гланц С. (Glantz S.) Медико-биологическая статистика. — Пер. с англ. — М., 1999. — 459 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // Вестник РАМН. — 2006. — №2. — С.15-22.
4. Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Высшая школа, 1994. — 256 с.
5. Кандор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. — 2001. — № 5. — С. 3-10.
6. Карпов О.И. Приходько В.П. Нарушения функции печени как дебют клинических проявлений тиреотоксикоза. // Новые Санкт-Петербургские ведомости. — 1997. — С. 42-44.
7. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф. Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие / Под ред. Г.А. Мельниченко. — М., 2003. — 50 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1  
Васильева Людмила Сергеевна — заведующая кафедрой, д.б.н., проф.  
Макарова Надежда Георгиевна — научный сотрудник,  
Выборова Ирина Сергеевна — ассистент, к.м.н.,  
Гармаева Дэнцэма Владимировна — доцент.

**УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРТО-КАВАЛЬНОГО РУСЛА ПЕЧЕНИ МУЖЧИН  
РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

*Андрей Николаевич Русских, Павел Афанасьевич Самотесов, Николай Станиславович Горбунов,  
Нона Николаевна Николаева, Фёдор Викторович Медведев, Анна Дмитриевна Шабоха*  
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,  
ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией,  
зав. — д.м.н., проф. П.А. Самотёсов)

**Резюме.** При сравнительном анализе органометрических параметров печени мужчин, определенных ультрасонографически, выявлено отсутствие статистически значимых отличий по показателям органометрии печени мужчин разных соматотипов, как в норме, так и при циррозе. Доказано, что органометрические показатели печени мужчин в норме не имеют возрастных особенностей, в то время как, в группе мужчин с клинически доказанным циррозом печени изменение данных параметров обусловлено длительностью течения патологического процесса. Установлены индивидуально-типологические особенности порто-кавального русла печени среди мужчин разных соматотипов с циррозом и без него. Так, мужчины с циррозом гинекоморфного соматотипа характеризуются большим диаметром печеночных вен по сравнению с мужчинами мезо- и андроморфного соматотипов. Здоровые же мужчины того же соматотипа, помимо данного отличия от других соматотипов, также обладают малым диаметром воротной вены.

**Ключевые слова:** Соматотип, порто-кавальная система печени, цирроз.

**ULTRASONOGRAPHIC FEATURES OF PORTO-CAVAL BED LIVER MEN'S  
OF DIFFERENT SOMATOTYPES IN HEALTH AND DISEASE**

*A.N. Russkikh, P.A. Samotesov, N.S. Gorbunov, N.N. Nikolaeva, F.V. Madvedev, A.D. Shabokha*  
(Krasnoyarsk State Medical University named professor V.F. Voyno-Yaseneckiy)

**Summary.** A comparative analysis of the organometric parameters of the liver men identified by ultrasound, found no statistically significant differences on indicators of liver organometric men of different somatotype, as in the normal and cirrhosis. Proved that organometric indicators of liver in normal men do not have age differences, whereas, in men with clinically proven liver cirrhosis caused by the change of these parameters the duration of pathological process. Installed individually-typological features of porto-caval channel liver among men of different somatotype with cirrhosis and without it. Thus, men with cirrhosis ginekomorphic somatotype characterized by a large diameter of hepatic veins as compared to men of meso- and andromorphic somatotype. Healthy as men of the same somatotype, in addition to this different from other somatotype also have a small diameter of the portal vein.

**Key words:** Somatotype, the liver's porto-caval system, cirrhosis.

Внедрение достижений научно-технического прогресса в медицину ознаменовалось все возрастающим использованием современной техники в диагностике различных заболеваний. Особенно быстро происходило становление метода ультразвукового сканирования при обследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Особое значение УЗИ имеет при обследовании больных с заболеваниями или подозрением на таковые органов пищеварения, в частности при заболеваниях печени, когда поражение органа ведет к необратимым изменениям в организме в целом [1]. В настоящее время, являясь одним из наиболее доступных методов клинического обследования больного, ультразвуковое исследование позволяет визуализировать печень и патологические структуры, дает возможность выявить патологические процессы в печени, проследить за ними в динамике без применения дорогостоящих технологий. Во многих случаях с помощью ультразвукового исследования удается установить природу заболевания, поскольку любая патология печени, приводящая к дезорганизации ее паренхимы и сосудистой архитектоники, ультрасонографически проявляется в виде увеличения размеров печени на ранних стадиях, уменьшения на поздних, изменения соотношения размеров долей, бугристости, неровности контура, неоднородности паренхимы с наличием узлов регенерации, обеднения сосудистого рисунка и «обрубленности» магистральных сосудов, а также признаков портальной гипертензии [2,5,7,8,9,11]. Данный метод, несомненно, поможет в диагностике и верификации диагноза на этапах клинического обследования. Но, не всегда полученные данные позволяют объективно оценить результаты обследования и составить дальнейший прогноз заболевания. Хотя, эхография и получила заслуженное призна-

ние у врачей как неинвазивный, безопасный метод, обладающий высокой разрешающей способностью, и как метод, позволяющий получить результаты в минимальные сроки, он не является приоритетным для изучения структуры печени и анатомических особенностей ее сосудов без знания их конституциональных характеристик. Также не нужно забывать о том, что правильный диагноз при ультразвуковом исследовании зависит от целого ряда объективных и субъективных причин, причем тип прибора, его чувствительность, разрешающую способность, наличие факторов, ухудшающих изображение (ожирение, газообразование в кишечнике и др.), а также опыт специалиста и тщательность проведения исследования играют весьма весомую роль. Поэтому, в первую очередь необходимо полагаться на конституционные особенности организма индивидуума.

**Цель работы:** выявить ультрасонографические особенности порто-кавального русла печени мужчин разных соматотипов в норме и при патологии.

**Материалы и методы**

Ультразвуковое исследование печени и сосудов её порто-кавального русла проводилось у групп мужчин второго периода взрослого и пожилого возрастов разных соматотипов с клинически доказанным циррозом печени (n=31) и мужчин (n=42), не предъявляющих жалоб со стороны органов гепато-панкреатодуоденальной зоны в условиях гастроэнтерологического отделения МУЗ ККБ №20 имени И.С. Берзона и отделений терапевтического профиля КГУЗ ККБ. Все участники исследования подписали форму добровольного информированного состояния. Предварительно всем обследуемым проводилось антропометрическое исследование

с последующим соматотипированием по методике J.M. Tanner'a. Ультразвуковое исследование осуществлялось утром натощак после ночного голодания посредством портативного УЗ-сканера Aloka 900, позволяющего учитывать индивидуальные особенности тканей пациента и глубину расположения обследуемого органа, благодаря техническим возможностям данной модели: возможности изменения частоты передачи и приема без смены датчика для достижения более высокого разрешения и лучшей пенетрации звукового сигнала, автоматическое

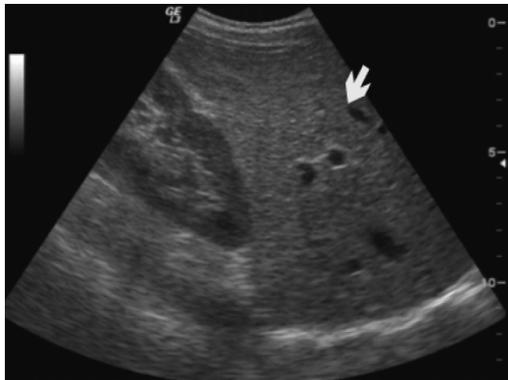


Рис. 1. Ультрасонограмма печени мужчины 52 лет, мезоморфного соматотипа. Совмещенное изображение печени и правой почки (стрелкой указана ткань печени)

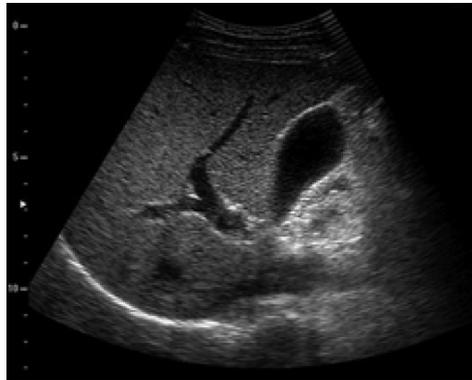


Рис. 2. Ультрасонограмма печени мужчины 46 лет, мезоморфного соматотипа. Изображение желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков, капсулы печени

регулирование качества  $\beta$ -режима, для поддержания яркости, независимо от типа датчика, частоты, сканируемого участка тела, увеличения. Для уменьшения помех, обусловленных наличием газа в кишечнике, пациенты в течение 2-3 дней, предшествующих ультразвуковому исследованию печени, соблюдали диету, бедную клетчаткой, исключали из рациона продукты, усиливающие газообразование в кишечнике, принимали сорбенты. Начальный этап исследования осуществлялся в положении пациента лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками, далее ультразвуковое сканирование продолжалось при поочередном повороте туловища пациента вправо и влево. Для повышения качества эхолокации органов использовался специальный гель для ультразвукового исследования марки «Диагель», позволяющий создать безвоздушный контакт между кожей пациента и датчиком аппарата УЗИ и, тем самым, исключить помехи исследования.

Мужчинам обеих групп определяли косо-вертикальный размер печени (КВП, мм, в норме до 150 мм (Ф.И. Белялов, 2009)), краниокаудальный размер (ККР, мм, норма до 100 мм), толщину левой доли (50-60 мм), форму края печени и её структуру, а также диаметры воротной (мм, в норме до 14 мм) и печеночных вен с определением их среднего значения (мм, в норме до 10 мм) [3,6]. Диаметр последних определялся при помощи низкочастотного датчика 3,5 МГц по продольной оси на 2 см ниже диафрагмы на выдохе. Воротная же вена лучше визуализировалась при косом сечении под правой реберной дугой с наклоном эхосонда вниз (к ногам исследуемого) под углом 45-90° (Nishihara, 1994) [10]. После чего проводился сравнительный анализ органометрических показателей печени и её порто-кавального русла между группами.

Статистическая обработка материалов с использованием пакета Ms Excel 9,0, Statistica for Windows 6.0, Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton. Исчислялось распределение отдельных признаков и оценка основных характеристик распределения (средняя арифметическая и ошибка средней арифметической —  $M \pm m$ , максимальное значение — max, минимальное значение — min,  $\sigma$ , коэффициент вариации —  $v$ ). Значимость

межгрупповых различий оценивалась по критерию t (Стьюдента) и  $\chi^2$ . При этом различия считались статистически значимыми при 95%-ом пороге вероятности ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Ультрасонографически нормальная экоструктура печени сопоставима с экоструктурой паренхиматозного слоя правой почки. Капсула печени визуализируется как гиперэхогенная структура, имеющая ровные, четкие очертания, окружающая паренхиму печени, за исключением участков, прилегающих к диафрагме. Также четко визуализируются доли печени и такие анатомические образования как: внутри- и внепеченочные желчные протоки, желчный пузырь (рис.1, 2).

Основной ствол воротной вены в норме визуализируется в виде линейной гипозэхогенной трубчатой структуры с четко определяемым просветом и выраженным эхопозитивным контуром — мышечной оболочкой стенки сосуда. Нормальный диаметр основного ствола воротной вены варьирует в пределах от 8 до 13 мм (рис.3; табл.1).

Печеночные вены при ультразвуковом исследовании расположены радиально и отличаются от портальной вены по отсутствию визуализации стенок. В глубине паренхимы печени (в борозде нижней полой вены) за хвостатой долей они впадают в нижнюю полую вену. Нормальный диаметр печеночных вен не превышает 6-10 мм на расстоянии 2 см от места впадения в нижнюю полую вену (рис.4; табл.1).

Значения показателей ультразвуковой органометрии печени здоровых мужчин находились в пределах общепринятой нормы и составили: КВП- 142,98 $\pm$ 2,45 мм, ККР- 88,76 $\pm$ 1,78 мм и толщина левой доли- 58,10 $\pm$ 1,32 мм (табл.1).

Таблица 1

Ультрасонографические показатели печени и сосудов ее порто-кавального русла здоровых мужчин (N=42)

Параметры	$M \pm m$	$\sigma$	max	min
1	2	3	4	5
КВП (мм)	142,98 $\pm$ 2,45	15,91	185,0	112,0
ККР (мм)	88,76 $\pm$ 1,78	11,55	121,0	70,0
Толщина левой доли (мм)	58,10 $\pm$ 1,32	8,56	76,0	41,0
Диаметр воротной вены (мм)	9,53 $\pm$ 0,20	1,3	13,0	8,0

Таблица 2

Ультрасонографические показатели печени и сосудов ее порто-кавального русла печени здоровых мужчин разных соматотипов

Параметры	Соматотипы (N=42)			
	Гинекоморфный (n <sub>1</sub> =11)	Мезоморфный (n <sub>2</sub> =25)	Андроморфный (n <sub>3</sub> =8)	Уровень значимости p
1	2	3	4	5
КВП (мм)	137,7 $\pm$ 6,0	144,48 $\pm$ 3,06	149,4 $\pm$ 4,5	—
ККР (мм)	84,9 $\pm$ 2,6	87,84 $\pm$ 2,4	94,6 $\pm$ 4,1	—
Толщина левой доли (мм)	54,9 $\pm$ 1,9	58,08 $\pm$ 1,53	62,0 $\pm$ 3,8	—
Диаметр воротной вены (мм)	8,12 $\pm$ 0,10	10,79 $\pm$ 1,24	11,50 $\pm$ 0,30	$p_{2,3,2,4} < 0,05$
Среднее значение диаметров печеночных вен (мм)	9,30 $\pm$ 0,10	8,58 $\pm$ 1,08	6,30 $\pm$ 0,30	$p_{2,3,2,4,3,4} < 0,05$

Ультрасонографические показатели печени и сосудов ее порто-кавального русла мужчин с клинически доказанным циррозом печени (N=31)

Параметры	Норма (мм)	M±m	σ	max	min
1	2	3	4	5	6
КВР (мм)	до 150	167,48±3,77	17,28	189,0	120
ККР (мм)	до 100	120,10±4,25	19,49	161,0	86,0
Толщина левой доли (мм)	50-60	75,57±2,52	11,54	97,0	54,0
Диаметр воротной вены (мм)	10-14	17,62±0,58	2,66	24,0	14,0
Среднее значение диаметров печеночных вен (мм)	6-10	12,76±0,52	2,37	17,0	9,0
Среднее значение диаметров печеночных вен (мм)	7,73±0,18	1,19	10,0	4,0	



Рис. 3. Ультрасонограмма воротной вены мужчины 38 лет мезоморфного соматотипа

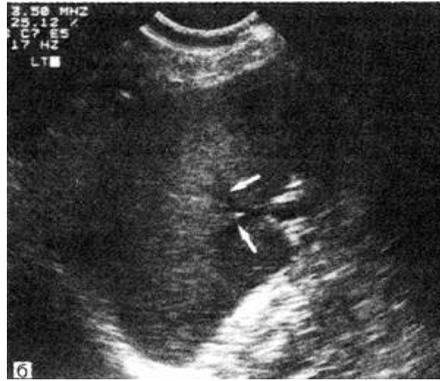


Рис. 4. Ультрасонограмма печеночных вен (указаны стрелками) мужчины 44 лет мезоморфного соматотипа

В ходе изучения ультрасонографических показателей порто-кавального русла печени мужчин разных возрастных групп статистически значимых отличий по показателям диаметра воротной вены и среднего значения диаметров печеночных вен не выявлено, также как и не обнаружено достоверных отличий по органомерическим показателям.

При анализе ультрасонографических показателей венозной ангиоархитектоники печени мужчин разных соматотипов выявлено, что мужчины гинекоморфного соматотипа характеризуются наименьшими ( $p < 0,05$ ) значениями диаметра воротной вены ( $8,12 \pm 0,10$  мм). В то время как у мужчин мезоморфного и андроморфного соматотипов данный показатель статистически не отличается ( $10,79 \pm 1,24$  мм и  $11,50 \pm 0,30$  мм соответственно). Также выявлено, что мужчины гинекоморфного соматотипа в отличие от мужчин мезоморфного и андроморфного соматотипов обладают статистически значимо ( $p < 0,05$ ) большими значениями параметра среднего диаметра печеночных вен ( $9,30 \pm 0,10$  мм). Мужчины андроморфного соматотипа характеризуются наименьшими значениями этого показателя ( $6,30 \pm 0,30$  мм), лица же мезоморфного занимают промежуточное положение по тому же показателю ( $8,58 \pm 1,08$  мм). При этом значение показателей органомерии (КВР, ККР, толщина

Таблица 3 левой доли) статистически значимо не разнятся (табл.2).

Следовательно, мужчины группы здоровых, не зависимо от возраста и соматотипа, обладают идентичными размерами печени при неодинаковых значениях показателей ее порто-кавального русла. Лица гинекоморфного соматотипа характеризуются малым диаметром воротной вены, но большим диаметром печеночных вен.

Ультразвуковая картина при развитии хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), в частности цирроза печени, является более специфичной: экоструктура ткани грубая, контур печени неровный, мелко- или крупнобугристый, отмечаются признаки синдрома портальной гипертензии — спленомегалия, расширение селезеночной и воротной вен, структура паренхимы диффузно неоднородна за счет фиброза, участков паренхимы измененной в разной степени и узлов регенерации (рис.5).

Значения показателей ультрасонографической органометрии печени мужчин с клинически доказанным циррозом печени превысили показатели общепринятой нормы и составили: КВР —  $167,48 \pm 3,77$  мм, ККР —  $120,10 \pm 4,25$  мм и толщина левой доли —  $75,57 \pm 2,52$  мм (табл.3).

При анализе полученных ультрасонографических показателей порто-кавального русла печени мужчин с клинически доказанным циррозом печени разных возрастных групп выявлены статистически значимые отличия по органомерическим показателям и найдены различия в диаметре у воротной вены, ста-

Таблица 4 Ультрасонографические показатели печени и сосудов ее порто-кавального русла печени мужчин с клинически доказанным циррозом печени разных соматотипов

Параметры	Норма (мм)	Соматотипы (N=31)			Уровень значимости р
		Гинекоморфный (n <sub>1</sub> =10)	Мезоморфный (n <sub>2</sub> =9)	Андроморфный (n <sub>3</sub> =12)	
1	2	3	4	5	6
КВР (мм)	до 150	158,8±10,6	166,8±6,1	171,7±4,0	—
ККР (мм)	до 100	117,6±8,6	114,6±5,8	123,7±6,4	—
Толщина левой доли (мм)	50-60	74,8±6,4	74,8±3,7	76,3±3,4	—
Диаметр воротной вены (мм)	10-14	19,0±0,8	17,8±0,8	16,9±0,9	—
Среднее значение диаметров печеночных вен (мм)	6-10	15,2±0,5	13,2±0,2	6,30±0,30	$P_{3-4,3-5,4-5} < 0,05$

статистически значимых отличий по показателям среднего значения диаметров печеночных вен не выявлено.

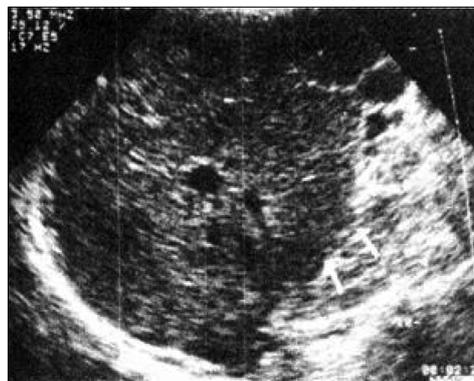


Рис. 5. Ультрасонограмма печени мужчины 46 лет мезоморфного соматотипа больного циррозом печени. Неровный край печени указан стрелками

При анализе ультрасонографических показателей венозной ангиоархитектоники печени мужчин с клинически доказанным циррозом печени разных соматотипов выявлено отсутствие статистически значимых отличий по показателям органометрии и показателям диаметра воротной вены. Мужчины гинекоморфного, мезо- и андроморфного соматотипов характеризуются следующими значениями диаметра воротной вены ( $19,0 \pm 0,8$  мм,  $17,8 \pm 0,8$  мм,  $16,9 \pm 0,9$  мм соответственно) (табл.4).

Также выявлено, что мужчины гинекоморфного соматотипа

в отличие от мужчин мезоморфного и андроморфного соматотипов обладают достоверно ( $p < 0,05$ ) большими значениями параметра среднего диаметра печеночных вен ( $15,2 \pm 0,5$  мм). Мужчины андроморфного соматотипа характеризуются наименьшими значениями этого показателя ( $11,5 \pm 0,7$  мм), лица же мезоморфного занимают промежуточное положение по тому же показателю ( $13,2 \pm 0,2$  мм). При этом значение показателей органометрии (КВР, ККР, толщина левой доли) достоверно не разнятся.

В результате анализа полученных результатов выявлено отсутствие статистически значимых отличий по показателям органометрии печени мужчин, как в норме, так и при циррозе. При этом органометрические показатели печени мужчин в норме не имеют возраст-

ных особенностей, в то время как найденные в группе мужчин с клинически доказанным циррозом печени некоторые изменения данных параметров, скорее всего, обусловлены длительностью течения патологического процесса в печени (по данным анамнеза заболевания: 5-10 лет у мужчин второго зрелого периода жизни, 20-25 лет у мужчин пожилого возраста).

При анализе ультрасонографических показателей сосудов порто-кавального русла печени мужчин в норме выявлены соматотипические особенности с силу наличия статистически значимых отличий. При этом при развитии ХДЗП данные отличия нивелируются по показателям значений диаметра воротной вены, при сохранении статистически значимых отличий значений параметров среднего диаметра печеночных вен.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г. Ультразвуковая доплеровская оценка функционального резерва печени. // Хирургия. — 1992. — №1. — С. 18-22.
2. Гузушвили Г.Г. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия. — М.: Медицина, 1972. — 196 с.
3. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Кислякова М.В. Контрастная эхография // Мед. визуализация. — 1998. — №1. — С. 3-26.
4. Зубарев А.В. Неинвазивная (или малоинвазивная) ультразвуковая ангиография. // Кремлевская медицина (клинический вестник). — 1998. — №4. — С. 68-72.
5. Радченко В.Г., Ермолов С.Ю., Мехтиева О.А. Клиническое значение методов полигепатографии и ритмокардиографии в оценке состояния гемодинамики у больных хроническими гепатитами // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2002. — №4. — С. 97-102.
6. Митков В.В., Миткова М.Д., Федотов В.А. Оценка портального кровотока при циррозе печени. // Ультразвуковая диагностика. — 2000. — №4. — С. 10-17.
7. Нестайко О.В., Яровой А.В., Беков А.Д. Сонографическая симптоматика портальной гипертензии. // Медицинская радиология. — 1991. — Т.36, №2. — С. 4-6.
8. Птакович Ф.А. Изучение состояния внутривенной гемодинамики при диффузных поражениях печени методом реографии. — Омск, 1968. — 20 с.
9. Тухбатулин М.Г., Джорджикя Р.К., Баширова Д.К. Комплексная эхография в прогнозировании течения портальной гипертензии. // Эхография. — 2001. — Т.2, №1. — С. 14-20.
10. Arda K., Ofelli M., Calikoglu U. Hepatic vein Doppler waveform changes in early stage (Child-Pugh A) chronic parenchymal liver disease. // J Clin Ultrasound. — 1997. — №25. — P. 15-19.
11. Aube Ch., Oberti F., Korali N., Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. // J Hepatol. — 1999. — №30 — P. 472-478.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ.

Тел. 2-20-14-10; e-mail: chegevara-84@mail.ru.

Русских Андрей Николаевич — к.м.н., ассистент, Самотёсов Павел Афанасьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,

заслуженный работник высшей школы Российской Федерации,

Горбунов Николай Станиславович — д.м.н., профессор, Николаева Нона Николаевна — к.м.н., профессор,

Медведев Федор Викторович — клинический ординатор,

Шабоха Анна Дмитриевна — студентка 5 курса педиатрического факультета.

© КОТЕНКО М.В. — 2011

УДК 616.314-089.843-036.8-085.16

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕМЕДЛЕННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ИМПЛАНТАТОВ

*Мария Викторовна Котенко*

(Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, ректор — д.м.н., проф. М.Д. Дидур, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, зав. — д.м.н., проф. А.И. Яременко)

**Резюме.** У 138 пациентов после удаления зуба (зубов) был использован метод немедленной имплантации с применением двух- и одноэтапных винтовых конструкций у 45 (32,6%) больных контрольной группы и в 93 (67,4%) случаях устанавливали цилиндрические и пластинчатые имплантаты с эффектом памяти формы, адаптированные для установки в лунку и через лунку удаленного зуба фронтальной и жевательной группы. Использование одноэтапных винтовых имплантатов, самофиксирующихся цилиндрических и пластинчатых позволяет сократить сроки протезирования от 1 до 30 дней, снизить атрофию альвеолярного отростка в области лунки удаленного зуба. У 97,8% пациентов основной группы и у 86,6% контрольной группы сохраняется долговременный хороший функциональный результат протезирования.

**Ключевые слова:** немедленная имплантация, протезирование на имплантатах

## EFFICIENCY OF THE IMMEDIATE IMPLANTATION WITH VARIOUS TYPES OF IMPLANTS

*M.V. Kotenko*

(St. Petersburg Pavlov State Medical University)

**Summary.** The method of the immediate implantation was used in 138 patients after a tooth (teeth) extraction, with one-phase and two-phase spiral constructions placed in 45 (32,6%) sick people of the control group and with cylindrical and laminar implants with shape-memory effect placed in 93 (67,4%) cases adapted for placement into the socket and through the socket of an extracted tooth of the frontal and masticatory group. Application of one-phase spiral implants, the self-

locking cylindrical and laminar ones allows to reduce time of the prosthetics from 1 to 30 days, to bring down the atrophy of an alveolar process in the range of an extracted tooth. The good long-term functional result of the prosthetics remains in 97,8% of patients of the main group and in 86,6% of cases of the control group.

**Key words:** the immediate implantation, prosthetics on implants.

Выполнение немедленной имплантации в лунки удаленных зубов и протезирование в кратчайшие сроки после имплантации является гарантией сохранения стабильного состояния жевательно-речевого аппарата [8, 12]. Помимо эстетического, функционального, психологического результатов немедленной имплантации и протезирования снижается атрофия альвеолярного отростка [9, 10]. По современным канонам стоматологии зубной ряд после удаления зуба (зубов) должен быть восстановлен в кратчайшие сроки и наиболее функциональным способом [7, 13]. Реконструкция дефектов зубного ряда верхней и нижней челюстей с использованием немедленной имплантации является перспективным, но относительно новым направлением в стоматологии. Недостаточно изучены технические особенности выполнения операции немедленной имплантации, отсутствует единое мнение относительно сроков протезирования [3, 10, 11]. В единичных публикациях отмечается положительный потенциал применения при немедленной имплантации цилиндрических и пластинчатых самофиксирующихся устройств с эффектом памяти формы [2, 4, 5]. Недостаточный охват костью цилиндрических и пластинчатых имплантатов с памятью формы в лунке зуба, конусовидной формы абатменты способствуют образованию промежутков между имплантатом и тканями, что усиливают дистрофию десны и костной ткани в области имплантатов.

**Цель исследования:** проанализировать результаты немедленной имплантации с использованием дентальных конструкций с эффектом памяти формы, адаптированных для установки в лунку удаленного зуба (зубов).

### Материалы и методы

Проведен анализ эффективности немедленной имплантации у 138 пациентов, лечившихся в период с 2004 по 2010 годы. В 93 (67,4%) случаях были использованы одноэтапные имплантаты с эффектом памяти формы: цилиндрические (n=64) и пластинчатые (n=29), адаптированные для установки в лунку удаленного зуба (основная группа). У 45 (32,6%) больных контрольной группы применяли двухэтапные (n=16) и одноэтапные (n=29) винтовые имплантаты.

Из 93 больных основной группы лишь в 21 (22,6%) случаях единичные дефекты зубного ряда образовались после удаления корня (корней) зуба. У 22 (23,7%) удаление корня зуба увеличивало число отсутствующих зубов до трех. В области отсутствующих зубов степень атрофии альвеолярного отростка соответствует I классу по Fallschussel и III класса по D. Atwood [3, 13]. У 19 (20,4%) больных в течении 5-7 лет отсутствовало более 5 зубов, имел место хронический пародонтит, в связи с подвижностью требовалось удаление от 1 до 3 зубов, вертикальный и горизонтальный размеры беззубых участков альвеолярного отростка не менее 18,0 мм и 10,0 мм. У 23 (24,7%) пациентов отсутствовало более 5 зубов, имела место атрофия альвеолярного отростка II-IV классов по Fallschussel, IV-V классов по D. Atwood. В 8 (8,6%) случаях после удаления более 5 подвижных зубов оставалось 4-5 зубов для включения в протез.

Планирование лечения с использованием метода немедленной имплантации выполняли в соответствии с традиционными требованиями [1, 7, 11].

Показаниями к удалению зубов и немедленной имплантации служили значительное разрушение коронки зуба у 72 (77,4%) пациентов основной группы и 38 (84,4%) больных контрольной группы, подвижность зуба (зубов) II-III степени у пациентов с хроническим

пародонтитом, в основной группе в 21 (22,6%) случае и в контрольной группе у 7 (15,0%) больных.

Важным условием при выполнении экстирпации зуба перед одномоментной имплантацией в лунку является максимально атравматичная процедура удаления зуба. Подвижные зубы удалялись с использованием универсальных щипцов с узкими щечками ротационными движениями. При удалении корней зубов с полностью разрушенной коронкой бором расширялась периодонтальная щель по периметру, корни вывихивались элеватором. В затруднительных случаях с целью сохранения межальвеолярных перегородок и стенок лунки экстирпация зуба выполнялась с использованием системы Easy X-TRAC.

Таблица 1

Результаты протезирования обследованных больных через 12 мес. после немедленной имплантации в лунку удаленного зуба

Сроки протезирования больных*	Результаты лечения					
	хорошие		удовлетворительные		неудовлетворительные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Основная группа</b>						
В день операции	5	5,4				
1-2 нед.	15	16,1	1	6,3		
3-4 нед.	40	43			1	2,4
5-6 нед.	31	33,3				
Итого*	91	97,8	1	1,1	1	1,1
<b>Контрольная группа</b>						
В день операции	1	2,2				
1-2 нед.	3	6,7				
3-4 нед.	22	88,8	2	8,0	1	4,0
Более 3 мес.	13	28,9	1	6,25	2	12,5
Итого*	39	86,6	3	6,7	3	6,7

Примечание: \* — значимость отличия результатов в основной и контрольной группах при  $p < 0,05$ .

У 28 (30,1%) пациентов основной группы в лунку удаленного зуба (зубов) фронтальной группы устанавливали цилиндрические имплантаты, абатменты которых выполнены в виде неправильного усеченного конуса, язычная сторона абатмента от верхушки к уступу у основания абатмента плавно срезана. Установка цилиндрических имплантатов диаметром 3,5-4,0 мм в лунку фронтального зуба допускалась при толщине язычной и вестибулярной стенок лунки не менее 3,0 мм у пациентов с отсутствием местных воспалительных явлений, кисты корня зуба. У 5 (5,4 %) больных с горизонтальным размером альвеолярного отростка не более 6,0-7,0 мм в области удаленного фронтального зуба для установки в лунку зуба использовали пластинчатые двухкорневые имплантаты толщиной 2,0 мм и линейным размером 5 мм.

Цилиндрические конструкции с эффектом памяти формы использованы при немедленной имплантации в лунку удаленного зуба жевательной группы у 36 (38,7%) пациентов, имеющих горизонтальный размер альвеолярного отростка в области дефекта не менее 10,0 мм. Абатменты имплантатов выполнены в виде трехгранной фигуры со сглаженными углами, расширяющимися от верхушки к уступу в основании (рис.1).

У 24 (25,8%) пациентов при немедленной имплантации через лунку удаленного двух или трехкорневого зуба были задействованы пластинчатые с эффектом

памяти формы, в т.ч. в 22 случаях адаптированные для установки в лунку удаленного многокорневого зуба (патент на изобретение 2397732) [6].

При подготовке ложа под дентальный имплантат лунку зуба углубляли на 2 мм, сглаживались острые края стенок лунки. Правильность формирования имплантационного ложа контролировали соответствующим аналогом, добиваясь максимального контакта внутрикостной части имплантата с костью. Щелевидные пространства между дентальной пластинчатой конструкцией и костью заполняли остеопластическим материалом «Коллапан» (Интермедпатит, Россия). Костная рана укрывалась резорбируемой мембраной «Пародонкол» (Полистом, Россия).

В лечении 29 (64,4%) из 45 больных контрольной группы был использован метод одноэтапной имплантации. Одноэтапные винтовые конструкции (Альфа-Био, Израиль) были установлены в лунки однокорневых зубов в 4 (13,8 %) случаях и у 25 (86,2 %) пациентов использованы при немедленной имплантации в лунку многокорневых зубов. Имплантацию верхней (n=9) и нижней (n=16) челюстей выполняли у пациентов с хорошо сохранившимися стенками, межальвеолярными перегородками лунки зуба (не менее 3,0 мм) при I-II фенотипе архитектоники костной ткани альвеолярного отростка.

Двухэтапные цилиндрические имплантаты использованы в лечении 16 (35,6%) больных с дефектами зуба (зубов) жевательной группы верхней челюсти (n=7) и нижней челюсти (n=9). В зависимости от толщины стенок (не менее 2,5 мм) для имплантации избирали медиальную или латеральную лунки, а после удаления моляра имплантаты устанавливали в обе лунки. После операции имплантации в костную рану укладывали остеокондуктивный биологически резорбируемый бета-трикальций фосфат «Easy-graft» (DC Dental, Швейцария) для уменьшения атрофии альвеолярного отростка, костную рану укрывали рассасывающейся биомембраной «Пародонкол» (Полистом, Россия) и ушивали слизисто-надкостничный лоскут.

Пациенты основной группы в возрасте 18-41 лет в связи с косметическим дефектами после удаления зубов фронтальных сегментов верхней челюсти (n=3) и нижней челюсти (n=2) настаивали на немедленном протезировании. У двух пациентов с единичными дефектами резцового сегмента верхнего зубного ряда и у одного нижнего зубного ряда временные коронки были изготовлены из соответствующих коронок гарнитура и припасованы на абатменты цилиндрических имплантатов сразу после операции имплантации. В двух случаях временные протезы были изготовлены из термопластмассы **Bre.dentan** (Bredent®, Германия) перед операцией по диагностической модели. После завершения имплантации протезы припасованы на абатменты двух цилиндрических конструкций установленных в лунки нижних резцов и в одном случае на абатмент пластинчатого имплантата установленного в лунку 2.2 зуба. Пациентов предупреждали о необходимости исключения из рациона твердой пищи для снижения функциональной нагрузки на временные протезы.

Временные протезы, установленные в день операции у 5 пациентов основной группы, через 3 недели (на момент снятия оттиска и определения степени стабильности имплантата) удаляли, затем припасовывали вновь, а через 7-10 дней устанавливали металлокерамические коронки (рис. 1).

При контрольном осмотре через 5 дней после операции у 21 больных основной группы отек слизистой в области вмешательства отсутствовал, имплантаты устойчивы во всех направлениях, болезненности при



Рис. 1. Этапы выполнения немедленной имплантации у пациента Т, 21 год: а — после удаления 2.1 зуба. Имплантат имеет наклон шейки 7°. б — положение головки имплантата соответствует зубной дуге; в, г — фото рентгенограммы и результат протезирования металлокерамической коронкой через 2 недели после операции.

нагрузке на имплантат не было. На контрольной визиограмме внутрикостные части имплантатов погружены за пределы кортикальной пластинки гребня альвеолярного отростка не менее 1-1,5 мм, структура окружающей кости не изменена. Имелись реальные условия для выполнения протезирования. В 12 случаях протезирование металло-керамическими протезами с опорой на дентальные конструкции завершено через 7-10 дней после операции немедленной имплантации. У 4 больных после немедленной имплантации в лунку удаленного жевательного зуба верхней челюсти (вторые премоляры, первые моляры) протезирование было выполнено через 2 недели после операции, в протез включали соседний с дефектом зуб.

У 22 больных с отсутствием 2-3 зубов после операции имплантации протезы с опорой на цилиндрические конструкции (n=20) и пластинчатый имплантат (n=2) были установлены через 4 недели. В 19 случаях в опору протеза помимо цилиндрических имплантатов (n=12) или пластинчатых (n=7), установленных для замещения отсутствующих 2-3 зубов, включали соседний с дефектом зуб (зубы).

Временные протезы из термопластмассы были установлены через 4 недели после операции имплантации у 31 пациента с множественными дефектами зубного ряда. У 8 больных с практически полным отсутствием зубов (оставшиеся 3-4 зубов опоры протеза не включались) в качестве опоры протеза задействованы цилиндрические имплантаты. У 23 пациентов в опору протеза были включены соседние с дефектом зубы цилиндрические (n=5) и пластинчатые (n=18). Реконструкция зубного ряда завершена через 1,5-2 месяца у 13 больных и в 18 случаях через 2-2,5 месяца.

У 16 пациентов контрольной группы протезирование с опорой на двухэтапные винтовые имплантаты (n=7), имплантаты и зубы (n=9) выполнено через 7 месяцев на верхней челюсти и у 10 больных с дефектами нижнего зубного ряда через 4 месяца после имплантации.

Лишь у одного больного после установки одноэтапного имплантата в лунку второго резца верхней челюсти выполнено протезирование коронкой из гарнитура. У трех пациентов с единичными включенными дефектами протезирование металлокерамической коронкой с опорой на одноэтапный имплантат завершено через 10-12 дней после операции (рис. 2). В 25 случаях реконструкция зубного ряда была завершена через 3-4 недели после операции. Протезы с опорой на одноэтапные винтовые имплантаты установлены у 10 больных и в 15

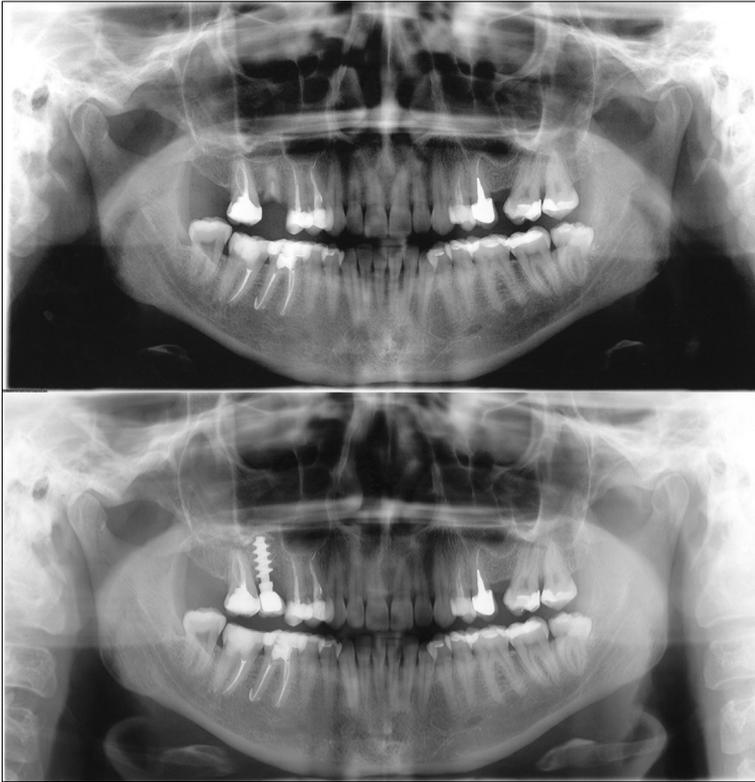


Рис. 2. Ортопантограмма пациентки Г., 48 лет. Отсутствует 5 зубов: 1.6, 1.5, 3.6, 3.5, 3.4. а — до лечения; б — через 5 месяцев после имплантации. Для установки в лунку удаленных зубов использованы двухэтапные винтовые дентальные конструкции. В лунку удаленного зуба установлено 2 имплантата.

случаях в протез включали соседние с дефектом зубы.

В течение 12 месяцев после протезирования каждые 3 месяца проводили контрольный осмотр пациентов с целью контроля качества гигиенического ухода за протезами, функциональной состоятельностью протезно-имплантатной системы.

Оценку ближайших и отдаленных результатов протезирования выполняли в соответствии с рекомендациями М.Ф. Букаева [1]. Достоверность полученных результатов в сравниваемых группах определяли с применением критерия  $\chi^2$  и теста Ильяка ( $p=0,005$ ).

### Результаты и обсуждение

В основной группе через 12 месяцев после протезирования (срок окончания гарантии протеза в соответствии с договором оказания услуг) 91 (97,8%) пациентов жалоб не предъявляли, пережевывание пищи (функциональная жевательная проба по С.Е. Гельману) не нарушено. В одном случае (протез из термопластмассы с опорой на пластинчатый имплантат и зубы, установленный через 4 недели после операции) выявлены суперконтакты на щечных бугорках протеза верхней челюсти. Потребовалась шлифовка с изменениями угла наклона и снижением высоты бугорка (результат протезирования удовлетворительный). У одного пациента, в связи с перимплантитом, имплантат был удален через 2 месяца после раннего протезирования (10 дней с момента операции) металло-керамической коронки с опорой на цилиндрическую конструкцию, установленную в лунку второго премоляра верхней челюсти (табл. 1).

В контрольной группе у 2 (12,5%) из 16 больных через 8 месяцев после протезирования с опорой на двухэтапные винтовые имплантаты наблюдалась атрофия слизистой и резорбция кости с оголением тела имплантата (результат лечения неудовлетворительный). У одного пациента через 11 месяцев произошло развинчивание винтов, фиксирующих абатменты, из-за первоначально недостаточной фиксации головки. В 13 (81,3%) случаях

результаты протезирования оценены как хорошие.

После одноэтапной имплантации у 29 пациентов результаты протезирования в 26 (89,7%) случаях признаны хорошими. В связи с атрофией мягких тканей в области металло-керамической коронки фронтального зуба и нарушением её контакта со слизистой 2 (6,9%) пациента предъявляли жалобы на низкую эстетику протеза. У одного больного через 9 месяцев после протезирования появилась подвижность протезно-имплантационной системы в результате резорбции кости в области имплантата.

Эффективность протезирования после немедленной имплантации у пациентов основной и контрольной групп достаточно высокая. Однако ближайшие результаты немедленной имплантации с применением двухэтапных конструкций менее предсказуемы. В связи с развитием переимплантита у 2 (12,5%) больных конструкции были удалены. Применение одноэтапных конструкций для немедленной имплантации существенно сокращает сроки лечения. Перимплантиты выявлены у 3 (10,3%) из 29 пациентов контрольной группы, а в основной группе лишь у 1 (1,1%) из 93 больного. При сравнительном анализе результатов лечения в контрольной и основной группах разница достоверна ( $\chi^2=5,048$ ,  $p=0,025$ ).

В сроки 2-5 лет осмотрены 28 (62,2%) пациентов контрольной группы и 48 (51,6%) основной группы явившихся по приглашению. В течении 3-5 лет после протезирования у осмотренных пациентов результаты протезирования оставались стабильными: в контрольной группе по данным комплексной оценки состояния протезно-имплантационной системы в 92,9 % случаев признано хорошим. В основной группе хорошие результаты протезирования сохранялись у 95,7 % пациентов ( $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,978$ , разница не значима).

Из 10 больных после двухэтапной имплантации у одного пациента (3 года после протезирования) выявлено развинчивание фиксирующего абатмент винта, явления компенсированного перимплантита. Со слов пациента подвижность протеза наблюдалась в течении двух месяцев. Несостоятельный протез удален, проведена санация карманов, противовоспалительное лечение. Явления перимплантита были купированы, подвижность имплантата отсутствовала и пациенту было выполнено повторное протезирование с включением в опору протеза имплантата и соседнего зуба. В 9 (90,0%) случаях протезно-имплантационная система была стабильной.

Эффективность одноэтапной имплантации в контрольной группе была выше. Из 18 осмотренных больных 17 (94,5%) пациентов жалоб не предъявляли и лишь в одном случае выявлен скол керамики на коронке протеза (имплантат установлен в лунку резца).

У 46 (95,7%) пациентов основной группы результаты протезирования признаны хорошими. У 2 (4,2%) больных с хроническим генерализованным пародонтитом через 3 и 5 лет после протезирования были удалены зубы, включенные в протез и выполнена немедленная имплантация. На момент осмотра протезно-имплантационная система стабильна, функция жевания не нарушена.

В основной группе по комплексной оценке в 95,7% случаев признаны хорошими, в контрольной группе у 92,9% больных ( $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,978$ , разница не значима).

Таким образом, при немедленной имплантации наиболее эффективны одноэтапные дентальные конструкции. Применение самофиксирующихся одноэтапных конструкций с эффектом памяти для имплантации в лунку удаленного зуба сокращает сроки лечения па-

циентов с частичной потерей зубов от 1 до 4 недель. У пациентов с единичным дефектом фронтального сегмента зубного ряда немедленное протезирование монокоронкой может выполняться в день операции. Использование имплантатов с эффектом памяти фор-

мы адаптированных для немедленной имплантации в лунки фронтальных и жевательных зубов повышает надежность протезно-имплантационной системы и позволяет в 95,7% случаях получить хорошие отдаленные результаты протезирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Букаев М.Ф. Показатель функционирования мостовидного протеза. Оценка результатов протезирования мостовидными протезами // Новое в стоматологии. — 2006 г. — № 3. — С. 42.
2. Волостнов Л.Г., Коняхин А.Ф., Макарьевский И.Г. Разработка и экспериментальное изучение внутрикостных имплантатов с памятью формы для верхней и нижней челюсти // Клиническая имплантология и стоматология. — 2003. — № 1-2. — С. 20-25.
3. Кулаков А.А. Особенности проведения непосредственной имплантации с применением имплантатов различных конструкций // Новое в стоматологии — 2002 — № 5. — С.85-87.
4. Макарьевский И.Г. Внутрикостные имплантаты с памятью формы в лечении частичной адентии верхней челюсти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 18 с.
5. Макарьевский И.Г. Теоретические и практические аспекты применения одноэтапной схемы имплантации конструкций с термомеханической памятью для замещения дефектов зубного ряда верхней челюсти // Новое в стоматологии. — 2005. — №2. — С. 60-63.
6. Мейснер Л. Л., Лотков А. И., Раздорский В. В., Котенко М. В., Никонова И. В., Макарьевский И. Г. Дентальный внутрикостный имплантат и материал с эффектом памяти формы для его изготовления // Патент России № 2397732. 2010. Оpubл. Бюл. №24.
7. Параскевич В.Л. Немедленная имплантация в лунки удаленных зубов (обобщение 10-летнего клинического опыта 2325 операций). // Стоматологический журнал. — 2006. — № 2. — С. 108-119.
8. Патарая Г. Концепция одноэтапной имплантации с немедленной функциональной нагрузкой // Dental Market-2008. — №1. — С. 57.
9. Рабухина Н.А. Динамическое рентгенографическое наблюдение за процессами костеобразования при непосредственной установке имплантата в лунку удаленного зуба (рентгеноэкспериментальное исследование) // Стоматология. — 2007. — №2. — С. 35-38.
10. Робустова Т.Г., Ушаков А.И., Федоров И.В. Немедленная имплантация при удалении зубов // Клиническая стоматология. — 2001. — № 1. — С. 42-47.
11. Суков О.Н. Конструирование протезно-имплантатной жевательной системы // новое в стоматологии. — 1998. — № 3. — С. 29-34.
12. Glauser R., Hildebrand. Достоинства и недостатки метода немедленной имплантации // Новое в стоматологии. — 2008. — №3. — С. 96-101
13. Weiss Ch.M., Weiss A. Principles and practice of Implant Dentistry — St. Louis: Mosby, 2001. — 447 p.

**Информация об авторах:** 654034, Кемеровская область, г.Новокузнецк, ул. Шестакова, 14, тел./факс: (3843) 37-73-84, e-mail: imtamed@mail.ru  
Котенко Мария Викторовна — соискатель.

© КОНЬКОВА-РЕЙДМАН А.Б., ЗЛОБИН В.И. — 2011  
УДК: 616.831-002-022:578.833.26]-084(470)

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ЮЖНОМ УРАЛЕ

Алёна Борисовна Конькова-Рейдман<sup>1</sup>, Владимир Игоревич Злобин<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Челябинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Н.И. Долгушин, кафедра инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.И. Ратникова;  
<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра микробиологии, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Злобин)

**Резюме.** На основании анализа клинических форм заболевших клещевым энцефалитом (КЭ) в течение 11 лет выявлено утяжеление клинического течения КЭ, рост очаговых форм. Среди клинических форм КЭ в Южно-Уральском регионе с 1998 по 2003 г. доминировали лихорадочная и менингеальная формы, составляющие 49,6% и 33,7% соответственно. К ним тесно примыкали очаговая, диффузная менингоэнцефалитическая и полиоэнцефаломиелитическая формы, составляющие в сумме 6,6%. Начиная с 2004 года, отмечено увеличение доли менингеальной формы до 49%, менингоэнцефалитической с 1,1 до 25,8% в 2008 году и менингоэнцефалополиомиелитической формы с 9 до 13%. Также увеличилось количество двухволновых форм с 8% в 2002 году до 23% в 2005-2006 гг. У 8,4% больных, перенесших очаговые формы, развилось хроническое течение КЭ. Показатели летальности по Челябинской области в 2005-2010 г. составляли от 2,5% до 1,0%.

**Ключевые слова:** Клещевой энцефалит, клиника, эпидемиология, патоморфоз

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC AL CHARACTERISTICS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN THE SOUTHERN URALS

V.I. Zlobin<sup>1</sup>, A.B. Konjkova- Reidman<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Chelyabinsk State Medical Academy)

**Summary.** On the base of the analysis of clinical forms of TBE during 11 years there have been revealed the severity of clinical course of TBE, an increase in focal forms. Among the clinical forms of TBE in the South Ural region from 1998 to 2003 febrile and meningeal forms prevailed, that amounted to 49.6% and 33.7% respectively. The focal, diffuse meningoencephalitic and poliomyelencephalitic forms, amounting to 6.6%, closely joined to them. Beginning with 2004, it was noted an increase in the share of the meningeal form up to 49%, meningoencephalitic one — from 11% to 25.8% in 2008 and meningoencephalitic form increased since 9% to 13%. The number of two-wave forms increased from 8% in 2002 to 23% in 2005-2006. In 8.4% of patients, who had focal forms, chronic TBE developed. The lethality rates in the Chelyabinsk region in 2005-2010 years amounted to from 2.5% to 1.02%.

**Key words:** Tick-borne encephalitis, clinical epidemiology, pathomorphosis.

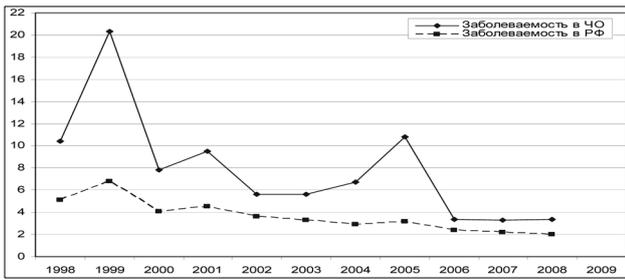


Рис. 1. Динамика заболеваемости КЭ в Российской Федерации и Челябинской области (показатель на 100 тыс. нас.)

Клещевой энцефалит (КЭ) встречается на обширной территории евроазиатского материка. По данным литературы, в настоящее время наблюдается абсолютное доминирование сибирского генотипа на Урале, территории Западной и Восточной Сибири и в Центральном регионе России [1, 4, 5, 7]. На современном этапе ряд исследователей отмечает явление патоморфоза КЭ [3, 6, 7, 9]. Так, в Приморском крае отмечается увеличение удельного веса лихорадочных и менингеальных форм за счет очаговых и некоторое снижение летальности (в пределах 7,0-27,6%). Подобные изменения описываются в Иркутской области — возрастание доли лихорадочных форм до 56,9% и менингеальных до 35,1% за счет снижения доли очаговых (8,9%). Стало более частым двухволновое течение (16,7%) [2]. Близки данные по Красноярскому краю, Новосибирской, Томской областям [9, 10]. Л.И. Волкова, О.П. Ковтун [3], сравнивая клиническое течение КЭ в Свердловской области в 1940-1960-е гг. и в 1995-2010 гг., выявили существенное утяжеление клиники заболевания среди больных очаговыми формами, доля которых среди всех клинических форм также невелика. Это выразилось в росте тяжелых центральных гемипарезов у больных энцефалитическими и многоуровневыми формами, увеличении сочетанных поражений шейного и поясничного утолщений (с 3,2% до 48,1%) при полиомиелитической форме; росте числа больных с синдромом «свислой» головы с 7,6 до 62,9%, а также с бульбарным синдромом и поражением глазодвигательных нервов, вестибулярных ядер. В связи с этим представляет интерес клинико-эпидемиологическая характеристика КЭ на Южном Урале.

### Материалы и методы

Для анализа эпидемиологической ситуации по КЭ в Челябинской области использованы методы описательной и аналитической эпидемиологии [11]. Изучали уровни, возрастную и профессиональную структуру, территориальную приуроченность, сезонность, обособленность заражения лиц заболевших КЭ. В ходе работы по определению антигена ВКЭ исследованы 10411 экземпляров клещей. Для обнаружения вируса КЭ в клещах применяли комплекс методов. ИФА клещевых суспензий выполняли с применением тест-систем «ВектоВКЭ-антиген-стрип» и «ВекторВКЭ-антиген» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, серия № D1154). Результаты ИФА учитывали на спектрофотометре ELx800 (БИО-ТЕК Instruments, USA) при длине волны 450 нм. Детекцию РНК вируса КЭ в клещах осуществляли с помощью коммерческой ПЦР-тест-системы «ВектоВКЭ-РНК-ампли-100» согласно инструкции производителя («Вектор-Бест», Новосибирская область).

С 2002 по 2008 г. под нашим наблюдением находились 170 больных с менингеальными и очаговыми формами КЭ. Для обследования больных было использовано динамическое неврологическое наблюдение с момента поступления больного в стационар и до его выписки, которое включало изучение чувствительной и двигательной сфер, выявление менингеального симптомокомплекса (определение ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского). По показа-

ниям исследовали ликвор для выявления воспалительных изменений, обусловленных поражениями ЦНС. С целью этиологической верификации диагноза КЭ применяли дискриминаторные серологические тесты — ИФА с использованием коммерческих наборов тест-систем производства «Вектор-Бест» (пгт. Кольцово). Подтверждением клинического диагноза КЭ являлось обнаружение антител класса IgM.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами вариационной статистики в рамках программного обеспечения Statistica for Windows, версия 6,0. Для проверки «нулевой» гипотезы после проверки распределения на нормальность использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Различия в группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Заболеваемость КЭ за период с 1998 по 2010 г. отмечена на 35 административных территориях Челябинской области. Следует отметить расширение ареала КЭ, так в период с 1991 по 1998 г. данная группа природно-очаговых трансмиссивных инфекций регистрировалась только на 26 административных территориях области. Практически за все годы наблюдения уровень заболеваемости КЭ был в Челябинской области выше в 2-3 раза по сравнению с показателями РФ (рис.1). Показатели заболеваемости КЭ, превышающие среднегодовые за изучаемый период по РФ в 2-8 раз, регистрируются в основном в лесостепной и горно-лесной зоне Челябинской области, в районах, имеющих умеренный климат и лесной ландшафт, что согласуется с данными литературы о географическом распространении данных инфекций на других эндемичных территориях РФ [2, 3, 11, 18, 21, 29, 33]. На всех эндемичных по КЭ территориях прослеживается цикличность эпидемического процесса и тенденция к снижению заболеваемости КЭ после 1999 г. Таким образом, в настоящее время уровень заболеваемости находится в нижней фазе очередного естественного цикла ее изменения.

Эпизоотологический потенциал природных очагов, как качественный показатель, определяется не только численностью клещей, но и степенью их зараженности ВКЭ. Методом ИФА антиген ВКЭ у клещей обнаружен в среднем в  $10,5 \pm 1,2$  %. В отдельные годы данный показатель был более высоким, в частности, в 2003 г. составил 39,2 %. Следует отметить, что рост количества зараженных клещей происходит за счет особей, содержащих небольшие дозы вируса, что создает возможность периодической широкой диссеминации ВКЭ. Отражением степени потенциального риска заболевания являлось наличие у части населения эндемичных территорий специфических антител к возбудителям клещевых природноочаговых инфекций без клинических проявлений заболевания, а также количество переболевших с верифицированным диагнозом КЭ. Результаты обследования здоровых доноров крови в возрасте 25-40 лет, проживающих на эндемичных территориях не менее 10 лет, показали, что от 15,9% до 39,5% указанных лиц имели Ат к ВКЭ. Уровень иммунной прослойки у них был низким, как правило, не превышал  $15,7 \pm 5,1$  %. Вирусофорность у клещей *D. reticulatus* и *D. marginatus* составляет 0-0,9%.

Пригородные антропоургические очаги КЭ играют ведущую роль в эпидемиологии данной природноочаговой инфекции. Именно здесь в большинстве случаев происходит инфицирование населения. Антропоургическим очагам свойственны культурный ландшафт, высокая численность клещей. Среди социальных факторов, приведших к увеличению лоймопотенциала природных очагов, необходимо отметить значительное увеличение количества личного легкового автотранспорта и выездов горожан в леса на отдых, развитие садоводства и огородничества и т.д. В результате таких изменений возрос риск заражения населения

возбудителями трансмиссивных инфекций. Среди заболевших преобладали горожане: 78,5%. Соотношение заболевших женщин и мужчин составило 1:1,3. Среди больных преобладали лица старше 40 лет (средний возраст 43,1±1,3). За последние 10 лет среди больных КЭ в области 12,2% составили пенсионеры, 27,6% неработающие, 14,3% — рабочие промышленных предприятий, 20,4% — служащие. Случаи профессиональных заболеваний не превышают 2,1%. Дети болели КЭ реже взрослых (удельный вес 16,3%). Среди детей преобладали школьники до 14 лет — 7,1%. Сезонное распределение заболеваемости КЭ на большинстве территорий Челябинской области практически совпадало и соответствовало сезонным показателям активности клещей в природных очагах. Подавляющее большинство больных регистрировалось в течение 4 месяцев с мая по август с пиком заболеваемости в июне-июле (70%). Первые случаи обращения с укусом клеща регистрируются в конце марта, обращения граждан наблюдаются до конца октября.

С 2002 по 2008 гг. под нашим наблюдением находилось 170 больных с менингеальными и очаговыми формами КЭ. В целом диагноз КЭ был подтвержден серологически у 98,8% больных. Трехкратное обследование значительно повышало чувствительность диагностики, так как у больных, получавших серотерапию в первые 5-7 дней болезни, отмечается временное угнетение активности иммуногенеза. При этом у больных с тяжелыми менингеальными и очаговыми формами течение КЭ характеризовалось компенсаторным, более интенсивным синтезом иммуноглобулинов всех классов, а также дисиммуноглобулинемией, проявляющейся непропорционально интенсивным синтезом специфических Ig M-антител в острый период болезни. У 90% больных КЭ отмечалась активация синтеза Ig G, титр которых варьировал в диапазоне от 1/400 до 1/12600. Серонегативные результаты были получены у 4-х больных с эпидемиологически обоснованными и манифестными формами клещевого энцефалита. У 8 больных методом ИФА был обнаружен антиген ВКЭ в спинномозговой жидкости.

Продромальный период у 8,6% больных протекал со следующими симптомами: общее недомогание, повышенная утомляемость, преходящая головная боль, нарушение сна, снижение аппетита. В таблице 1 представлены основные клинические симптомы, наблюдаемые при менингеальных формах заболевания. Как следует из материалов таблицы, наиболее частыми у пациентов были лихорадка, общемозговая симптоматика, менингеальный синдром. Лихорадка регистрировалась в 100% наблюдений. Максимальная температура тела в среднем по группе составляла 39,2±0,2; длительность лихорадочного периода 7,3±0,44 дня при среднетяжелых формах КЭ, 10,4±1,22 при тяжелых формах. Двухволновое течение лихорадочной реакции имело место у 52 больных (30,5%). При двухволновом течении длительность лихорадочного периода составила 13,9±1,88 дня при среднетяжелом течении и 14,8 ±0,56 при тяжелом течении заболевания. Общемозговая симптоматика была представлена головной болью различной интенсивности в 100% наблюдений, тошнота и рвота несколько более часто встречались при тяжелом течении клещевого энцефалита. В изучаемой группе в 96,8% объективно определялся менингеальный симптомокомплекс. Резко выраженный менингеальный синдром наблюдался у 21,5% больных с тяжелым течением клещевого менингоэнцефалита и в 3,3% со среднетяжелым течением. У 14,7% больных с менингеальными формами клещевого энцефалита наблюдалась преходящая микроочаговая неврологическая симптоматика в виде непостоянных пирамидных знаков, анизорефлексии, легкой дискоординации движений.

При рутинном цитологическом исследовании спинномозговой жидкости установлен существенный подъем общего числа клеток в ликворе, особенно при тяжелых формах заболевания, при которых цитоз превышал в 5,1 раза уровень соответствующего показателя у

Таблица 1  
Удельный вес основных клинических симптомов при менингеальных формах КЭ, (%)

Клинический симптом	Среднетяжелое течение (n=67)		Тяжелое течение (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лихорадка 37-38°	26	38,8	12	24
39-40°	37	55,2	29	58
Выше 40°	6	8,9	8	16
Головная боль	67	100	50	100
Тошнота	56	83,5	43	86
Рвота	51	76,1	48	96
Ригидность мышц затылка	49	73,1	50	100
Симптом Кернига	55	82,1	45	90
Нистагм	1	1,5	4	8
Анизорефлексия	3	4,5	7	14
Симптомы орального автоматизма	1	1,5	3	6
Нарушение координационных проб	1	1	4	8

больных с менингеальными формами средней степени тяжести. Таким образом, уровень цитоза коррелировал со степенью тяжести заболевания и составил при среднетяжелом течении 64,6±10,3x10<sup>6</sup>/л, при тяжелом 362,1±36,7x10<sup>6</sup>/л. У всех наблюдаемых больных была положительная глобулиновая реакция Панди и наблюдалось некоторое повышение общего белка в спинномозговой жидкости (при среднетяжелых формах 621±25,4 мг/л, тяжелых — 754,3±19,3 мг/л). Электролиты и сахар ликвора были в пределах нормы, хотя отмечена тенденция к гипергликоземии.

Менингеальные симптомы сопутствовали и всем очаговым формам клещевого менингоэнцефалита. Среди очаговых форм наиболее часто встречались: менингоэнцефалитическая — у 20 (11,7%) больных, менингоэнцефалополиомиелитическая — у 15 (8,8%). Все очаговые формы клещевого энцефалита сопровождались выраженным полиморфизмом клинических проявлений со стороны центральной нервной системы. Семиотика клинических проявлений очаговых форм клещевого менингоэнцефалита определялась уровнем поражения ЦНС. Однако у подавляющего большинства больных наблюдались симптомы диффузного поражения центральной нервной системы, что согласуется с данными литературы [34, 65, 127, 194, 195]. Таким образом, течение и исходы КЭ, как и его неврологическая семиотика, характеризовались вариабельностью, что в значительной степени определялось путем распространения и персистенцией вируса КЭ в центральной нервной системе, а также резистентностью и реактивностью макроорганизма. Выявленные нейродинамические и ликворологические нарушения лежат в основе многих клинических синдромов острого периода заболевания и при своевременной и соответствующей терапевтической коррекции могут подвергаться обратному развитию, что подтвердилось в большинстве случаев при динамическом наблюдении за больными.

Авторы, описывающие клиническое течение КЭ в эндемичных регионах, отмечают различия в тяжести течения заболевания, соотношении клинических форм, летальности, формировании остаточных явлений. Нет достаточной ясности в причинах региональных различий тяжести течения заболевания в тех или иных участках нозоареала. Большинство исследователей связывает это явление с особенностями местных популяций вируса КЭ [4, 5, 8]. В Челябинской области на основании анализа клинических форм пациентов, заболевших в течение 10 лет, в отличие от других эндемичных территорий, следует отметить утяжеление клинического течения КЭ, рост менингеальных и очаговых форм. Среди клинических форм КЭ в Южно-Уральском природном очаге с

Таблица 2

Летальность от клещевого энцефалита в Челябинской области за 2005-2010 гг.

Годы	Всего случаев	Летальные Исходы	Летальность по ЧО, (%)	Летальность по Свердловской области, (%) [5]
2005	359	9	2,5	2,5
2006	126	3	2,3	1,8
2007	110	-	-	0,4
2008	111	2	1,8	1,3
2009	110	2	1,8	1,9
2010	98	1	1,02	-

1998 по 2003 гг. доминировали лихорадочная и менингеальная формы, составляющие 49,6% и 33,7% соответственно. К ним тесно примыкали очаговая, диффузная менингоэнцефалитическая и полиоэнцефаломиелитическая формы, составляющие в сумме 6,6%. Начиная с 2004 года, отмечено увеличение доли менингеальной формы до 44,9%, менингоэнцефалитической с 1,1% до 25,8% в 2008 году и менингоэнцефалополиомиелитической формы с 9 до 13%. Также увеличилось количество двухволновых форм с 8% в 2002 году до 23% в 2005-2006 гг. Показатели летальности по Челябинской области в 2005-2010 г. составляли от 2,5% до 1,02%. (табл.1). Снижение показателей летальности за период с 2005 по

2010 годы отмечается и в соседней Свердловской области. У 8,4% больных, перенесших очаговые формы, развилось хроническое течение КЭ. За период с 1998 по 2003 гг. хронизация была отмечена у 4% больных. У 20% наблюдался полный регресс симптоматики.

Как следует из материалов таблицы, несколько отличались показатели летальности по КЭ в г. Челябинске. Они составили: 5% в 2000 г.; 6,7% в 2001 г.; 1,9% в 2002 г.; 6,6% в 2006г; 3,2 % в 2008 г. В 1998, 1999, 2003-2005 г. летальных исходов не было.

Наибольшее число летальных исходов от КЭ за 10-летний период в г. Челябинске наблюдалось в 2001 году. Как следует из данных катанеза, у 4-х больных непосредственной причиной смерти являлась менингоэнцефалитическая форма КЭ с развитием ОНГМ. У одного больного причиной летального исхода являлась внутримозговая гематома, которая и обусловила развитие очаговой симптоматики, а клещевой энцефалит протекал в менингеальной форме. У 3-х больных наблюдалось злокачественное течение КЭ с летальными исходами на 3-5-й день болезни. У двух больных отмечено позднее поступление на 15-й день заболевания.

Таким образом, Челябинская область характеризуется своеобразием эпидемиологии клинических форм и явления патоморфоза клещевого энцефалита по сравнению с другими эндемичными регионами РФ, которое выражается утяжелением клинического течения КЭ, ростом менингеальных и очаговых форм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов С.И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2006. — №2. — С. 27-34.
2. Аитов К.А., Тарбеев А.К., Борисов В.А. и др. Современные аспекты клиники клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. — 2007. — №5. — С. 33-37.
3. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале // Вестник УГМА. — 2010. — №21. — С. 59-70.
4. Демина Т.А., Джиоев Ю.П., Верховина и др. Молекулярная эпидемиология вируса клещевого энцефалита: географическая вариабельность, определяемая методом молекулярной гибридизации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — №3. — С. 27-39.
5. Злобин В.И., Демина Т.В., Верховина М.М. и др. Антигенные и генетические типы вируса клещевого энцефалита // Вестн. УГМА. — 2010. — Вып.21. — С.85-90.
6. Захарычева Т.А., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В. Дальневосточный клещевой энцефалит: течение и исходы в современных условиях // Вестн. УГМА. — 2010. — Вып.21. — С.83-85.
7. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / Под ред. А.П. Иерусалимского. — Новосибирск: Новосиб. гос. мед. акад., 2001. — 360 с.
8. Погодина В.В. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы профилактики // Медицинская вирусология. — М., 2006. — Т.22. — С.110-115.
9. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Бурмистрова Т.Г. и др. Социальные аспекты заболеваемости клещевым энцефалитом в Новосибирской области // Вестн. УГМА. — 2010. — Вып.21. — С.203-204.
10. Ундицева И.Н., Полторацкая Т.Н. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Томской области // Вестн. УГМА. — 2010. — Вып.21. — С.207-208.
11. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии / Под ред. Б.Л. Черкасского. — М.: Медицина, 2001. — 560 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания,1, ИГМУ, кафедра микробиологии, e-mail: vizlobin@mail.ru

Злобин Владимир Игоревич — заведующий кафедрой, акад. РАМН, д.м.н., проф.  
Конькова-Райдман Алена Борисовна — ассистент, к.м.н.

© БУЛАНКИНА И.А. — 2011

### ИЗМЕНЕНИЯ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ СТРУКТУР КОЖИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ БЕЗ ПРИЗНАКОВ НЕКРОЗА (I, II СТЕПЕНИ)

Ирина Анатольевна Буланкина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. — к.м.н., доц. Т.И. Шалина)

**Резюме.** Динамика изменений морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом воспалении без признаков некроза имеет как общие закономерности, так и особенности развития, определяемые интенсивностью воздействия альтерирующего фактора. Изучение напряженно-деформированных состояний структур кожи посредством измерения внутрикожного давления позволяет не только проследить динамику воспалительного процесса, но и является интегративным показателем различной степени повреждения её структур.

**Ключевые слова:** термический ожог, морфология, биомеханика структур кожи.

**CHANGES IN TENSELY-DEFORMED STATES OF SKIN STRUCTURES  
IN THE THERMAL BURN WITHOUT ATTRIBUTES OF NECROSIS (I, II DEGREES)**

I.A. Bulankina  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The dynamics of changes in morphofunctional characteristics and biomechanical properties of skin structures in thermal inflammation without attributes of necrosis has both the general laws, and the features of development, defined by intensity of influence of altering factor. Studying the tensely-deformed states of skin structures by means of the measurement of intraskin pressure allows not only to trace the dynamics of inflammatory process, but also is an integrative parameter of various degree of damage of its structures.

**Key words:** thermal burn, morphology, biomechanics of skin structures.

Изучение ожогов имеет многовековую историю, однако материал, средства, тактика диагностики и лечения обожженных остается одной из важнейших проблем медицины современности. Актуальность проблемы определяется в первую очередь частотой получения их в быту и на производстве, в условиях катастроф военного и мирного времени, отсутствием современных методов экспресс-оценки характера и глубины структурных изменений органов, сложностью патогенеза заболевания и лечения пострадавших при ожоговой болезни, а главное — высоким уровнем их летальности и инвалидизации [3, 4, 5].

Однако дальнейшее развитие и совершенствование этого раздела медицинской науки невозможно без углубления ее теоретической базы, без внимательного изучения закономерностей морфофункциональных изменений [2, 6, 7] не только пострадавшего органа, но и всего организма в целом.

**Материалы и методы**

Работа выполнена на 81 белом крысе-самце массой 130-150 граммов. У животных моделировались очаги воспаления (1, 2 степени ожога) путем воздействия термического фактора: под эфирным наркозом на кожу спины наносили наконечником паяльника по 2 симметричных ожога с расстоянием 2 см друг от друга, время воздействия соответственно 0,5сек., 1сек. при t=250°C [8]. Девять интактных животных служили контролем. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации через 1 час, 1, 3, 7, 15 суток. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.

Исследование морфофункциональных свойств кожи осуществлялось комплексом методов, включавшим: гистологическое изучение (окраски: гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон и на коллаген по М.К. Васильцову [1]); морфометрию. У каждого экспериментального животного измерение внутрикожного давления (ВКД) осуществлялось как перед опытом, так и при выведении животных из эксперимента.

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием программного продукта Statistica

Характеристика показателей ВКД в очаге термического поражения в абсолютных значениях (мм водн. ст.)

Степень ожога	Контроль	Сроки							
		1 час	p	1 сутки	p	3 сутки	p	7 сутки	p
I степень (n=27)	34,11±0,2	46,7±1,4	**	38,3± 1,1	**	35,5 ±0,9	—		
II степень (n=45)	34,11±0,2	51±1,3	**	39 ± 1,1	**	36,8 ± 0,9	*	34,3 ± 0,7	—

— с контролем;  
— с предыдущим сроком \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01

6,0, которая включала: проверку вариационных рядов на нормальность, расчет средних показателей (арифметической средней, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего показателя). Сравнение средних значений двух нормальных выборок осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, экстенсивные показатели сравнивали по критерию хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке гипотез p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

При изучении очага термического ожога были выявлены четкие и последовательные изменения морфофункционального состояния структур кожи в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса. Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора.

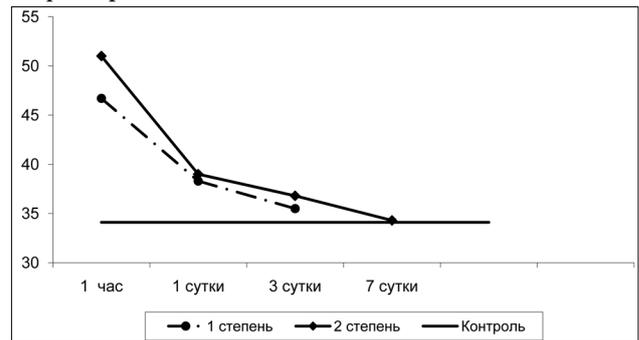


Рис. 1. Динамика изменений величин ВКД в очаге термического воспаления.

При морфологическом исследовании кожи при ожоге I-й степени в начале воспалительной реакции характерна гиперемия и отек, сопровождающиеся беспокойным состоянием животного, что свидетельствует о болевом шоке, завершающемся к концу 1-х суток. При макро- и микроскопическом изучении наблюдается разрушение ядер зернистого и шиповатого слоев кожи, полнокровие капилляров и единичные кровоизлияния в её сосочковом слое. Гиперемия и отек проходят через 2-3 дня, поверхностные слои эпидермиса слущиваются, полное заживление термической раны наступает к концу 1-й недели. Эти изменения структур влияют на величину ВКД (табл. 1, рис. 1) и к концу 1-го часа она повышается на 30-40% (46,7±1,4 мм водн. ст.), что значительно (p < 0,01) выше её значений в контроле (34,11±0,2 мм водн. ст.).

В дальнейшем, она снижается (p < 0,01; как по сравнению с предыдущим сроком, так и с контролем) и к концу 1-х суток составляет 38,3±1,1 мм водн. ст., а на 3-и сутки почти достигает контрольных цифр (35,5±0,9 мм водн. ст.), от которых уже значимо не отличается. От центра ожога по направлению к интактной коже величина ВКД незначительно уменьшалась. Кроме того, в этот срок на-

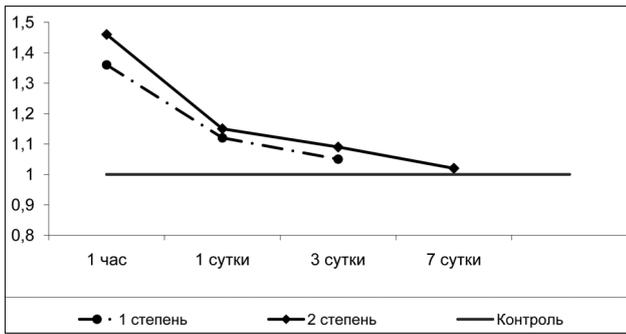


Рис. 2. Динамика изменений величин ВКД в очаге термического поражения.

блюдения (3-и сутки) выявлено некоторое увеличение значений показателя на границе ожоговой раны.

Характеристика величин ВКД в очаге термического поражения (в относительных величинах)

Степень ожога	Контроль	Сроки			
		1 час	1 сутки	3 сутки	7 сутки
I степень	1,0	1,3-1,4 (1,36) ***	1,1-1,15 (1,12) ***	1,0-1,1 (1,05) ***	—
II степень	1,0	1,4-1,5 (1,46) ***	1,1-1,2 (1,15) ***	1,06-1,12 (1,09) ***	1,0-1,1 (1,02) ***

Примечание: \*\*\* —  $p = 99,9\%$  (доверительный интервал).  $p < 0,001$

Морфологические изменения при ожоге II-й степени более интенсивны и характеризуются гиперемией, отёчностью кожи с отслоением эпидермиса и образованием пузырей, наполненных прозрачной жидкостью, которые уменьшаются к концу 1-х суток эксперимента. Отмечаются сильные боли в первые 2-3 дня, что прояв-

Значения коэффициента К для зон кожных покровов с различной степенью термического поражения (1 час)

Степень поражения	Доверительный интервал	Сред. ариф. и ошибка ( $M \pm m$ )	Показатель точности	Значимость различий
Контроль	0,9 — 1,1 хх	$1,0 \pm 0,05$	5%	-
I степень	1,3 — 1,4 хх	$1,36 \pm 0,018$	1,3%	Контроль — I степень 7,2 ( $p < 0,01$ )
II степень	1,4 — 1,5 хх	$1,46 \pm 0,029$	2%	Контроль — II степень 7,9 ( $p < 0,01$ ); I степень — II степень 3,03 ( $p < 0,05$ )

х- ( $p < 0,01$ ), хх — ( $p < 0,001$ )

ляется в выраженном беспокойстве животного. Кроме того, реакция кожных покровов на воздействие альтеррирующего фактора уже распространяется на сетчатый слой дермы. Гистологически выявляется слабо оксифильная жидкость между ростковым и вышележащими слоями кожи. Воспалительно-экссудативные явления уменьшаются через 3-4 дня, когда начинается эпителизация ожоговой поверхности. Полное заживление тер-

Значения коэффициента К для зон кожных покровов с различной степенью термического поражения (1 сут)

Степени поражения	Доверительный интервал	Средние арифм. и ошибка ( $M \pm m$ )	Показатель точности	Значимость различий
Контроль	0,9 — 1,1 хх	$1,0 \pm 0,05$	5%	-
I степень	1,1 — 1,15 ххх	$1,12 \pm 0,01$	0,8%	Контроль- I степень 2,35 ( $p < 0,05$ )
II степень	1,1 — 1,2 ххх	$1,15 \pm 0,013$	1,13%	Контроль- II степень 2,88 ( $p < 0,05$ ); I степень- II степень 1,5 ( $p > 0,05$ )

хх — ( $p < 0,01$ ), ххх — ( $p < 0,001$ )

мической раны наступает на 10-14-й день. Рубцов кожи эти ожоги не оставляют, но краснота и пигментация могут сохраняться в течение нескольких недель.

Таким образом, при ожогах I-й степени отмечаются менее выраженные морфологические изменения, чем при ожогах II-й степени и завершаются они к концу 1-й недели, а при ожогах II-й степени — к концу 2-й недели.

Изучение биомеханических свойств кожи при этой степени ожога выявило более значимое повышение величины ВКД к концу 1-го часа от начала термического поражения на 40-50% ( $51 \pm 1,3$  мм водн. ст.), что значительно ( $p < 0,01$ ) превышает значения этого показателя не только в контроле, но и при ожоге I-й степени. В последующем, на 1-е сутки она значимо снижается ( $p < 0,01$ ; как по сравнению с предыдущим сроком, так и с контролем) и достигает  $39 \pm 1,1$  мм водн. ст. К концу 3-х суток эксперимента снижение показателя продолжается до  $36,8 \pm 0,9$  мм водн. ст., но он уже незначительно

Таблица 2

отличается от значений показателя в предыдущем сроке и при ожоге I-й степени. К концу 7-х суток эксперимента величина ВКД ещё больше уменьшается, но значимо не отличается от значений в предыдущем сроке и составляет  $34,3 \pm 0,7$  мм водн. ст., практически соответствуя контрольным цифрам.

Поскольку, исходные значения величин ВКД в контроле были достаточно вариабельны,

то для более полноценного изучения закономерностей морфофункциональных изменений структуры кожи и её биомеханических свойств в процессе заживления ожоговой раны и для повышения степени достоверности полученных результатов было решено использовать относительные величины его параметров (табл. 2, рис.

Таблица 3

2). Они позволяют не только нивелировать влияние на оценку развития ожогового процесса индивидуальных особенностей строения и функции кожи, но и дать более объективную его характеристику.

С этой целью использовали коэффициент «С», который вычислялся по формуле:  $C = \text{ВКД в очаге ожога} / \text{ВКД в интактной коже}$ . Исследование динамики изменений коэффициента «С» при развитии ожогового процесса различной интенсивности не только подтвердило наличие закономерностей морфофункциональных перестроек кожи при термической травме, но и позволило получить более точные и достоверные результаты при их изучении и оценке.

Так, на начало (табл. 3, 4, 5) развития термической травмы (30 мин — 1 час) при ожоге I-й степени коэффициент составлял  $1,36 \pm 0,018$  ( $p < 0,001$ ), что значимо ( $p < 0,01$ ) выше значений в контроле. При ожоге II-й степени —  $1,46 \pm 0,029$  ( $p < 0,001$ ) значения коэффициента были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше как контрольных величин, так и при ожоге ( $p < 0,05$ ) I-й степени.

Через 1 час в центре ожогов I-й и II-й степеней величина ВКД повышалась соответственно на 36% и 46%. К концу 1-х суток эксперимента при сравнении ожогов I-й и II-й степени выявляются значимые ( $p < 0,05$ ) различия как при сравнении абсолютных значений, так и относительных величин (I-я степень — 1,12; II-я степень — 1,15, при  $p < 0,001$ ).

Таблица 4

Нормализация этого показателя и макроструктуры кожи при I-й степени ожога

Значения коэффициента К и морфологических характеристик для зон кожных покровов с различной степенью термического поражения (конец 3-х и 7-х суток)

Степени поражения	Доверительный интервал	Критерий Стьюдента по ВКД	Сроки	Морфологическая характеристика
Контроль	0,9 — 1,1 xx	-	-	Норма
I степень	1,0 — 1,1 xxx	Контроль- I степ. 1,5 (p > 0,05)	3 сутки	Норма
II степень	1,0 — 1,1 xxx	Контроль- II степ. 0,5 (p > 0,05)	7 сутки	Норма

xx — (p<0,01), xxx — (p<0,001).

происходила к концу 3-х суток (1,05), а при II-й степени отмечалась уже к концу 7-х суток эксперимента (1,02), когда они практически не отличаются (p > 0,05) от значений в контроле.

Таким образом, как при использовании абсолютных, так и относительных показателей выяснено, что характеристика напряженно-деформированных состояний

Таблица 5

структур кожи и возвращение их к контрольным цифрам при ожоге без признаков некроза (I-я, II-я степени) характеризуются: 1) увеличение показателей ВКД находится в прямо пропорциональной зависимости от силы воздействия альтерирующего фактора. Так, при ожоге I-й степени на начало развития воспалительного процесса он увеличивается на 36%, а при ожоге II-й степени — на 46% и они значимо отличаются от значений в контроле; 2) сроки заживления ожоговой раны находятся в обратной пропорциональной зависимости от силы воздействия альтерирующего фактора. При ожоге I-й степени восстановление результатов происходит к концу 3-х суток и их отличия от контрольных цифр не значимы. При ожоге II-й степени нормализация значений происходит к концу 7-х суток; 3) по показателям ВКД можно прогнозировать соотношение и характерные изменения структур кожи при этих различных степенях термического поражения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буланкина И.А. Разработка принципов оптимизации наложения швов на основе выяснения закономерностей морфофункциональных изменений структур кожи при воспалении различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 20 с.
2. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы областной научно-практической конференции стоматологов. — Иркутск, 1971. — С. 69-70.
3. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-репаративных процессов при экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 37 с.
4. Корваял Х.Ф., Паркс Д.Х. Ожоги у детей. — Пер. с англ. — М.: Медицина, 1990. — 512 с.
5. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. — М.: Медицина, 1982, 336 с.
6. Лебединский В.Ю. Напряженно — деформированные состояния структур органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 42 с.
7. Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. — Иркутск: Изд-во ИГМИ, 1987. — 150 с.
8. Сорокин А.А., Лебединский В.Ю. Тканевое давление в оценке воспалительной реакции кожи при термическом ожоге // Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации. — Иркутск, 1989. — Ч. 1. — С. 118-119.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3. ИГМУ, кафедра анатомии человека, тел. (3952) 24-33-61.  
Буланкина Ирина Анатольевна — доцент, к.м.н.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ТРИБУНСКИЙ С.И., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., КАРТАШЕВ В.Н., ЛЕЩЕНКО В.А. — 2011  
УДК 614.2(571.1/5)

## ДИНАМИКА ОБЩЕЙ И ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Сергей Иванович Трибунский, Владимир Борисович Колядо, Елена Владимировна Колядо,  
Валерий Николаевич Карташев, Владимир Алексеевич Лещенко  
(НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк,  
директор — д.м.н., проф. В.В. Захаренков, лаборатория проблем охраны здоровья сельского населения,  
зав. — д.м.н., проф. В.Б. Колядо)

**Резюме.** Цель исследования: оценить динамику и дать характеристику основным тенденциям общей и первичной заболеваемости населения Сибирского федерального округа (СФО). Изучена общая и первичная заболеваемость населения СФО во всех возрастных группах и по всем классам болезней за период с 2001 года по 2008 год. Вывод: за исследуемый период наблюдался рост общей и первичной заболеваемости населения СФО во всех возрастных группах и по большинству классов болезней.

**Ключевые слова:** общая и первичная заболеваемость, население СФО.

## THE DYNAMICS OF GENERAL AND PRIMARY MORBIDITY IN POPULATION OF THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

Tribunski S.I., Koliado V.B., Koliado E.V., Kartashev V.N. V.A. Leshtchenko  
(Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of the Siberian Branch of the  
Russian Academy of Medicine, Novokuznetsk)

**Summary.** The goal of research was to estimate the dynamics and to characterize the basic trends of general and primary morbidity of population of the Siberian Federal District (SFD). General and primary morbidity of population of the SFD has been explored in respect of all age groups and in respect of all disease classes within time period from 2001 to 2008. Conclusion: within exploration period general and primary morbidity increased in respect of all age groups and in respect of the most disease classes.

**Key words:** general and primary morbidity, population of the SFD.

Ведущим показателем здоровья населения является его заболеваемость. По отчётным данным общая заболеваемость населения (prevalence) в СФО занимает первое ранговое место среди федеральных округов и превышает среднероссийский показатель на 11,0%. Уровень общей заболеваемости всего населения в СФО по данным обращаемости населения в лечебно-профилактические учреждения, при среднегодовом темпе прироста 5,2%, увеличился с 1154,5‰ в 2001 году до 1643,3‰ в 2008 году (рис. 1).

Рост показателя общей заболеваемости наблюдается по всем классам болезней. Особенно высокие среднегодовые темпы прироста заболеваемости по XV классу «Беременность, роды и послеродовой период» — 24,0%, IX классу «Болезни системы кровообращения» — 6,6%, XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» — 4,7%. Снижение показателей заболеваемости произошло только по классу I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» с 66,6‰ в 2001 году до 58,0‰ в 2008 году, при среднегодовом темпе убыли 1,9%. Первое ранговое место по уровню заболеваемости занимают болезни органов дыхания — 348,5‰, вто-

рое — болезни системы кровообращения — 233,7‰ и третье — болезни костно-мышечной системы — 138‰, лидирующие позиции также занимают болезни органов пищеварения — 132,9‰ и болезни мочеполовой системы — 118,9‰.

Частота регистрации общей заболеваемости в субъектах СФО имеет значительные отклонения от среднеокружного уровня (1492,0‰). Выше уровень заболеваемости в Алтайском крае (2203,6‰, в 1,5 раза), в Омской области (1556,9‰), Республике Хакасия (1578,0‰). Ниже среднеокружного уровня общая заболеваемость в Республике Бурятия (1149,2‰), в Кемеровской области (1282,6‰), в Забайкальском крае (1248,7‰), в Республике Тыва (1145,9‰).

Показатель общей заболеваемости всего населения (1492,0‰), за период с 2001 года по 2008 год, в 1,9 раза превысил уровень показателя первичной заболеваемости (772,3‰).

Проведенный анализ показал, что в 2008 году зарегистрировано по обращаемости больных с диагнозом, установленным впервые в жизни (первичная заболеваемость — incidence) 799,6 на 1000 всего населения, 1700,6 на 1000 детей; 1144,2 на 1000 подростков и 602,5 на 1000 взрослого населения. За исследуемый период среднегодовой темп прироста показателя первичной заболеваемости составил 1,6%. Наибольшие темпы прироста первичной заболеваемости в СФО среди всего населения зарегистрированы по XV классу «Беременность, роды и послеродовой период» — 23,7% (женское население), IX классу «Болезни системы кровообращения» — 6,9%, XVII классу «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» — 5,3%.

По уровню показателя первичной заболеваемости среди всех возрастных категорий, лидирующее положение занимают болезни органов дыхания (БОД) — 281,7‰. На втором месте — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 97,3‰, что является высоким показателем, индикатором, отражающим уровень социальной на-

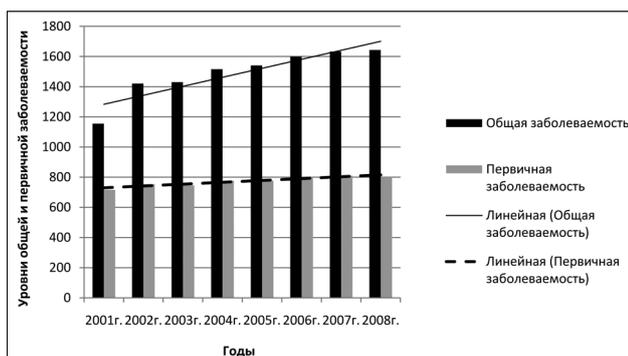


Рис. 1. Динамика общей и первичной заболеваемости населения СФО за период с 2001 года по 2008 год.

пряженности в обществе. К тому же, уровень этого показателя имеет тенденцию к росту — с  $90,4\%_{00}$  до  $98,6\%_{00}$  (среднегодовой темп прироста 1,2%) и превысил общероссийский показатель в 2008 году ( $91,7\%_{00}$ ) на 7,5%. (Республика Тыва — среднегодовой темп прироста общей заболеваемости — 5,68. На третье место вышли беременность, роды и послеродовой период —  $73,1\%_{00}$ . Последующие места занимают болезни мочеполовой системы —  $54,8\%_{00}$ ; болезни кожи, подкожной клетчатки —  $49,1\%_{00}$ ; болезни органов пищеварения —  $42,6\%_{00}$  и инфекционные болезни —  $42,1\%_{00}$ .

Наиболее высокий уровень первичной заболеваемости за 2000-2008 годы отмечается в Алтайском крае ( $990,9\%_{00}$ ), который выше среднего значения по СФО ( $772,3\%_{00}$ ) в 1,3 раза, в Республике Алтай ( $872,8\%_{00}$ ) и Омской области ( $824,6\%_{00}$ ). Минимальные уровни первичной заболеваемости в СФО зарегистрированы в Республиках Бурятия ( $594,0\%_{00}$ ) и Тыва ( $625,4\%_{00}$ ), Забайкальском крае ( $669,9\%_{00}$ ).

Тренд общей заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет имел негативную направленность с  $1702,9\%_{00}$  в 2001 году до  $2133,7\%_{00}$  в 2008 году, при среднегодовом темпе прироста показателя 3,3%. Уровень средней хронологической величины общей заболеваемости в субъектах СФО колеблется от  $1293,7\%_{00}$  в Республике Тыва до  $2341,2\%_{00}$  в Томской области.

Динамика первичной заболеваемости детей от 0 до 14 лет, за изучаемый период имела аналогичные тенденции, что и динамика общей заболеваемости. Уровень показателя первичной заболеваемости увеличился с  $1323,1\%_{00}$  в 2001 году до  $1700,6\%_{00}$  в 2008 году, при среднегодовом темпе прироста 3,7%. Рост первичной заболеваемости детей отмечался практически по всем классам болезней. Ранговая структура первичной заболеваемости детей отличается от таковой среди взрослых. Первое место занимают БОД —  $849,3\%_{00}$ , второе место в этой возрастной группе принадлежит инфекционным и паразитарным болезням с показателем заболеваемости —  $99,0\%_{00}$ . На третьем месте в структуре первичной заболеваемости детей регистрируются травмы, с частотой —  $91,6\%_{00}$ . Минимальные уровни показателя выявлены в Республике Тыва ( $996,6\%_{00}$ ), максимальные в Томской области ( $1869,6\%_{00}$ ), при средней хронологической величине показателя первичной заболеваемости детей в СФО —  $1542,7\%_{00}$ .

Общая заболеваемость среди подростков имела выраженную тенденцию к росту с  $1609,8\%_{00}$  в 2001 году до  $1872,2\%_{00}$  в 2008 году. Среднегодовой темп прироста составил 2,2%, причём рост распространённости отмечается по всем классам болезней. Особенно высокие среднегодовые темпы прироста установлены по XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» — 6,3%, IX классу «Болезни системы кровообращения» — 6,4%, II классу «Новообразования» — 6,2%, III классу «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» — 4,5%. После неизменно первого места в структуре общей заболеваемости, которое занимают болезни органов дыхания ( $539,8\%_{00}$ ), на второе место выходят болезни органов пищеварения ( $166,7\%_{00}$ ); третье место занимают болезни глаза и его придаточного аппарата ( $153,7\%_{00}$ ); четвёртое — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани ( $126,4\%_{00}$ ); пятое — травмы и отравления ( $122,5\%_{00}$ ). Уровень общей заболеваемости подростков в субъектах СФО колебался от  $988,0\%_{00}$  (Республика Тыва) до  $2317,4\%_{00}$  (Иркутская область) с различием в показателях в 2,1 раза. Высокая распространённость патологии отмечается в Алтайском крае ( $2154,1\%_{00}$ ), Омской ( $2085,5\%_{00}$ ) и Томской ( $1856,9\%_{00}$ ) областях. При этом в Республике Тыва ( $988,0\%_{00}$ ), Бурятия ( $1294,3\%_{00}$ ), Алтай ( $1505,5\%_{00}$ ), Новосибирской области ( $1601,2\%_{00}$ ), Забайкальском ( $1511,5\%_{00}$ ) и Красноярском краях ( $1492,7\%_{00}$ ), она ниже среднего по СФО ( $1758,9\%_{00}$ ). По уровню средней хронологической величины первичной заболеваемости подростков, как и у взрослых, пер-

вые два ранговых места занимают болезни органов дыхания ( $465,3\%_{00}$ ) и травмы ( $120,4\%_{00}$ ). Однако, находящиеся у взрослых на третьем месте болезни мочеполовой системы, в подростковом возрасте занимают пятое место. На третьем месте в данной возрастной категории находятся болезни кожи и подкожной клетчатки ( $72,7\%_{00}$ ). За 2001-2008 годы среднегодовой темп прироста первичной заболеваемости подростков болезнями системы кровообращения составил 7,7%, органов дыхания — 2,2%, болезнями кожи и подкожной клетчатки — 3%. Среднегодовое снижение уровня первичной заболеваемости имели болезни эндокринной системы (2,4%), психические расстройства (3,5%). Уровень первичной заболеваемости в субъектах СФО в целом отражает картину, характерную для распространённости патологии: низкие показатели зарегистрированы в Республике Тыва ( $580,2\%_{00}$ ), самые высокие — в Алтайском крае ( $1369,3\%_{00}$ ), Иркутской ( $1449,3\%_{00}$ ) и Омской ( $1222,8\%_{00}$ ) областях.

В период 2001-2008 годов общая заболеваемость взрослого населения возросла с  $987,4\%_{00}$  до  $1534,0\%_{00}$  (в 1,6 раза) при среднегодовом темпе прироста 6,5%. При этом зафиксирован среднегодовой темп прироста распространённости практически по всем классам болезней, причём он наиболее выражен по IV классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» — 7,0%, IX классу «Болезни системы кровообращения» — 6,6%, II классу «Новообразования» — 3,6%, XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» — 4,3%. Средняя хронологическая величина уровня общей заболеваемости взрослого населения колеблется от  $1062,9\%_{00}$  в Республике Бурятия до  $2240,8\%_{00}$  в Алтайском крае, с различием в показателях в 2,1 раза.

Заболеваемость взрослого населения в СФО характеризуется тем, что существенную значимость для распространённости патологии, в особенности склонной к хронизации, имеет численность населения пожилого возраста. При анализе данного показателя важно сопоставить его с удельным весом проживающих на территории лиц пожилого возраста, так как у них наиболее выражена частота хронических заболеваний. Например, в Алтайском крае, где самая значительная, среди других территорий СФО, доля лиц старше трудоспособного возраста (20,1%), — высокий уровень общей заболеваемости населения  $2240,8\%_{00}$ . Первичная заболеваемость по данным обращаемости взрослого населения СФО увеличилась с  $547,1\%_{00}$  в 2001 году до  $602,5\%_{00}$  в 2008 году, при среднегодовом темпе прироста 1,4%. Наиболее часто в СФО медицинскую помощь, связанную с первичными обращениями взрослого населения приходится оказывать при заболеваниях органов дыхания —  $137,4\%_{00}$ , среднегодовая убыль показателя заболеваемости при которых составила 0,7%; на втором ранговом месте по уровню показателя находятся травмы и отравления —  $94,0\%_{00}$ , при среднегодовом приросте показателя 1,1%; не третьем — болезни мочеполовой системы с уровнем заболеваемости  $55,1\%_{00}$ , но обращает на себя внимание особенно высокий среднегодовой прирост — 3,1%.

Высокие уровни и темпы прироста заболеваемости, безусловно, свидетельствуют о существенном неблагополучии в состоянии здоровья населения. Вместе с тем информация о заболеваемости характеризует, как состояние здоровья, так и, в определенной степени, доступность и качество медицинской помощи. Чем выше доступность медицинской помощи, квалификация медицинского персонала и уровень оснащения диагностическим оборудованием, тем большее число заболеваний диагностируется у пациентов, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения. Показатели заболеваемости служат одним из критериев оценки качества работы врачей, медицинских учреждений, системы здравоохранения в целом [2].

С целью выявления возможной взаимосвязи между общей (а) и первичной (б) заболеваемостью с уровнем госпитализированной заболеваемости (х), укомплек-

тованностью врачебных должностей физическими лицами (y), обеспеченностью населения амбулаторно-поликлиническими учреждениями (z) в СФО, проведен расчет коэффициентов корреляции Пирсона ( $r^p$ ), с оценкой их достоверности по Л.С. Каминскому [1], на основе статистических данных за период 2001-2008 годов. Анализ выявил наличие статистически достоверной сильной корреляционной связи ( $r^p_{ax}=0,847$ ,  $p<0,01$ ;  $r^p_{bx}=0,738$ ,  $p<0,01$ ), что подтверждает прямую зависимость госпитализированной заболеваемости с увеличением общей и первичной заболеваемости населения по обращаемости. Также выявлена прямая сильная и статистически значимая взаимосвязь показателей заболеваемости населения от укомплектованности врачебных должностей физическими лицами ( $r^p_{ay}=0,752$ ,  $p<0,01$ ;  $r^p_{by}=0,876$ ,  $p<0,01$ ). Проведенное исследование не подтвердило наличия корреляционной связи между динамикой общей и первичной заболеваемости и сложившейся обеспеченностью населения амбулаторно-поликлиническими учреждениями, так как статистически не подтверждается достоверность коэффициен-

тов корреляции ( $r^p_{az}=0,413$ ,  $p>0,05$ ;  $r^p_{bz}=0,213$ ,  $p>0,05$ ).

Таким образом, общая заболеваемость всего населения ежегодно увеличивалась преимущественно за счёт XV класса «Беременность, роды и послеродовой период», IX класса «Болезни системы кровообращения» и XIII класса «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». Ежегодный прирост первичной заболеваемости связан с болезнями XV класса «Беременность, роды и послеродовой период», IX класса «Болезни системы кровообращения» и XVII класса «Врождённые аномалии [пороки развития] деформации и хромосомные нарушения». Существенный вклад в совокупность общей и первичной заболеваемости во всех возрастных группах внесли болезни органов дыхания. Наиболее высокий уровень общей и первичной заболеваемости населения за 2000-2008 годы отмечается в Алтайском крае, Республике Алтай и Омской области. На этих территориях необходимо провести комплексные социально-гигиенические исследования по выявлению причин сложившейся неблагоприятной ситуации в заболеваемости населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каминский Л.С. Медицинская и демографическая статистика (избранные произведения). — М., 1974. — 121с.

2. Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. — М.: Медицина, 2003. — 512 с.

**Информация об авторах:** 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23, e-mail: tribunskiysi@mail.ru;

Трибунский Сергей Иванович — старший научный сотрудник, к.м.н., доцент,

Колядо Владимир Борисович — заведующий лабораторией, д.м.н., профессор;

Колядо Елена Владимировна — научный сотрудник, к.м.н., доцент;

Карташов Валерий Николаевич — научный сотрудник; Лещенко Владимир Алексеевич — научный сотрудник

© ЦЭНГЭЛМАА Б., ОРГИЛ Б., ЧИМЭДСҮРЭН О. — 2011  
УДК614.251.2

## К ВОПРОСУ УЛУЧШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА ОБСЛУЖИВАНИЯ СЕМЕЙНЫХ КЛИНИК

Б. Цэнгэлмаа<sup>1</sup>, Б. Оргил<sup>2</sup>, О. Чимэдсүрэн<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Семейная клиника «Гурванжаргалхайрхан», гл. врач — проф. Б.Цэнгэлмаа; <sup>2</sup>Частный Медицинский Институт «АЧ», ректор — д.м.н., проф. Н.Баасанжав; <sup>3</sup>Институт социальной медицины при Монгольском государственном медицинском университете, ректор — д.м.н., проф. Ц. Лхагвасүрэн)

**Резюме.** Данная статья содержит сведения об основных результатах, полученных в ходе проведения нашей научно-исследовательской работы в области изучения деятельности Семейных Клиник г.Улан-Батора за последние годы. Мы изучали о деятельности 77 семейных клиник из 8 районов г. Улан-Батора, анализировали основные показатели их работы и на основе полученных данных делали некоторые выводы. Установлено, что ежедневная работа ведется доступно для обслуживаемого контингента населения и более-менее качественно в большинство Семейных Клиник, которые были охвачены нашим исследованием. Среднее количество посещений одного пациента за год (4,0), процент бедных людей, которые получали первичную медико-социальную помощь в СК (66,3), удельный вес людей, которые охвачены профилактическим осмотром (53,7%) среди обслуживаемого контингента, также захват профилактических прививок (95,8%) свидетельствуют о выполнении требований стандартов и контрактных обязательств Семейных Клиник.

**Ключевые слова:** семейная клиника, семейно-медицинское обслуживание, первичная медико-социальная помощь.

## ON ISSUE HOW TO IMPROVE ACCESSIBILITY AND QUALITY OF FGP'S SERVICES

B. Tsengelma<sup>1</sup>, B. Orgil<sup>2</sup>, O. Chimedsuren<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>FGP «Tsengeljargal», <sup>2</sup>ACH Medical Institute, <sup>3</sup>School of Public Health, HSUM)

**Summary.** The purpose of this survey is working out the advice and suggestion for improving the accessibility and quality of FGPs service and evaluation of the services. A person who is registered to the FGP, her/his number of visit to FGPs doctor in average a year is 4.0; cases of vulnerable people taken the services from FGP — 66.3; percentage of recovering in the FGPs local area — 53.35%; and percentage of preventive examination — 53.69%; vaccination coverage — 95.81%. Its approval by the objectives was completely within demands of FGP's standard and agreement.

**Key words:** family group practice, family group practices service, primary care.

По литературным данным, в последнее время во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации успешно развивается семейная медицина как одна из новых отраслей современной медицинской науки, так и

одна из перспективных направлений в специализации медицинской помощи.

С 1992 г. Правительство Монголии стало постав- лять задачу о том, что оказывать первичную медико-

Таблица 1

Некоторые показатели для материнства и младенчества

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	S
1.	Число женщин 16-49-летнего возраста	77	273	4833	1927±121,96	1070,2
2.	Число детей 0-1-летнего возраста	77	12	314	110,43±6,80	59,65
3.	Рождаемость на 1000 населения	77	03	107	13,07±1,31	11,55
4.	Смертность детей 0-1-летнего возраста на 1000 население	77	0	12	2,10±0,40	3,48

социальную помощь (ПМСП) городскому населению через семейно-врачебное обслуживание и с 1994-1995 гг. начали создавать семейно-врачебные участки в г. Улан-Баторе и во всех аймачных центрах [1]. В 1999 г. начали организовать первые семейные клиники (СК) и до 2003 г. во всей стране были созданы 234 СК. В настоящее время работают всего 225 СК, из них 124 СК функционируют в г.Улан-Баторе [2].

Таким образом, в Монголии в виде СК организовали новые формы частной организации первичной медицинской помощи, которые начали обслуживать населения от имени государства на основе соответствующего договора, что в целом является важной реформой в секторе здравоохранения страны. В дальнейшем ставятся задачи для совершенствования процесса реформы в рамках правильной политики и для улучшения качества медицинской помощи, особенно на первичном уровне [3].

СК должна оказывать ПМСП к обслуживаемому контингенту населения и каждой семье в доступной форме и качественно. Одновременно СК должна координировать необходимую узкоспециализированную медицинскую помощь для каждого пациента в отдельности, и для обслуживаемого контингента в целом. Таким образом, СК является первичным звеном территориальной сети медицинской помощи и основная цель которой заключается в постоянном улучшении уровня состояния здоровья обслуживаемого контингента [4, 5].

Из полученных результатов, проведенного в 2002 г., исследования видно, что 79% охваченных, в данном исследовании, людей выбирают СК для получения первичной медицинской помощи и 67% из них были вполне удовлетворены к обслуживанию СК. Однако в последние годы наблюдаются такие негативные явления, как неполадки в финансировании СК, нехватки рабочих сил, недостатки помещений (конечно для некоторых СК) и т.д. что в конечном счете отрицательно влияют на качество медицинского обслуживания СК [6,7].

Поэтому, нам пришлось провести данное исследование для того, чтобы давать оценку изучая в данной ситуации состояние деятельности СК с разных сторон, в том числе частоту направлений больных к вышестоящей дистанции и выявлять главные проблемы СК на сегодняшний день и наконец определить подходящие пути, направленные на улучшение доступности и качества медицинской помощи на уровне СК.

### Материалы и методы

Нашим исследованием были охвачены 77 СК из 8 районов г.Улан-Батора. При выборке охваченного круга и числа изучаемых объектов для данного исследования, нами были применены общеизвестные статистические методы, в том числе метод случайной выборки.

Некоторые критерии для выборки: выбрано относительно равномерное число СК из каждого района (в среднем 7-10 СК); также учитывая локализацию СК, выбрали относительно

одинаковое число СК из домашних кварталов и периферии (в основном состоящей из юрт) города. При этом выбирая отдельные СК и делали детальную оценку в их деятельности. Также применяли количественные и качественные методы исследования и были проведены исследования при помощи вопросника и групповое собеседование, наблюдение и т.д.

При разработке полученных данных использовали общепринятые статистические аналитические методы и SPSS-17.0, Microsoft Excel компьютерную программу, так же математическо-геометрические методики. Также были применены вероятно-контрольный метод и критерии для разниц и т.д.

### Результаты и обсуждение

На ниже приведенной таблице показывали некоторые показатели, связанные с материнством и младенством на уровне изучаемых нами СК.

По нашим данным, среднее число посещений СК за год составляет в среднем 4,75 (от 1 до 12) на одного пациента. Случаи домашних вызовов за год составляет в среднем 3,44 (от 0 до 7) на одного пациента. Случаи госпитализации составляют в среднем было 172,26 (на 1000 населения). При изучении доступности обслуживаний СК видно что количество активных осмотров беременных женщин составляет в среднем 5,23 на одну беременную (от 2 до 9) и число посещений каждого ребенка за первый год в среднем составляет 86,42% (колеблется между 56-97%). Число посещений на дому каждого больного преклонного возраста за год составляет в среднем 22,5% и для тяжелого постельного больного — 21,4%. Число активного осмотра больных с хроническим заболеванием, которые находятся под диспансерным наблюдением, составляет в среднем 14,56% за год. Охват детей профилактической прививкой составляет в среднем 95,81% (колеблется между 53-100%). Все эти показатели были приложены в таблице 2.

При определении нами некоторых показателей, свидетельствующих о качестве медицинских обслуживаний на уровне СК видно что общая заболеваемость в среднем — 550,36 на 1000 населения, смертность — 16,12% (на 1000 населения), детская смертность — 2,10% (на 1000 живые рожденные), случаи острых инфекционных заболеваний — 15,61% (на 1000 населения).

Процент охвата населения профилактическим осмотром составляет в среднем 53,7 (колеблется между 25-

Таблица 2

Основные показатели здоровья населения, обслуживаемого семейными клиниками

№	Показатели	N	Min	Max	M±m	S
1.	Число активных осмотров и посещений беременных (на одну беременную женщину)	77	2	9	5,23±0,22	1,86
2.	Число активного посещения детей 0-1-летнего возраста (на одного ребенка)	77	56	97	86,42±1,06	9,26
3.	Посещение больных преклонного возраста (за год на одного больного)	77	6	214	22,45±3,64	31,97
4.	Посещение тяжелых постельных больных на дому (за год на одного больного)	77	2	81	21,36±2,33	20,46
5.	Активный осмотр диспансерных больных (за год на одного больного)	77	2	95	14,56±1,99	17,45
6.	Охват детей для профилактических прививок (%)	77	53	100	95,81±0,94	8,26
7.	Свежие случаи половых инфекций (гонорея, сифилис) (чел.)	77	2	26	8,61±0,68	6,00
8.	Свежие случаи туберкулеза (чел.)	77	1	53	16,47±1,26	11,06
9.	Число семей, которые были охвачены мероприятием семейного планирования (шт.)	77	10,00	1524,00	323,54±42,49	372,91

89%) и частота направлений больных к другим медицинским учреждениям составляет в среднем 27,74%. Процент охвата беременных женщин в течение первого 3 месяцев колеблется между 36-100% (83,64%) и контроль за рост детей 0-5 летнего возраста в среднем составляет 90% (колеблется между 60-100%). Средняя частота осложнений от лечебно-диагностических процедур составляет 1,1 (колеблется между 0-5).

Оказание медицинской помощи к бедным людям представляет большой интерес. Так, по нашим данным, посещение СК бедными людьми составляет в среднем 66,29% из каждого ста бедного человека (колеблется между 13-100). Число переведенных, в другую СК, людей за год составляет 9-376 (в среднем 71 человек из каждой СК) и число заново зарегистрированных людей в среднем составляет 76 для одной СК. Количество официальных жалоб со стороны пациентов составляет в среднем 53 (колеблется между 18-96) для одной СК.

Из полученных данных мы можем сделать вывод о том, что основные показатели деятельности Семейных

Клиник, которые были охвачены нашим исследованием, различаются между собой, зато они целиком находятся на средних уровнях столицы и республики.

Несмотря на проведение активных посещений детей 0-1 летнего возраста (86,8%), домашних посещений больных преклонного возраста (22,5%) и диспансерных наблюдений (14,6%) в соответствии стандарта, считаем необходимым в дальнейшем улучшить качество медицинской помощи и усовершенствовать её на уровне Семейных Клиник.

Такие конкретные показатели в деятельности Семейных Клиник, как среднее количество посещений одного пациента за год (4,0), процент бедных людей, которые получали первичную медико-социальную помощь в СК (66,3), удельный вес людей, которые охвачены профилактическим осмотром (53,7%) среди обслуживаемого контингента, также захват профилактических прививок (95,8%) свидетельствуют о выполнении требований стандартов и контрактных обязательств Семейных Клиник.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оргил Б., Ганхүү Ц., Цэнгэлмаа Б. И др. Краткий путь развития семейной медицины в Монголии (на монгольском языке). — Улан-Батор, 2009. — С. 30-35.
2. Ганхүү Ц., Ганцэцэг Д. Семейная Клиника — Удовлетворенность Пациентов — Наш Успех. — Улан-Батор, 2008.
3. Проблемы Семейной Медицины в Монголии: материалы научно-практической конференции посвященной к Второй национальной сессии Монгольских семейных врачей. — Улан-Батор, 2007.

4. Приказ Министра Здравоохранения Монголии (приказ № А-180) «О некоторых мероприятиях для перевода к семейно-медицинской практике». — Улан-Батор, 1993.
5. Постановление Правительства Монголии № 149 «О создании Семейно-врачебных обслуживаний». — Улан-Батор, 1999.
6. Оргил Б. Семейная Медицина. / Под ред. Н. Баасанжав. — Улан-Батор, 2007.
7. Некоторые вопросы в деле улучшения семейно-медицинской помощи. — Улан-Батор, 2004.

**Информация об авторах:** Монголия, 210523, Улаанбаатар, ул. Баянгол, Семейная клиника «Гурванжаргалхайрхан», e-mail: tsengee\_68@yahoo.com, Б. Цэнгэлмаа — гл.врач, профессор.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., БАЕВА Н.А., РАДНАЕВ Г.Г. — 2011  
УДК 616.33-002.44-07

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

*Лев Николаевич Геллер, Надежда Александровна Баева, Георгий Гырелович Раднаев*  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н. Л.Ю. Хамнуева)

**Резюме.** Ассортимент ингибиторов протонной помпы на территориальном фармацевтическом рынке составляет 18 торговых наименований, среди которых наиболее широко представлены средства на основе омепразола (66,7%). На основании фармакоэкономического метода «стоимость лечения болезни» (COI — cost of illness analysis) с учётом уровня дохода населения г. Иркутска (5500 руб., 8500 руб., свыше 10000 руб.) предложены 3 схемы рациональной фармакотерапии язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, включающие различные стоимости лечения: от 200 руб. до 4000 руб.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ингибиторы протонной помпы, фармакоэкономический анализ.

## STUDIES ON OPTIMIZATION OF DRUG THERAPY OF GASTRIC ULCER AND DUODENAL ULCER AT A REGIONAL LEVEL

*L.N. Geller, N.A. Baeva, G.G. Radnaev*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Range of proton pump inhibitors on the territorial pharmaceutical market makes up 18 brand names, among which the most widely available means on the basis of omeprazole (66,7%). On the basis of pharmacoeconomic method of «cost of treating diseases» (COI — cost of illness analysis) with the level of income in the city of Irkutsk (5500 rub., 8500 rub., over 10000 rub.) proposed 3 schemes of rational pharmacotherapy of peptic ulcer and duodenal ulcer (GU&DU), including various treatment cost: from 200 rub. to 4000 rubles.

**Key words:** gastric ulcer and duodenal ulcer, proton pump inhibitors, pharmacoeconomic analysis.

Данные международной научной литературы свидетельствуют, что язвенная болезнь желудка и язвенная

болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБЖиДПК) является одним из наиболее часто встречающихся заболева-

Таблица 1

Общая характеристика больных ЯБЖиДПК, чел. (%)

Возраст Пол	От 18 до 30	От 31 до 50	Свыше 51
Мужчины	86 (69,9%)	64 (60,4%)	45 (63,4%)
Женщины	37 (30,1%)	42 (39,6%)	26 (36,6%)
Всего	123 (41%)	106 (35,3%)	71 (23,7%)

ний внутренних органов (6-10% взрослого населения). В настоящее время в развитых странах отмечается некоторое снижение заболеваемости и уменьшение частоты тяжелых осложнений. В значительной мере это обусловлено улучшением диагностики, выявлением новых важнейших фактов этиопатогенеза и радикальным повышением эффективности консервативного лечения. Тем не менее, заболеваемость язвенной болезнью остается высокой. Ежегодно под диспансерным наблюдением находится более 1 млн. больных язвенной болезнью, каждый второй лечится стационарно, свыше трети пользуются листом временной нетрудоспособности повторно.

На диагностику, лечение и реабилитацию больных язвенной болезнью (ЯБ) ежегодно уходит значительная часть бюджета здравоохранения города, региона и в целом страны, что представляет одну из наиболее важных для общества медикосоциальных и экономических проблем. Например, в США только на вновь выявленные случаи ЯБ тратится до 5,65 млрд. долларов в год. В Великобритании затраты на лечение достигают 1/3 всех расходов Национальной службы здравоохранения на желудочно-кишечные заболевания.

Значительны затраты на фармакотерапию данной патологии наблюдаются и в нашей стране. Так, общие экономические потери от ЯБЖиДПК в Санкт-Петербурге, составляют почти 176,6-247,2 млн. руб. в год (3% от всего бюджета здравоохранения города) [1].

Поэтому целью нашего исследования явилось создание оптимального ассортимента портфеля лекарственных средств (ЛС), используемых при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, с учетом доступности для людей с разным уровнем дохода.

## Материалы и методы

На первом этапе исследования нами был произведен анализ существующей тактики фармакотерапии ЯБЖиДПК. Для решения поставленной задачи нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов гастроэнтерологического отделения Иркутской областной клинической больницы с 2007 по 2009 гг. В ходе исследования было обработано 300 историй болезни пациентов с диагнозом — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (первоначально выявленная и как сопутствующее заболевание).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Иркутской областной клинической больницы, соблюдены все требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и российского законодательства в области охраны персональных данных.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение ценовой доступности ЛС для комбинированной терапии ЯБЖиДПК. Для этого были проведены расчеты средней стоимости ЛС.

## Результаты и обсуждение

Большинство стран мира, а также и Россия, независимо от политического и экономического путей развития, стоят перед необходимостью постоянного увеличения социальных расходов, в том числе и на здравоохранение. Обеспечение качественного медицинского обслуживания населения, внедрение новых, высокоэффективных ЛС и высоких медицинских технологий требуют дополнительных ассигнований. Однако увеличение затрат может оказаться абсолютно неэффективным без четкой схемы оптимизации и распределения, основанной на результатах доказательной медицины экономической целесообразности медицинских вмешательств.

Учитывая уровень доходов населения России, зачастую фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе лечения больных ЯБЖиДПК. Стоимость лечения будет зависеть не только от цен выбираемого класса ЛС, но и от выбираемого производителя. Это особенно важно в отечественном здравоохранении, так как сложная экономическая ситуация в России обуславливает необходимость рационального расходования ресурсов еще в большей степени, чем в других странах [2].

Номенклатура ингибиторов протонной помпы (ИПП) предназначенных для терапии ЯБЖиДПК, представленная на фармацевтическом рынке Иркутской области насчитывает 18 наименований, среди которых 4 наименования (22%) приходится на препараты отечественного производства, 14 наименований (78%) составляют импортные ИПП.

В зависимости от действующего вещества на рынке широко представлены ИПП из группы Омепразола — 12 (66,7 %). Из группы Лансопрозола — 4 препарата (22,2 %), из группы эзомепразола и рабепразола по одному наименованию (5,5%). ИПП не представлены на региональном фармацевтическом рынке препаратами из группы пантопрозола.

В качестве метода получения информации о потребителях ИПП нами был выбран опрос [3]. Было прове-

Таблица 2

Схемы рациональной фармакотерапии ЯБЖиДПК

№ схемы	ЛС из группы антисекреторных (цена на курс лечения)	ЛС из группы пенициллинов (цена на курс лечения)	ЛС из группы макролидов (цена на курс лечения)	Другие ЛС (цена на курс лечения)	Общая стоимость лечения (курс 14 дней)
1	Омепразол 20 мг 2 р/д (29=40)	Амоксициллин 1000мг 2 р/д (209=)	Клабакс 500 мг 2 р/д (473=50)		711=90
2	Омес 20 мг 2 р/д (184=)		Клабакс 500 мг 2 р/д (473=50)	Метронидазол 500 мг 2 р/д (29=60)	687=10
3	Париет 20 мг 2 р/д (2461=48)	Амоксициллин 1000 мг 2 р/д (422=45)	Клацид 500 мг 2 р/д (1597=60)		4481=53
4	Нексиум 20 мг 2 р/д (1631=)	Амоксициллин 1000 мг 2 р/д (422=45)	Клабакс 500 мг 2 р/д (473=50)		2526=95
5	Фамотидин 20 мг 2 р/д (34=)	Амоксициллин 1000 мг 2 р/д (422=45)	Клабакс 500 мг 2 р/д (473=50)		929=90
6	Ультоп 20 мг 2 р/д (229=20)	Амоксициллин 1000 мг 2 р/д (422=45)	Фромилид 250 мг 2 р/д (638=20)		1352=85
7	Омес 20 мг 2 р/д (184=)	Флемоксин Солютаб 500 мг 2 р/д (185=90)	Клабакс 500мг 2 р/д (185=90)		843=40
8	Омепразол 20 мг 2 р/д (29=40)			Тетрациклин 500 мг 4 р/д (81=90), Метронидазол 500 мг 3 р/д (22=30), Вентер 500 мг 2 р/д (48=80)	182=40

дено анкетирование среди фармацевтических работников и посетителей аптек города Иркутска и Иркутской области. Всего было опрошено 122 респондента (из них 52 человека — фармацевтические работники, 70 человек — посетители).

По результатам обработки данных анкет было установлено, что среди противоязвенных препаратов чаще приобретается Омез — 70% (Ультоп — 10%, омепразол — 20%), Амоксициллин — 68% (Флемоксин Соллютаб — 30%, другие ЛС из группы пенициллинов — 2%), Кларитромицин — 10%, Де-нол — 14%, Вентер — 10%, Фамотидин — 56% (Ранитидин — 44%). Из фирм-производителей на первом месте стоят зарубежные (80%), в частности KRKA (70%).

Также был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проходивших лечение на базе Иркутской государственной областной клинической больницы с 2007 по 2009 гг. В ходе исследования было обработано 300 историй болезни пациентов, пролеченных в гастроэнтерологическом отделении с диагнозом — ЯБЖиДПК (первоначально выявленная и как сопутствующее заболевание).

Среди больных встречаются как женщины, так и мужчины. По возрастному сегменту они были разделены на следующие группы: от 15 до 30 лет, от 31 до 50 лет, старше 51 года. Данные представлены в сводной таблице (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что большинство больных ЯБЖиДПК — мужчины (65%) в возрасте от 18 до 30 лет (44%).

Особо следует отметить, что *Helicobacter pylori*, как основной фактор вызывающий ЯБЖиДПК, был выявлен в 65% случаев (195 человек).

Проведённое фармакоэкономическое исследование включает программу лечения ЛС, определение его стоимости и анализ результатов. Таким образом, была рассчитана стоимость лечения ЛС из группы ИПП при продолжительности терапии 14 дней. Для этого нами использован фармакоэкономический метод «стоимость лечения болезни». В результате было установлено, что стоимость курса лечения Ультопом (производитель KRKA, Словения, по 20 мг №28) составила 292,04 руб.

Так, например, стоимость капсул Нексиума 20 мг №14 (производитель Astrezeneca АВ, Швеция) рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{Ср. стоимость} = \frac{C_1 + C_2 + C_3}{3}$$

где,  $C_1, C_2, C_3$  — стоимость ЛС в разных аптеках.

$$\text{Ср. стоимость} = \frac{810,60 + 821,30 + 814,60}{3} = 815,50 \text{ руб.}$$

Расчет стоимости одной таблетки проводился исходя из количества таблеток в упаковке следующим образом:

$$C_{\text{табл}} = \frac{C_{\text{упак}}}{\text{кол-во табл}}$$

где,  $C_{\text{табл}}$  — стоимость одной таблетки, в руб.

$C_{\text{упак}}$  — стоимость одной упаковки, в руб.

кол-во табл. — количество таблеток в упаковке, шт.

Так, для Нексиума стоимость одной капсулы составила:

$$C_{\text{капс}} = \frac{815,5}{14} = 58,25$$

В заключении по результатам исследования была составлена сравнительная таблица цен на ИПП.

В соответствии с принципами доказательной медицины, предусматривающими недопустимость осложнений состояния больных и достижение необходимого терапевтического результата, современная фармакотерапия предусматривают использование только высокоэффективных ЛС.

Изучение медицинской документации и стандартов лечения, использование принципов доказательной медицины с участием экспертов (кафедра эндокринологии и клинической фармакологии), позволили научно обосновать и разработать схемы рациональной фармакотерапии ЯБЖиДПК для населения Иркутской области (табл. 2).

Таким образом, использование принципов доказательной медицины, анализ регионального фармацевтического рынка, позиционирование на нем ИПП, результаты экспертной оценки рациональной фармакотерапии позволили нам разработать оптимальный портфель ЛС для лечения больных данной патологии с учётом их уровня дохода.

Для пациентов с минимальным уровнем дохода (до 5500 руб.), рекомендуемый ассортиментный портфель включает: Омепразол 0,02 №10 (31=70 руб.), Амосин 0,5 № 10 («Синтез АКО» 53=63 руб.), Метронидазол 0,25 №20 («Фармстандарт-Лексредства» 10=60 руб.). В этом случае стоимость курса лечения (14 дней) составила 261,30 руб.

Для пациентов с уровнем дохода до 8500 руб. портфель включает: Ультоп 0,02 №14 (184=20 руб.), Флемоксин Соллютаб 1,0 №20 («Астеллас Фарма Юроп Б.В.», 350=50 руб.), Клабакс 0,5 №10 («Ранбакс Лабораториз Лимитед», 338=20 руб.). Общая стоимость лечения составляет 1087,30 руб.

Для пациентов с уровнем дохода свыше 10000 руб. аналогичный портфель включает: Париет 0,02 №14 (1230=80 руб.), Амоксилав 1,0 №14 («Лек д.д.», 422=50 руб.), Кладиц 0,5 №14 («Эбботт Лэбораториз Лтд», 892=02 руб.). Общая стоимость лечения достигает 3776,10 руб.

Из результатов проведённого исследования видно, что терапия ЯБЖиДПК доступна для всех слоев населения Иркутской области независимо от их уровня дохода. Особо следует отметить, что при приобретении относительно недорогих ЛС у больного появляется возможность дополнительно приобрести и своевременно начать приём гастроцитопротекторов (Де-нол, Вентер и др.). Данное обстоятельство, несомненно, благоприятно скажется на результатах фармакотерапии больных ЯБЖиДПК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология: национально руководство. / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.  
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Гусейнзаде М.Г. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Экспериментальная

и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — №4.  
3. Дрёмова Н.Б., Соломка С.В., Дзоба В.Ф., Афанасьева Т.Г. Маркетинговые исследования потребителей медицинских и фармацевтических товаров и услуг: Метод. пособие. — Курск: КГМУ, 2001. — 94с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bnadya@rambler.ru

Геллер Лев Николаевич — заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор,

Баева Надежда Александровна — интерн,

Раднаев Георгий Гырылович — доцент, к.м.н.

# ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КАЗАКОВА Т.В., ФЕФЕЛОВА Ю.А., ЕРМОШКИНА А.Ю., КОЛОСКОВА Т.П. — 2011  
УДК 572.5/1.7:616-055.2:371.71

## ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЖЕНЩИН 16-20 ЛЕТ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЯХ ГОРОДА КРАСНОЯРСКА

Татьяна Вячеславовна Казакова<sup>1</sup>, Юлия Анатольевна Фефелова<sup>1</sup>,  
Анна Юрьевна Ермошкина<sup>2</sup>, Татьяна Петровна Колоскова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра анатомии человека, зав. д.м.н., проф. В.Г. Николаев;  
<sup>2</sup>Учреждение РАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, зав. — д.м.н., проф. А.А. Савченко;  
<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.** В статье рассмотрены результаты антропометрических исследований 680 женщин в возрасте 16-20 лет г. Красноярск за период 1990-2008 гг. Установлено статистически значимое увеличение женщин с низкими показателями индекса массы тела и дефицитом массы тела. Выявленные изменения массы тела женщин, обследованных в 2008 г. обусловлены преимущественно снижением жирового компонента тела.

**Ключевые слова:** антропометрия, компонентный состав, девушки

## PHYSICAL DEVELOPMENT OF THE WOMEN AGED 16-20 YEARS, TRAINING AT KRASNOYARSK HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS

V. Kazakova<sup>1</sup>, Yu.A. Fefelova<sup>1</sup>, A. Yu. Ermoshkina<sup>2</sup>, T.P. Koloskova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;  
<sup>2</sup>Scientific-Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS; <sup>3</sup>Siberian State Technological University)

**Summary.** In the paper there have been analyzed the results of anthropometric measurement of 16-20 aged 680 women of Krasnoyarsk during 1990-2008 years. It has been established statistically authentic increase in women with low parameters of body mass index and underweight. The changes in body weight of women, surveyed in 2008, were conditioned mainly by decrease of the fatty component of body.

**Key words:** component composition, body mass index, girls.

Работы большинства биологов, антропологов, анатомов убедительно свидетельствуют о наличии микроэволюционных процессов, отражающихся в изменениях антропометрических характеристик [3, 4, 6, 8, 10, 11]. Начиная с 1992 г. в нашей стране произошли значительные социальные преобразования, которые сопровождались изменениями образа жизни, психологического статуса, характера питания и т.д., что, несомненно, могло отразиться на особенностях формирования антропометрических характеристик различных групп населения.

**Цель** настоящей работы заключается в установлении изменчивости антропометрических характеристик женщин юношеского возраста за период с 1990 по 2008 гг.

### Материалы и методы

Обследованы 680 практически здоровых женщин (16-20 лет) — студенток высших учебных заведений г. Красноярск. 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 [2]. Антропометрическое обследование включало измерение 29 параметров и оценку компонентного состава сомы по формулам J. Mateika [7]. Производился расчет индекса Кетле-2 или индекса массы тела (ИМТ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1991) значения указанного индекса менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> рассматривались как дефицит массы тела, 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> — как наличие избыточной массы, значения ИМТ свыше 30,0 кг/м<sup>2</sup> позволяют говорить об ожирении [5].

Для оценки полового диморфизма использовался индекс Таннера или индекс полового диморфизма

(ИПД), определяемый по формуле:  $ИПД = 3 \times \langle 2 \rangle - \langle 3 \rangle$ , где «2» — акромиальный диаметр (ширина плеч), «3» — гребневый диаметр. По величине ИПД диагностировали гинекоморфию (ИПД < 731), мезоморфию (821 ≥ ИПД ≥ 731) и андроморфию (ИПД > 821). Для женщин инверсией полового диморфизма считается андроморфия, легким вариантом дисплазии считается половой мезоморфизм.

Для изучения динамики антропометрических параметров были использованы данные антропометрических исследований, проведенных сотрудниками кафедры анатомии человека Красноярской государственной медицинской академии в 1990-1992 гг. [10].

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в эксперименте.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0 for Windows» и программы «Soma». Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью критерия Т-Стьюдента в случае нормального распределения и Манна-Уитни в

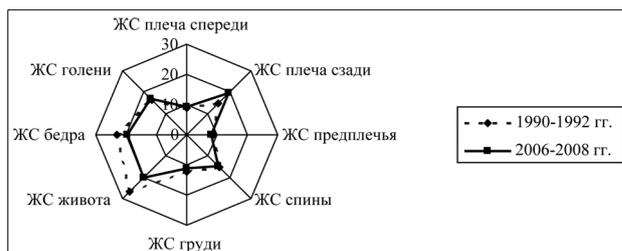


Рис. 1. Распределение подкожно-жирового слоя в различных областях тела у женщин 1990-1992 гг. и 2006-2008 гг.

случаях распределения, отличных от нормального. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

За рассматриваемый отрезок времени 1990 — 2008 гг. более выраженные изменения зафиксированы для массы тела (снижение от  $61,37 \pm 0,46$  кг до  $57,48 \pm 0,38$  кг,  $p < 0,001$ ), при этом рост изменился менее значительно ( $165,19 \pm 0,25$  см и  $164,09 \pm 0,30$  см) (табл. 1).

Сравнительный анализ антропометрических параметров позволил установить изменение в топографии подкожно-жирового слоя (рис. 1). Отмечено уменьшение толщины жировых складок (ЖС) в области груди, живота, бедра, то есть снижение жировотложения по женскому типу и усиление тункофугальности в топографии жировотложения.

Подавляющее большинство обхватных параметров, отражающих развитие мышечного компонента тела, характеризовалось достоверным снижением. Выявлено уменьшение передне-заднего и увеличение поперечного диаметра грудной клетки, увеличение диаметра плеч и дистальных диаметров верхних и нижних конечностей (табл. 1).

В some женщин 2006-2008 гг. зарегистрировано снижение общего количества жира, абсолютного и относительного количества мышечной ткани по сравнению с женщинами, обследованными в 1990-1992 гг. (табл. 2). Также отмечается увеличение дистальных диаметров конечностей, что ведет к увеличению абсолютных и относительных показателей костной ткани.

У женщин, обследованных в 2006-2008 гг. выявлено снижение индекса массы тела (1990-1992 гг. —  $22,69 \pm 0,13$  кг/м<sup>2</sup>, 2006-2008 гг. —  $21,04 \pm 0,12$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). За исследуемый период произошло перераспределение женщин по ИМТ: доля женщин с дефицитом массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>) увеличилась на 14,2%, а частота встречаемости женщин с нормальной массой тела (ИМТ 18,5-25,0 кг/м<sup>2</sup>) уменьшилась на 6,8%. Количество женщин с избыточной массой тела снизилось в два раза (табл. 3).

Таблица 1  
Антропометрические показатели женщин 1990-1992 гг. (1)  
и 2006-2008 гг. (2)

Параметры	1 (n=450) О.А. Ходкевич (1996)	2 (n=578)	Значимость различий
Длина тела, см	164,0 (159,5; 168,5)	165,5 (161,5; 169,5)	$p_{1-2} < 0,01$
Масса тела, кг	60,45 (54,2; 67,5)	56,0 (51,1; 61,9)	$p_{1-2} < 0,001$
Жировые складки, мм:			
плеча спереди	8,0 (6,0; 10,4)	8,7 (5,8; 12,0)	нет
плеча сзади	14,0 (11,0; 18,0)	19,3 (15,8; 23,2)	$p_{1-2} < 0,001$
предплечья	8,1 (6,0; 10,0)	7,4 (5,2; 10,0)	$p_{1-2} < 0,05$
спины	14,0 (11,0; 18,0)	13,7 (10,4; 17,2)	нет
груды	11,9 (9,0; 15,0)	10,05 (7,2; 15,0)	$p_{1-2} < 0,01$
живота	25,6 (20,0; 32,2)	19,2 (14,8; 24,9)	$p_{1-2} < 0,001$
бедра	22,1 (18,0; 28,0)	19,1 (13,8; 24,0)	$p_{1-2} < 0,001$
голены	15,3 (12,0; 20,0)	16,8 (12,3; 20,6)	нет
Обхваты, см:			
плеча	27,0 (25,5; 29,0)	26,4 (24,5; 28,4)	$p_{1-2} < 0,01$
предплечья	24,0 (23,0; 25,0)	22,9 (21,8; 24,0)	$p_{1-2} < 0,001$
запястья	15,5 (15,0; 16,5)	15,1 (14,5; 15,8)	$p_{1-2} < 0,001$
бедра	57,0 (53,5; 60,5)	54,5 (51,0; 58,0)	$p_{1-2} < 0,001$
голены	36,0 (34,0; 38,0)	34,7 (33,0; 36,5)	$p_{1-2} < 0,001$
над лодыжками	22,0 (21,0; 23,0)	21,7 (20,8; 22,9)	$p_{1-2} < 0,05$
груды	83,5 (79,5; 87,5)	83,7 (80,9; 87,5)	$p_{1-2} < 0,01$
ягодиц	97,0 (93,0; 10,2)	92,3 (89,0; 97,0)	$p_{1-2} < 0,001$
Диаметры, см			
плеч	34,3 (31,8; 35,9)	34,0 (32,4; 35,4)	$p_{1-2} < 0,05$
таза	27,0 (26,0; 28,0)	27,0 (25,8; 28,0)	нет
поперечный груди	24,3 (23,2; 25,5)	24,6 (23,5; 25,5)	$p_{1-2} < 0,05$
передне-задний груди	17,2 (16,0; 18,2)	17,0 (16,0; 18,0)	$p_{1-2} < 0,01$
дистальный плеча	6,0 (5,7; 6,3)	6,1 (5,9; 6,4)	$p_{1-2} < 0,001$
дистальный предплечья	4,8 (4,6; 5,0)	4,9 (4,7; 5,1)	$p_{1-2} < 0,01$
дистальный бедра	9,0 (8,5; 9,4)	9,1 (8,7; 9,5)	$p_{1-2} < 0,001$
дистальный голени	6,2 (5,9; 6,5)	6,4 (6,1; 6,6)	$p_{1-2} < 0,01$

Примечание: представлены медианы (Me) с указанием межквартильного размаха — 25-й ( $C_{25}$ ) и 75-й ( $C_{75}$ ) процентиля.

Таблица 2

Компонентный состав тела женщин  
1990-1992 гг. (1) и 2006 — 2008 гг. (2) в кг и % массы тела

Компоненты	1 (n=450)* О.А. Ходкевич (1996)	2 (n=578)	Значимость различий
Жировой, кг %	16,5 (13,4; 20,1)	15,3 (11,9; 19,3)	$p_{1-2} < 0,01$
	27,2 (23,1; 31,4)	27,1 (22,3; 31,8)	нет
Мышечный, кг %	26,8 (24,1; 29,6)	24,7 (22,4; 27,7)	$p_{1-2} < 0,001$
	44,6 (41,2; 47,4)	44,2 (41,3; 46,6)	$p_{1-2} < 0,05$
Костный, кг %	8,3 (7,5; 9,1)	8,7 (8,0; 9,4)	$p_{1-2} < 0,001$
	13,8 (12,6; 14,9)	15,4 (14,3; 16,5)	$p_{1-2} < 0,001$

Примечание: \* — здесь и далее для сравнения использованы данные О.А. Ходкевич (1996).

Известно, что у женщин начало полового созревания и способность сохранять репродуктивную функцию во многом определяются объемом жира в организме [1]. Согласно гипотезе R. Frisch [12], жировая ткань является детерминирующим фактором полового созревания и женской фертильности.

Снижение массы тела и в частности жирового компонента сомы могут являться факторами, способствующими задержке полового развития и нарушению репродуктивной функции, так как время наступления

menarche в значительной мере связано с достижением определенной величины массы тела, что достигается увеличением жировой ткани у девушек в пубертатный период. За последнее десятилетие XX века отмечается увеличение среднего возраста menarche и снижение доли девочек с относительно ранними сроками menarche [11]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими о снижении массы тела и жирового компонента сомы у женщин в 2006-2008 гг. по сравнению с 1990-1992 гг.

Соотношение женщин по индексу полового диморфизма, обследованных в 2006-2008 гг. и группе сравне-

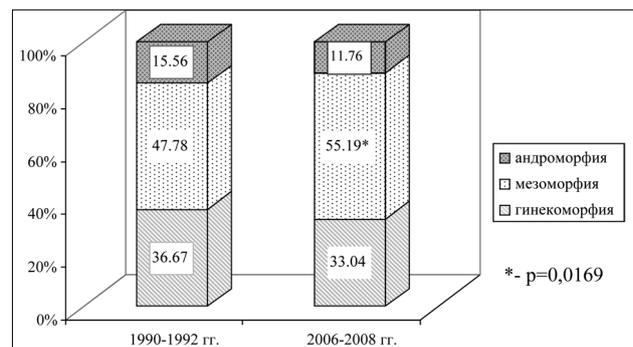


Рис. 2. Распределение женщин по индексу полового диморфизма, %

Распределение значений ИМТ женщин  
1990-1992 гг. (1) и 2006-2008 гг. (2)

ИМТ	1 (n=450)		2 (n=578)	
	n	%	n	%
Дефицит массы	25	5,6±1,1	114	19,7±1,7 p <sub>1-2</sub> =0,0000
Нормальные варианты	346	76,9±1,9	405	70,1±1,9 p <sub>1-2</sub> =0,0145
Избыточная масса тела	73	16,2±1,7	51	8,8±1,2 p <sub>1-2</sub> =0,0001
Ожирение	6	1,3±0,5	8	1,4±0,5

Примечание: p — значимость различий показателей соответствующих граф.

ния (рис. 2) выявило увеличение мезоморфии (p=0,0169) и отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости андроморфии и гинекоморфии в динамике. Причем гинекоморфия как норма полового диморфизма встречается лишь у третьей части обследованных женщин как в 1990-1992 гг., так и в 2006-2008 гг.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о продолжении микроэволюционных процессов, проявляющихся в изменении физического статуса. Особенно важными нам представляются изменения, связанные с уменьшением жирового компонента тела, снижением доли женщин с нормальными показателями ИМТ и значительным увеличением доли женщин с низкими показателями ИМТ, дефицитом массы тела, поскольку известно, что содержание жировой ткани имеет большое значение для становления репродуктивной функции женщин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани // Успехи физиол. наук. — 2002. — № 2. — С. 3-16.
2. Бунак В.В. Антропометрия. — М.: Учпедгиз, 1941. — 367 с.
3. Година Е.З. Новое о старом: Проблема акселерации соматического развития в XXI веке // Актуальные проблемы спортивной морфологии и интегративной антропологии: матер. 2-й междунар. науч. конф. — М., 2006. — С. 18-21.
4. Медведева Н.Н. Закономерности изменчивости физического статуса и посткраниального скелета населения города Красноярска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Красноярск, 2004. — 31 с.
5. Меморандум совещания, созванного ЮСАИД, ВОЗ, ПАОЗ и организацией по оказанию помощи матери («Mother Care»). Применение антропометрии у женщин для прогнозирования исходов беременности // Бюл. ВОЗ. — 1991. — № 5. — С. 11-21.
6. Негашева М.А., Михайленко В.П., Корнилова В.М. Разработка нормативов физического развития юношей и девушек 17-18 лет // Педиатрия. — 2007. — № 1. — С. 68-73.
7. 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.
8. Николаев В.Г. Изменчивость морфофункционального статуса человека в отечественной биомедицинской антропологии (сообщение 3) // Сиб. мед. обозрение. — 2009. — № 1. — С. 60-64.
9. Ходкевич О.А. Антропометрическая характеристика конституциональных типов женщин Красноярского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1997. — 23 с.
10. Шарайкина Е.П. Постакселерационный период — изменчивость фенотипов // Актуальные вопросы и достижения современной антропологии: матер. междунар. науч. конф. — Новосибирск, 2006. — С. 156-158.
11. Ямпольская Ю.А. Грацилизация и внутригрупповое распределение типов конституции московских подростков во второй половине XX века // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 120-123.
12. Frisch R. Body fat, puberty and fertility // Biol. Rev. — 1984. — V. 59. — P. 161-188.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,  
тел. 8 (391) 2201409, e-mail kazak-tv@mail.ru

Казакова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., доцент, Фелелова Юлия Анатольевна — к.м.н., доцент,  
Ермошкина Анна Юрьевна — научный сотрудник, Колоскова Татьяна Петровна — к.м.н., доцент.

© ЖУКЛИНА В.В., ГОРБУНОВ Н.С., САМОТЕСОВ П.А., ТИХОНОВА Н.В. — 2011  
УДК 611.95:611.736:612.6:612.6.06

## ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМ ЖИВОТА И РАЗМЕРОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Вероника Владимировна Жуклина<sup>1</sup>, Николай Станиславович Горбунов<sup>1,2</sup>,  
Павел Афанасьевич Самотесов<sup>1</sup>, Наталья Владимировна Тихонова<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 оперативной хирургии с топографической анатомией, зав. — д.м.н., проф. П.А. Самотесов; <sup>2</sup>НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — чл.-кор. РАМН В.Т. Манчук)

**Резюме.** В работе представлены результаты лапарометрического обследования 215 мужчин (61-74 лет) и 118 женщин (56-74 лет) пожилого возраста. Выявлено, что форма живота и размеры передней брюшной стенки у пожилых людей имеют половые особенности.

**Ключевые слова:** живот, передняя брюшная стенка, лапарометрия, пожилые женщины, пожилые мужчины, половые особенности.

## SEXUAL FEATURES OF FORMS OF ABDOMEN AND SIZES OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL IN ELDERLY PEOPLE

V.V. Zhuklina<sup>1</sup>, N.S. Gorbunov<sup>1,2</sup>, P.A. Samotesov<sup>1</sup>, N.V. Tihonova<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky;  
<sup>2</sup>Research Institute for Medical Problems of Northern Regions of SB RAMS)

**Summary.** In this paper the results of laparometry research in 215 men (61-74 years) and 118 women (56-74 years) of advanced age have been presented. It has been revealed that the form of abdomen and sizes of anterior abdominal wall in elderly people have sexual features.

**Key words:** abdomen, anterior abdominal wall, laparometry, elderly women, elderly men, sexual features.

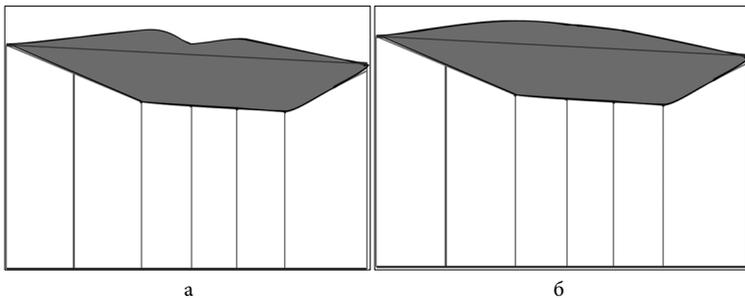


Рис. 1. Конфигурация передней и задней поверхностей живота женщин (а) и мужчин (б) пожилого возраста в сагиттальной плоскости (вид сбоку).

Забота о здоровье пожилых людей является проявлением гуманистической направленности действий человеческого общества. В условиях экологической и социальной нестабильности особую значимость в обеспечении полноценной жизни приобретает физический статус людей «третьего» возраста. Известно, что возрастные изменения морфо-физиологических показателей и темпы старения имеют выраженные половые особенности [4]. Особый интерес представляет проявление половых особенностей у пожилых людей на системно-органном уровне. Большая площадь, разнообразие размеров, специфичность строения, тесный контакт, высокая прямая и функциональная связь с внутренними органами обеспечивает передней брюшной стенке интегрирующую роль в организме [3] и, как следствие, наиболее информативное отражение половых особенностей.

Существуют указания о половых отличиях в строении и в возрастных изменениях, происходящих в передней стенке живота. Так, с возрастом прямые мышцы живота истончаются и становятся шире у женщин, и уже — у мужчин [7]. Белая линия живота расширяется у мужчин выше и на уровне пупка, у женщин — на всем протяжении [6]. Одновременно выявляется зависимость интенсивности и локализации атрофических и деструктивных изменений передней брюшной стенки от формы живота [2]. Это приводит к увеличению риска развития вентральных грыж, обусловленных не только возрастными особенностями топографии передней брюшной стенки [1, 8], но и половыми [4].

У пожилых мужчин и женщин отмечается разный характер клинических проявлений со стороны живота и передней брюшной стенки. Так, В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин (2003) нашли различное проявление боли при патологии органов брюшной полости у лиц разных полов, что связано с половым различием в распространенности болевых состояний, проявлении клинической картины одних и тех же заболеваний, а также в специфичности репродуктивных органов и соответственно болевой патологии, присущей только данному полу [5].

Вместе с тем, остаются не достаточно изученными у пожилых людей половые особенности форм живота и конфигурации ее передней стенки, знания которых

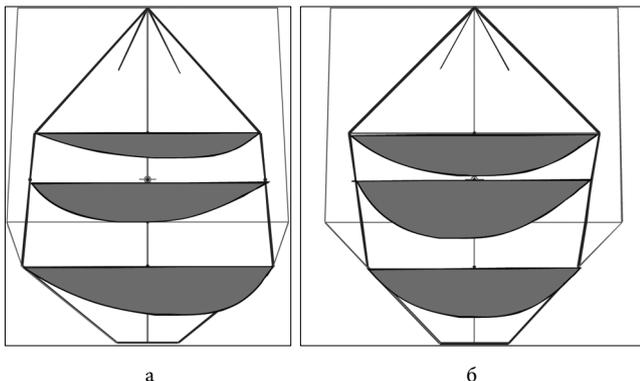


Рис. 2. Конфигурация передней брюшной стенки и ее поперечных сечений у женщин (а) и мужчин (б) пожилого возраста во фронтальной и горизонтальной плоскостях (вид спереди).

имеют не только теоретическую, но и практическую значимость. Ведь по внешней форме живота и особенностям локальной конфигурации его передней стенки у пожилых мужчин и женщин можно обоснованно предположить не только состояние, строение передней брюшной стенки, но и состояние внутренних органов, присущих данному полу. С учетом современных представлений об информативной значимости передней брюшной стенки, представляется актуальным изучение ее половых особенностей у лиц пожилого возраста.

Целью настоящего сообщения явилось изучение половых особенностей формы живота и размеров передней брюшной стенки у пожилых людей.

## Материалы и методы

Проведено лапарометрическое исследование 118 женщин (56-74 лет) и 215 мужчин (61-74 лет) пожилого возраста. Критериями исключения из обследования являлись: наличие гепато- и спленомегалии, асцита, послеоперационной деформации брюшной стенки, вентральных грыж. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Методы обследования включали антропометрию, определение форм живота по В.М. Жукову (1972) и размеров передней брюшной стенки по Н.С. Горбунову и М.Н. Мишанину (1999-2005) [3]. Исследование проводилось на базе Красноярского геронтологического центра «Уют».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро—Уилка. Признаки, имеющие нормальное распределение, анализировались при помощи параметрических методов статистики, для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального использовались непараметрические критерии. Для оценки статистической значимости различий при сравнении двух независимых между собой групп применялся критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $\bar{X} \pm S$ ; Me (25-75%), где  $\bar{X}$  — выборочное среднее,  $S$  — выборочное среднее квадратичное отклонение, Me — медиана, 25-75% — интерквартильный размах.

## Результаты и обсуждение

Проведенное сравнительное лапарометрическое исследование мужчин (61-74 лет) и женщин (56-74 лет) пожилого возраста позволило выявить половые особенности живота и его передней стенки. Так, высота передней брюшной стенки, ее половин и областей значимо ( $p < 0,01$ ;  $0,001$  и  $0,001$ ) больше у мужчин и меньше у женщин. Исключение составляют высота верхней половины передней брюшной стенки и мезогастральной области, которые больше у женщин ( $21,24 \pm 2,53$  см и  $15,16 \pm 2,18$  см) и меньше у мужчин ( $19,79 \pm 1,88$  см и  $13,52 \pm 1,93$  см).

Ширина передней брюшной стенки у пожилых мужчин и женщин на протяжении меняется неодинаково. Основание эпигастральной области статистически значимо ( $p < 0,001$ ) шире у пожилых мужчин ( $25,51 \pm 2,55$  см) и уже — у пожилых женщин ( $23 \pm 2,29$  см).

Половые различия соотношений поперечных размеров на уровне X-ребер и верхних передних подвздошных остей (соотношение 1,02:1 и 1:1,07) соответствуют расширенной вверх умеренно форме живота (индекс фаса  $102,62 \pm 10,09$ ) у мужчин и расширенной вниз умеренно (индекс фаса  $93,21 \pm 7,88$ ) — у женщин. Независимо от пола отмечается отсутствие западений и выпячиваний боковых поверхностей передней брюш-

ной стенки в мезогастральной области (индекс поперечных размеров — 100).

У мужчин и женщин площадь фаса передней брюшной стенки минимальна при проекции на основание, больше по плоскости, еще больше ( $p < 0,001$ ) по кривизне и неравномерно распределена по отделам в зависимости от пола. Так, у мужчин 24,2%, а у женщин 23,0% площади передней брюшной стенки приходится на эпигастральную область, 61% и 59,4% — на мезогастральную, 14,8% и 17,6% — гипогастральную (соотношения — 1,6:4,1:1 и 1,3:3,4:1).

В сагиттальной плоскости передняя брюшная стенка у мужчин имеет более нисходящий характер профиля (рис. 1). Об этом свидетельствуют и статистически значимые ( $p < 0,001$ ) различия индекса профиля (106,88 [104,93; 109,44] — у мужчин и 103,23 [101,01; 105,2] — у женщин). У мужчин также существенно ( $p < 0,001$ ) большие значения основание передних размеров живота на всех уровнях.

По высоте и характеру поясничного изгиба у мужчин и женщин пожилого возраста достоверных различий не выявлено. Независимо от пола поясничный изгиб плохо выражен и в большинстве случаев наблюдается плотное прилегание спины к поверхности основания.

Независимо от пола отмечается и выпячивание передней брюшной стенки относительно линии, проведенной от основания мечевидного отростка до лобкового симфиза, однако у пожилых мужчин оно сильнее выражено.

В горизонтальных плоскостях площадь и характер поперечных сегментов брюшной стенки имеют значительные половые различия (рис. 2). Площади поперечных сегментов на всех уровнях статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больше у мужчин и меньше — у женщин. У пожилых мужчин брюшная стенка более симметрична, за исключением поперечного сегмента мезогастральной области на уров-

не пупка, где, как и у женщин, отмечается превалирование правой его половины над левой. У женщин брюшная стенка характеризуется левосторонней асимметрией поперечных сегментов эпигастральной и гипогастральной областей и правосторонней — поперечного сегмента мезогастральной области на уровне пупка.

При анализе конфигурации эпи- и гипогастральной областей выявлены половые различия и по значениям углов. Так, эпигастральный угол у пожилых мужчин достоверно больше ( $90,52 \pm 8,68$ ), а гипогастральный — меньше ( $86,9 \pm 7,5$ ) чем у пожилых женщин ( $85,83 \pm 9,62$  и  $108,28$  [102,86; 112,72] соответственно). Об этом свидетельствует и индекс подчревя, большие значения ( $33,83 \pm 5,49$ ) которого характеризуют у мужчин пожилого возраста более высокую и узкую гипогастральную область и широкую и низкую ( $26,11 \pm [24,11; 28,24]$ ) у женщин.

Комплекс половых особенностей живота и передней брюшной стенки отразился на таком интегративном показателе, как объем живота, который существенно ( $p < 0,001$ ) больше у пожилых мужчин ( $21,22$  [18,13; 25,21]) и меньше у пожилых женщин ( $16,2$  [14,48; 20,33]).

Как показали наши исследования, в целом у мужчин пожилого возраста (61-74 лет) преобладают продольные и поперечные, фасные и профильные размеры передней брюшной стенки, объем живота и расширенная вверх форма живота. У женщин пожилого возраста (56-74 лет) отмечается меньшее выпячивание передней брюшной стенки и расширенная вниз форма живота. Выявленные особенности конфигурации передней стенки живота у пожилых мужчин и женщин имеют не только теоретическое, но и практическое значение, так как могут помочь по внешней форме живота, конфигурации его передней стенки обоснованно предположить патологию передней брюшной стенки и внутренних органов и наметить их пути профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Горбунов Н.С. и др. Хирургия грыж передней брюшной стенки. — Красноярск: Поликом, 2008. — 396 с.
2. Горбунов Н.С., Чикун В.И., Илларионова А.В. Соединительнотканый остов передней брюшной стенки. — Красноярск: Кларетианум, 2003. — 88 с.
3. Горбунов, Н.С. Лапарометрическая диагностика. — Красноярск, 2000. — 68 с.
4. Лаврова Т.Ф. Клиническая анатомия и грыжи передней брюшной стенки. — М.: Медицина, 1979. — 104 с.
5. Решетняк В.К. Возрастные и половые различия восприятия боли.// Клинич. геронтология. — 2003. — №6. — С. 34-38.
6. Санигурский Г.Ю. Морфометрические показатели передней брюшной стенки человека по данным ультразвукового исследования в норме и после некоторых оперативных вмешательств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1993. — 12 с.
7. Семенова Л.К. Анатомия и проекция мышц, сосудов и нервов передней стенки живота в связи с возрастом и индивидуальной изменчивостью.// Вопросы морфологии и физиологии. — М., 1959. — С. 52-101.
8. Rettenbacher T., Hollerweger A., Macheiner P, et al. Abdominal wall hernias: cross-sectional imaging signs of incarceration determined with sonography.// Am. J. Roentgenol. — 2001. — Vol. 177. — P. 1061-1066.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, 1 «Ж», тел. (391) 2201410, 2201377, 2201396, e-mail: a\_zhuklina@mail.ru, samotesovpa@rambler.ru, nvt24@mail.ru

Жукина Вероника Владимировна — аспирант,  
Горбунов Николай Станиславович — д.м.н., профессор кафедры, декан,  
Самотесов Павел Афанасьевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой, первый проректор,  
Тихонова Наталья Владимировна — к.м.н., доцент.

## ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Юрий Иванович Лысанов, Любовь Викторовна Шаманова

(<sup>1</sup>Департамент здравоохранения и социальной помощи населению Комитета по социальной политике и культуре Администрации г. Иркутска, начальник — И.И. Губанова; <sup>2</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; кафедра туберкулеза, зав. — д.м.н., доц. Е.Ю. Зоркальцева; <sup>3</sup>МУЗ ЦРБ Иркутского района, гл. врач — Д.А. Николайчук)

**Резюме.** По данным ВОЗ, ежегодно в мире фиксируется до 2 млн. смертельных исходов острых, хронических гепатитов включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Низкая частота выявления отмечается в Северной, Западной и Центральной Европе, Северной Америке. Средняя частота — в Южной и Восточной Европе, Южной и

Центральной Америке. Низкая выявляемость отмечается в странах Азии и Африки. В статье проведён анализ современных взглядов на клинику и медицинскую географию вирусных гепатитов.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, вакцинопрофилактика, заболеваемость.

## VIRUS HEPATITES: PREVALENCE AND DYNAMICS OF MORBIDITY

Y.I. Lysanov, L.V. Shamanova

<sup>(1)</sup>Department of Health Care and Social Assistance for the Population of the Committee on Social Policy and Culture of Administration of Irkutsk-city; Irkutsk State Institute for Post-Graduate Medical Education;

<sup>(2)</sup>Central Hospital of Irkutsk Region)

**Summary.** On the data of WHO, annually in the world up to 2 mln. of fatal outcomes of acute and chronic hepatitis, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma are registered. The low frequency of revealing is marked in Northern, Western and Central Europe and Northern America. Average frequency — in Southern and East Europe, Southern and Central America. Low revealing is marked in the countries of Asia and Africa. In the paper the analysis of modern views on the clinical course and medical geography of viral hepatitis has been conducted.

**Key words:** viral Hepatitis, vaccinal prevention, morbidity.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире фиксируется до 2 млн. смертельных исходов острых, хронических гепатитов включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Низкая частота выявления отмечается в Северной, Западной и Центральной Европе, Северной Америке. Средняя частота — в Южной и Восточной Европе, Южной и Центральной Америке. Низкая выявляемость отмечается в странах Азии и Африки.

Вирусные гепатиты — это группа инфекционных заболеваний печени, вызываемых вирусами. Воспаление паренхимы печени является результатом цитокиноопосредуемой активации синусоидальных клеток, экспрессии ими адгезионных молекул, дальнейшего локального высвобождения провосполительных цитокинов и мобилизации циркулирующих лейкоцитов [7]. В настоящее время наиболее полно изучены вирусные гепатиты А, В, С, D (дельта), Е. Выделяют ещё F, G, TTV, Sen, однако их роль в повреждении печени пока не доказана [9, 14]. Прогресс в открытии новых видов вирусных гепатитов, связан в первую очередь с открытием полимеразной цепной реакции. (ПЦР). Острые вирусные гепатиты (ОВГ) относятся к самым распространённым заболеваниям печени [18, 19].

По механизму заражения, биологическим особенностям возбудителей и характеру течения ОВГ разделяют на две группы. Первая — с пероральным механизмом заражения (гепатиты А, Е и предположительно F). Эти виды заканчиваются выздоровлением без формирования вирусносительства. Вторая группа — с парентеральным механизмом заражения (вирусы гепатитов В, С, D, G). Особенностью течения этих гепатитов является склонность к персистенции и развитию хронического поражения печени [9, 19].

**Гепатит А.** Вирусный гепатит А распространён повсеместно, уровень заболеваемости зависит от санитарно-гигиенического состояния отдельных территорий. Заболевание передаётся фекально-оральным путём, заканчивается выздоровлением и стойким иммунитетом. Тяжело протекает у грудных детей и пожилых людей. Патогистологические изменения в биоптате печени больных вирусным гепатитом А аналогичны таковым при всех вирусных гепатитах, отличие лишь в том, что меньше степень выраженности некроза. Основная масса гепатоцитов не повреждена, наибольший некроз незначительного количества паренхиматозных клеток и гистиоцитарная воспалительная реакция с перипортальной локализацией. Осложнения для вирусного гепатита А не характерны. Существует вакцина, обеспечивающая иммунитет на 15-20 лет (при применении двухдозовой схемы вакцинации). Вакцинацию применяют в группах риска, в частности у лиц, находящихся в эндемических областях, особенно в тропических странах, у работников общественного питания, канализационной службы, инфекционных и педиатрических отделений [11].

**Гепатит Е.** Для России это заболевание редкое. Чаше встречается в Юго-Восточной и Центральной Азии,

в Северной и Центральной Африке, в Центральной Америке. Фекально-оральный механизм передачи, преимущественно водный путь распространения инфекции. Основной фактор, приводящий к поражению гепатоцитов — это цитопатическое действие. Механизм развития патологического процесса изучен недостаточно. Морфологические изменения в печени, не имеют каких-либо специфических, для вирусного гепатита Е, особенностей. Наблюдается диффузное поражение паренхимы и ретикулоэндотелиальной системы. Тяжёлые формы вирусного гепатита Е характеризуются обширными некрозами с полным нарушением структуры печёночной ткани.

Прогноз благоприятный, заболевание заканчивается выздоровлением большинства больных. Формирование затаяного и хронического гепатита не зарегистрировано. Наибольшую опасность это заболевание представляет для беременных женщин. Поражая женщину в последнем триместре, может привести к молниеносному течению болезни с развитием печёночной недостаточности и, возможно, к летальному исходу.

При профилактике особое внимание уделяют обеззараживанию воды. Беременным вводится специфический иммуноглобулин.

**Гепатит В.** Среди всех перечисленных вирусных гепатитов наиболее опасными и распространёнными являются гепатиты В и С. Именно они характеризуются непрерывным ростом заболеваемости и наиболее частым развитием осложнений. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире насчитывается 300-350 млн. человек — носителей HBsAg, из них около 4 млн. в России [14, 17], а к 2000 году их число достигло 400 млн. человек [1]. В Северной и Западной Европе распространение хронической вирусной инфекции составляет менее 2%, Россия относится к странам со средней степенью распространённости HBV (ок. 3%). Наиболее неблагоприятная обстановка по вирус-

Таблица 1  
Заболеваемость населения г. Иркутска  
вирусными гепатитами В и С

Год	Заболеваемость вирусным гепатитом В на 100 тыс. населения	Заболеваемость вирусным гепатитом С на 100 тыс. населения
2000	41,2	21,2
2001	36,3	11,2
2002	16,8	4,6
2003	16,1	6,0
2004	13,4	4,6
2005	12,2	6,0
2006	8,8	4,7
2007	9,2	5,4
2008	8,3	3,1
2009	4,7	5,2

ному гепатиту В сложилась в 2002 г в Республике Тыва (показатель заболеваемости составил 65,1 на 100 000 населения), Камчатской области (56,1), Агинском Бурятском автономном округе (41,4), Республике Бурятия (29,1), Ханты — Мансийском автономном округе (28,2), Приморском крае (28,9), Новгородской (33,3), Ивановской (28,9), Новосибирской (28,8), Кемеровской (27,5), Читинской (24,5) областях.

В таблице 1 представлена заболеваемость вирусным гепатитом В по данным департамента здравоохранения г. Иркутска в период с 2000 по 2009 г. [12].

Таким образом заболеваемость гепатитом В в г. Иркутске за 9 лет снизилась на 88,6% ( $p < 0,005$ ), однако контингент являющийся группой риска для заболеваемости вирусным гепатитом В не изменился. Темп роста составляет 11%, темп прироста — 89. В основном инфицируются лица молодого возраста из групп повышенного риска: наркоманы, гомосексуалисты, лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, больные туберкулезом, а так же медицинские работники.

У взрослых заболевание протекает как бессимптомно (60-70%), так и с клиническими признаками (30-40%), заканчивается при адекватном иммунном ответе выздоровлением. У 6-10% развивается хронический вирусный гепатит В.

Поражение печени характеризуется цитолизом гепатоцитов, холестазом и мезенхиально-воспалительной реакцией. Проявление цитолитического синдрома отражается в повышении активности в сыворотке крови внутриклеточных ферментов АлАТ, АсАТ и др.

В настоящее время существует специфическая вакцинопрофилактика [1, 2, 9, 13, 14, 15, 16, 19]. Эффективность которой высока, однако не все группы риска охвачены данной профилактикой.

В таблице 2 показан охват профилактическими прививками детского и взрослого населения с 2006г. Иркутска.

Таблица 2

Охват профилактическими прививками против вирусного гепатита В детского и взрослого населения

Год	Дети, чел.	Взрослые, чел.
2006	56 438	57 594
2007	17 943	26 853
2008	10 550	55 747
2009	8 730	53 627

**Гепатит С.** В мире насчитывается около 500 млн. инфицированных вирусом гепатита С. Из них ежегодно умирает 8-10 тыс. больных. Уровень заболеваемости вирусным гепатитом С на 2002 г., в 3-5 раз превышает среднефедеральные значения в Ханты-Мансийском автономном округе, Камчатской, Ленинградской, Тюменской областях, Приморском крае, Санкт — Петербурге [4].

В таблице 1 представлена заболеваемость вирусным гепатитом С по данным Департамента здравоохранения г. Иркутска.

Таким образом заболеваемость вирусным гепатитом С за 9 лет снизилась на 75,5% ( $p < 0,005$ ). Темп роста составил 25%, темп прироста — 75.

Примерно у половины из больных вирусным гепатитом С путь передачи инфекции неизвестен. К группам риска относятся наркоманы, заключённые, больные, получающие сеансы гемодиализа, медицинские работники, работающие в контакте с кровью, реципиенты донорской крови. Это заболевание у 15-20% больных

заканчивается выздоровлением. А у 85% пациентов приводит к развитию хронического гепатита С, протекает чаще бессимптомно, с нормальными или субнормальными показателями аминотрансфераз, и заканчивается через 10-15 лет циррозом или первичным раком печени. При этом у каждого пятого развивается цирроз печени, а у каждого двадцатого — гепатоцеллюлярная карцинома.

Скорость формирования цирроза зависит от ряда факторов: пожилой возраст при инфицировании, мужской пол, злоупотребление алкоголем (более 50 г/сут.), наличие коинфекции вирусов гепатита В и/или ВИЧ, избыточная масса тела (ИМТ более 28 кг/м<sup>2</sup>), гетерогенность по гену гемохроматоза, полиморфизм генов ряда цитокинов, играющих ключевую роль в фиброгенезе. Активация процессов фиброгенеза сопровождается снижением признаков воспаления, что приводит к нарушению структуры соединительнотканного каркаса печени, нарушаются процессы регенерации паренхимы печени с развитием ложных долек, что в свою очередь приводит к развитию цирроза печени. В основе развития фиброза лежит активация звёздчатых клеток, в процессе активации и превращения их в миофибробласты эти клетки накапливаются по ходу синусоидов и приобретают способность к частичному сокращению, что в свою очередь приводит к нарастанию давления в синусоидах и появлению, либо усилению портальной гипертензии. Фиброз при вирусных гепатитах в ранней фазе развивается в зоне портальных трактов, в результате они расширяются и имеют многоугольную форму.

Специфической профилактики вирусного гепатита С в настоящее время не существует [3, 5, 6, 8, 10, 13, 16].

**Гепатит D.** Вирусный гепатит D не встречается самостоятельно, для его развития необходимо наличие вирусного гепатита В. Следовательно, лица имеющие антитела против гепатита В, не заболеют гепатитом D. Около 5% носителей HBs-антигена в мире (приблизительно 15 млн.чел) инфицированы НВD. Инфекция распространена в странах Африки, Ближнего Востока, в Южной Америке, Румынии, Турции, Западной Европе, Средней Азии, Молдавии и Казахстане.

Основным источником возбудителя заболевания вирусным гепатитом D являются лица с хроническими формами HBV-инфекции. Попав в организм носителя HBV, вирус дельта окружает себя оболочкой из HBs-антигена и в таком виде оказывает повреждающее действие на гепатоциты. Механизм повреждающего действия на клетки печени в настоящее время изучен недостаточно. Заболевание заканчивается выздоровлением — примерно в 75% случаев, смертью (25%) при фульминантной форме.

Профилактические мероприятия те же, что и при вирусном гепатите В. Вакцина против гепатита В обеспечивает защиту от HDV-инфекции.

Заключение: Заболеваемость инфекционными гепатитами на территории РФ остаётся достаточно высокой. Благодаря проведению профилактических прививок удалось снизить заболеваемость острыми вирусными гепатитами на 43,5%, в том числе вирусным гепатитом А — 40,9%, вирусным гепатитом В — 44,2%, вирусным гепатитом С — 57,5% [4]. В Иркутской области в течение последних 10 лет отмечается снижение заболеваемости вирусным гепатитом В на 88,6%, вирусным гепатитом С на 75,5%. Национальный проект «Здоровье», который действует с 2008 года оказал существенное влияние на усиление профилактических и лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Хроническая HBV-инфекция. // Клиническая медицина. — 2002. — №4. — С. 20-25.  
2. Баяндин Р.Б. Частота встречаемости маркеров генетического разнообразия и факторы риска инфицирования вирусным гепатитом В в различных группах населения Новосибирской

области и Алтайского края: Автореф....канд. мед. наук. — Кольцово, 2009. — 21 с.  
3. Волчкова Е.В., Потекаева С.А. Значение системы гистосовместимости у больных гепатитом. // Лечащий врач. — 2004. — №4. — С. 46-48.

4. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 году. // Здравоохранение Российской Федерации. — 2004. — №2. — С. 3-23.
5. Громова Н.И., Богомолов Б.Н. Клиническая эффективность этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С. // Клиническая медицина. — 2003. — №1. — С.48-51.
6. Жаров С.Н. Альтернативные направления в терапии больных вирусными гепатитами. // Лечащий врач. — 2007. — №9. — С.50-53.
7. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. // Рос. журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии — 1998. — №5. — С. 13-17.
8. Лопаткина Т.Н. Лечение вирусного цирроза печени в исходе хронического гепатита С. // Лечащий врач. — 2005. — №6. — С. 68-72.
9. Маевская М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов. // Лечащий врач. — 2005. — №2. — С. 54-58.
10. Маянский Д.Н., Зубахин А.А. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени. // Рос. журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. — 1998. — №6. — С.6-12.
11. Манс М. Вирусные гепатиты: реалии и перспективы лечения. // Рос. журнал гастроэнтерологии гепатологии. колопроктологии. — 2001. — №4. — С.47-50.
12. Лысанов Ю.И., Аитов К.А., Погорелов В.И. Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики вирусных гепатитов // Журнал инфекционной патологии. — 2002. — №4. Т.9. — С.43-46.

13. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. // Рос. журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии — 2005. — №2. — С.13-19.
14. Полунина Т.Е. Комплексная терапия вирусных гепатитов. // Лечащий врач. — 2005. — №9. — С.34-41.
15. Полякова Л.О., Болошинов А.Б., Беззодов И.В., Сергеева В.Н. Заболеваемость вирусным гепатитом А и дизентерией в семьях, проживающих в различных бытовых условиях гг. Улан-Удэ и Иркутска (сообщение 2). // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2006. — №7. — С.67-70.
16. Серов Н.А., Подымова С.Д., Постникова Т.Н. и др. Морфологическое состояние печени больных хроническим вирусным гепатитом при нормальном уровне активности аминотрансфераз. // Рос. журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии — 1999. — №4. — С.45-47.
17. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Проблемы современного лечения вирусных гепатитов. // Лечащий врач. — 2007. — №9. — С.73-77.
18. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных заболеваний печени. // Клиническая медицина. — 2002. — №3. — С.14-19.
19. Шульпекова Ю.О. Острый вирусный гепатит. // Лечащий врач. — 2005. — №2. — С.20-23.

**Информация об авторах:** 664531, Иркутская область, Иркутский район, с. Урик, ул. Муравьёва, д. 1А,  
e-mail: doc-luba@yandex.ru

Лысанов Юрий Иванович — главный специалист — эпидемиолог,  
Шаманова Любовь Викторовна — врач-терапевт.

© ГАСЬКОВА Н.П., ТАРМАЕВА И.Ю., СТЕПАНОВА Е.А., ГОЛЫШЕВА Н.А. — 2011  
УДК 613.955

#### ФАКТОРЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Наталья Павловна Гаськова<sup>1</sup>, Инна Юрьевна Тармаева<sup>2</sup>,  
Елена Александровна Степанова<sup>2</sup>, Наталья Александровна Голышева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутская государственная сельскохозяйственная академия, ректор — к.э.н., доц. Ю.Г. Вашукевич, кафедра физического воспитания и спорта, зав. — А.И. Ракоца; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. — д.м.н. проф. Е.П. Лемешевская, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. — д.м.н., проф. П.М. Самчук)

**Резюме.** По результатам тестирования школьников г. Иркутска установлено, что у достаточно большого процента опрошенных имеются негативные факторы, отрицательно влияющие на здоровье.

**Ключевые слова:** школьники, здоровье, образ жизни.

#### FACTORS THAT INFLUENCE ON HEALTHY LIFE STYLE

N.P.Gaskova<sup>1</sup>, I.Y.Tarmaeva<sup>2</sup>, E.A. Stepanova<sup>2</sup>, N.A. Golsheva<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Agricultural academy, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The results of school-aged Children testing showed that they have negative factors, which influence on the state of health. Numerous school-aged Children of Irkutsk have unhealthy life style.

**Key words:** school-aged Children, health, life style.

В настоящее время в нашем обществе значительно растет интерес людей к собственному здоровью. В России сейчас наблюдается снижение уровня здоровья всех возрастных категорий населения и особенную обеспокоенность вызывает детское население. За последнее время значительно выросла хроническая заболеваемость школьников, которая у 80% выпускников школ приводит к ограничению выбора профессии [2]. Поэтому, состоянию здоровья детей в настоящий момент уделяется особое внимание государства [1,3].

За последние годы в Российской Федерации, в Иркутской области в частности, отмечается существенное ухудшение показателей жизнеспособности населения. Так, значительно изменилось состояние здоровья детей и подростков: снизились показатели физического развития и приспособительных возможностей организма, увеличилась распространенность различных факторов риска.

**Цель работы:** проанализировать основные группы факторов, оказывающих воздействие на здоровье современных школьников.

#### Материалы и методы

Так как одной из групп факторов, оказывающих значительное воздействие на здоровье является образ жизни, нами оценивались показатели образа жизни школьников г. Иркутска в рамках международного проекта «Здоровье и поведение школьников» (Health Behaviour in School-aged Children), который проводит международные обследования и организовал международную сеть под эгидой Европейского регионального бюро ВОЗ [4]. Цель программы — получить новый взгляд и расширить понимание о здоровье молодежи, благосостоянии и поведении, влияющем на здоровье в социальном контексте.

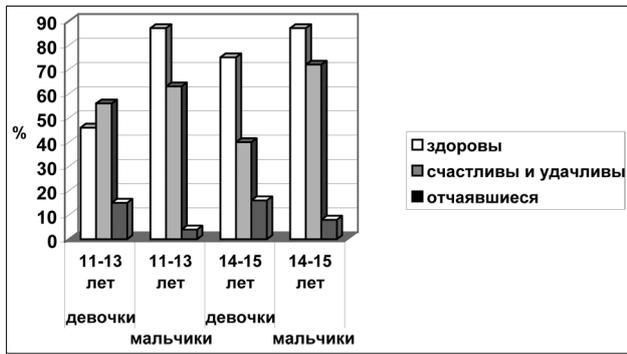


Рис. 1. Субъективная оценка собственного здоровья школьниками

Анкета включает основные вопросы для школьников 11-13 лет и 14-15 лет, каждый вопрос содержит несколько вариантов ответов. Анкетирование проводилось в школах г.Иркутска. Данные представлялись в виде относительных величин.

Данное исследование позволяет оценить условия жизнедеятельности школьников, выявить преобладающие на настоящий момент факторы образа жизни, негативно влияющие на здоровье, и дает возможность осуществить прогноз из развития, а также выявить отличия в образе жизни школьников, проживающих в различных регионах нашей страны и других стран мира.

### Результаты и обсуждение

При оценке состояния здоровья школьников по показателю самооценки получены следующие результаты: ощущают себя здоровыми 46% девочек 11-13 лет и 87% мальчиков нашего региона. Среди 14-15 летних ощущают себя здоровыми 75% девочек и 88% мальчиков.

Среди 11-13 летних чувствуют себя вполне счастливыми и удачливыми 56% девочек и 63% мальчиков, а испытывают чувство отчаяния почти каждый день 4% мальчиков и 15% девочек. В возрасте 14-15 лет ощущают себя вполне счастливыми и удачливыми 40% девочек и 72% мальчиков, испытывает чувство отчаяния 16% девочек и 8% мальчиков, в 16-18летнем возрасте достаточно счастливы 67% мальчиков и 54% девочек.

Здоровый образ жизни предполагает отказ от вредных привычек, в том числе курения и употребления алкогольных напитков. В настоящее время особую тре-

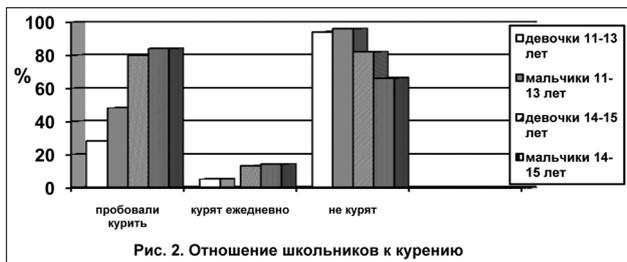


Рис. 2. Отношение школьников к курению

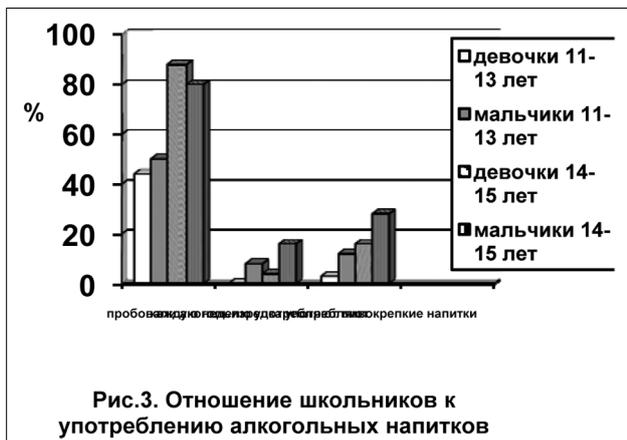


Рис.3. Отношение школьников к употреблению алкогольных напитков

вогу вызывает тот факт, что к курению и употреблению алкоголя приобщаются дети и подростки. Считая курение и алкоголь достаточно серьезными факторами риска для здоровья, следует рассматривать их в качестве негативной стороны образа жизни.

В результате проведенного исследования установлено, что пробовали курить хотя бы однажды среди учащихся 5-6 классов 28% девочек и 48% мальчиков, в 8-9 классах этот процент среди девочек увеличился до 80% и мальчиков до 84%. В среднем курят каждый день 5% девочек 5-6 классов, 13% девочек и 14% мальчиков 8-9 классов (рис.2). Не курят — 95% в 5-6 классах и 82% девочек и 66% мальчиков 8-9 классов Иркутской области.

Среди 11-13 летних признались, что хотя бы однажды пробовали алкоголь 44% девочек и 50% мальчиков. В возрасте 14-15 лет эти показатели увеличились до 88% среди девочек и 80% мальчиков. Каждую неделю пиво употребляет 8% опрошенных мальчиков 6 классов и 4% девочек, 16% мальчиков 8-9 классов (рис.3). Также с возрастом увеличивается употребление крепких алкогольных напитков.

Опрос, проведенный среди школьников 14-15 лет, выявил, что в 14 лет пробовали гашиш или марихуану 4% школьников, в 15 лет — 8% девочек и 12% мальчиков, употребляли другие наркотики около 4%.

Одним из составляющих здорового образа жизни является физическая активность, которая трактуется как деятельность индивидуума, направленная на достижение физического совершенства, она отражает социально мотивированное отношение человека к физической культуре.

Физическая активность оценивалась по показателям, характеризующим мотивы для занятий физкультурой, приобщенность к физкультурно-спортивной деятельности, объем физической нагрузки. Уровень приобщенности школьников к физкультурно-спортивной деятельности в целом можно оценить как недостаточный: так, например, регулярно занимаются физическими упражнениями во внеурочное время 2-3 и более раз в неделю 53% респондентов в шестых классах и 56% в 8-9 классах, в 10-11 классах — 50%, причем среди мальчиков этот процент выше, чем среди девочек. Так, занимаются 2 и более часов в неделю самостоятельно в Иркутске 70% юношей и 29,7% девушек, причем, в сравнении с другими странами мира самый низкий удельный вес наблюдается у девушек в Иркутске и в целом по России, в то время, как юноши не отстают по данному показателю от других стран.

В школьном возрасте закладывается потребность заниматься спортом и физическими упражнениями в будущем. Планируют заниматься спортом и физическими упражнениями, достигнув 20 лет, около 85% школьников.

Ведущим мотивом физкультурно-спортивной активности школьников, независимо от возраста и пола, является улучшение здоровья у 58% мальчиков и 69% девочек, в Западной части России данный показатель варьируется от 69 до 78%.

Анализ показателей, характеризующих особенности физической активности школьников, позволил установить следующее. Уровень физической активности девочек значительно ниже по сравнению с мальчиками одного возраста.

Ежедневные затраты времени на просмотр телевизионных передач в течение часа и более установлены у 94% мальчиков и 91% девочек, затраты на компьютерные игры составили час и более у 46% мальчиков и 27% девочек. Около 4 часов в день и более смотрят телевизор от 29% до 72% мальчиков и 21%-28% девочек.

Также у школьников были выявлены значительные нарушения в питании, которое является одним из ведущих факторов сохранения здоровья.

Никогда не завтракает 5% девочек в возрасте 11-13 лет и 21% 14-16 летних и 9% 14-16 летних мальчиков. Менее одного раза в неделю употребляют фрукты и ово-

щи 44% девочек и 15% мальчиков в возрасте 11-13 лет, в 14-15 лет их количество несколько снижается и составляет в среднем 14 и 20%, в то время как конфеты, шоколад и сладкие напитки ежедневно входят в рацион 40% девочек и 84% мальчиков шестых классов и 65 и 67% соответственно в старших классах, что соответствует преобладанию простых углеводов в рационе. Поступление простых углеводов тесно коррелируется с показателями физического развития. Так, среди мальчиков с дисгармоничным развитием наблюдается максимальный процент (72%) детей с избыточной массой тела в возрасте 14 лет.

Полученные данные указывают на нарушения в режиме питания и сбалансированности потребления основных нутриентов у достаточно большого количества респондентов.

Таким образом, можно утверждать, что у достаточно высокого процента школьников в жизни присутствуют факторы, которые могут негативно влиять на состояние здоровья, причем, количество школьников употребляющих алкоголь, начинающих курить, имеющих более низкую физическую активность и т.д. увеличивается с возрастом, что соответственно приводит к ухудшению показателей здоровья.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Поляков С.Д., Хрущев С.В., Корнеева И.Т. и др. Мониторинг и коррекция физического здоровья школьников: метод.пособие. — М.: Айрис-пресс, 2006. — 96 с.
2. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России // Гигиена и санитария. — 2008. — №2. — С. 72-78.
3. Рязнкина М.Ф., Андрюшкина Е.А. Здоровье детей в образовательных учреждениях. Организация и контроль / Под ред.

М.Ф. Рязнкиной, В.Г. Молочного. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 376с.

4. Федорова А.И., Шарманова С.Б. Социально-педагогический мониторинг здоровья, физической активности и образа жизни школьников. — Челябинск, Челябинский государственный научно-образовательный центр Уральского отделения Российской академии образования, 2004. — 88с.

**Информация об авторах:** 664038, г.Иркутск, п.Молодежный, 1, кафедра физического воспитания и спорта.  
Гаскова Наталья Павловна — к.м.н., доцент, e-mail: gaskova@mail.ru,  
Тармаева Инна Юрьевна — профессор, д.м.н., Степанова Елена Александровна — аспирант,  
Голышева Наталья Александровна — интерн.

© СИМОНОВА Е.В., НЕРОНОВА Н.А., БАРДАЕВА Ю.М., ЖИГАЛОВА Е.А. — 2011  
УДК 616.993.16:616.15-036.2(571.53)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Елена Васильевна Симонова<sup>1</sup>, Наталья Анатольевна Неронова<sup>2</sup>,  
Юлия Михайловна Бардаева<sup>1</sup>, Екатерина Александровна Жигалова<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. В. Малов, кафедра микробиологии, зав. — д.м.н., проф. академик РАМН В.И. Злобин; <sup>2</sup>НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, директор — д.м.н., проф., член-корр. РАМН Л.И. Колесникова)

**Резюме.** В результате ретроспективного эпидемиологического анализа за период с 2000 по 2010 г. на территории Иркутской области установлено снижение заболеваемости урогенитальным трихомониазом в 3,3 раза. Несмотря на то, что многолетняя динамика заболеваемости в регионе соответствует общей тенденции по РФ, ее уровень превышает общероссийский в 1,8 раза. Кроме того, среди заболевших в области отмечено преобладание лиц женского пола. В возрастной структуре преобладают лица репродуктивного возраста 20-29 лет.

**Ключевые слова:** урогенитальный трихомониаз, заболеваемость, Иркутская область.

## EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INCIDENCE UROGENITAL TRICHOMONIASIS IN IRKUTSK REGION

E.V. Simonova<sup>1</sup>, N.A. Neronova<sup>2</sup>, U.M. Bardaeva<sup>1</sup>, E.A. Zhigalova<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Russian Academy of Medical Sciences Siberian Branch Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk)

**Summary.** According to the retrospective analysis the incidence of urogenital trichomoniasis decreased from 2000 to 2010 years in Irkutsk region, but it's level remains high and is 1,8 times higher than Russia's total. In the region women prevailed among all patients. The morbidity was highest at the age of 20-29 both among the men and among the women.

**Key words:** urogenital trichomoniasis, incidence, Irkutsk region.

Эпидемиологическая ситуация сложившаяся в последнее время по заболеваемости урогенитальным трихомониазом в России многими исследователями расценивается как неблагоприятная [1, 2, 3]. Значительное внимание уделяется увеличению числа субклинических и асимптомных форм инфекции, поскольку лица с малосимптомными формами долгое время не обращаются за медицинской помощью, вследствие чего увеличивается риск заражения здоровых людей [4, 5, 6]. Кроме того, стертость клинических проявлений урогенитального трихомониаза осложняет диагностику заболевания, лечение, а также является причиной развития тяжелых постинфекционных осложнений [7, 8]. К числу послед-

них относятся воспалительные заболевания органов малого таза, часто ведущие к нарушению репродуктивной функции молодых людей [9, 10, 11, 12].

Выше перечисленное определило цель настоящего исследования — провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости урогенитальным трихомониазом в Иркутской области за последние десять лет.

### Материалы и методы

Использованы официальные данные, предоставленные Территориальным отделом федеральной службы по статистике Иркутской области с 2000 по 2010 гг.

Характеристика эпидемического процесса уrogenитального трихомониаза в Иркутской области

Показатель	Величина показателя в текущем году										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Темп прироста, %	-27,8	-39,8	-4,9	-0,3	-8,0	-0,4	-11,7	-5,2	-4,2	-15,5	-12,7

Примечание: темп прироста показывает на сколько %, увеличился или уменьшился (-) уровень заболеваемости каждого последующего года по сравнению с предыдущим.

Заболеваемость уrogenитальным трихомониазом проанализирована по отчетным данным Областного кожно-венерологического диспансера Иркутской области (ф. № 089/у-кв). При расчете показателей заболеваемости по РФ были использованы материалы Федеральной службы государственной статистики (Росстат).

Ретроспективный эпидемиологический анализ выполнен с использованием общепринятых методов исследования. Обработка материала проводилась на ПЭВМ с использованием современных программных комплексов Microsoft Windows XP, Microsoft Excel-2007, StatSoft-6. Вероятность случайности полученных результатов оценена с помощью критерия Стьюдента, заданный уровень значимости различий  $p < 0,05$ . Для определения связи между заболеваемостью мужчин и женщин в разных возрастных группах использован показатель  $r$ , рассчитанный по методу Спирмена.

**Результаты и обсуждение**

Данные многолетней динамики заболеваемости уrogenитальным трихомониазом на территории Иркутской области в обобщенном виде представлены на рисунке 1.

Установлено, что многолетняя заболеваемость в регионе имела положительную динамику уменьшения показателя, на что указывает линия тренда. Кроме того, об этом свидетельствуют уравнение регрессии ( $y = -$

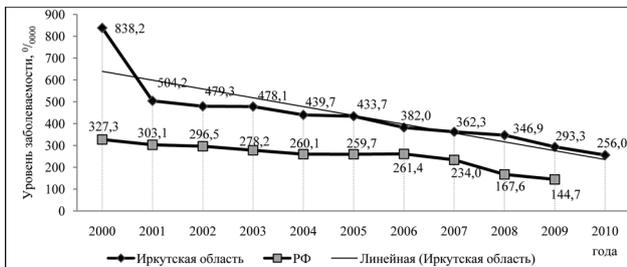


Рис. 1. Заболеваемость уrogenитальным трихомониазом за период 2000-2010 гг. (‰/10000)

$40,37x + 679,8$ ) и темп прироста ( $T_{пр} = -11,2\%$ ). Как видно, за анализируемый период наиболее высокий показатель заболеваемости был отмечен в 2000 году ( $838,2\text{‰}/10000$ ), а минимальный в 2010 году ( $256,0\text{‰}/10000$ ), при этом он снизился в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Данные, характеризующие динамику эпидемического процесса в области, представлены в таблице 1. Их анализ показал, что более значимое снижение заболеваемости произошло в 2001 году, когда темп прироста составил  $-39,8\%$ .

Однако, несмотря на то, что динамика заболеваемости в регионе за последние 10 лет соответствует общей тенденции по РФ, её уровень по сравнению с общероссийским показателем остается высоким и превышает в 1,8 раза.

В ходе исследования было установлено, что уrogenитальный трихомониаз встречался у разных возрастных категорий населения (рис. 2). Чтобы проследить за тем, как изменилась структура заболевших, разных возрас-

тов были проанализированы два временных срока: 2002 и 2010 гг.

Выявлено, что среди 18-19 летних число инфицированных снизилось на 11,4%, в то время как среди лиц 20-29 лет их стало больше (на 10,1%). Значительных изменений в структуре заболевших среди пациентов 30-39 лет, лиц старше 40, а также детей до 14 лет и юношеского возраста (15-17 лет) выявлено не было. Анализ структуры больных трихомонадной инфекцией по половому признаку выявил преобладание женщин, доля которых составила 73,6%.

Многолетняя динамика заболеваемости уrogenитальным трихомониазом среди мужчин и женщин за анализируемый период времени, представлена на рисунке 3.

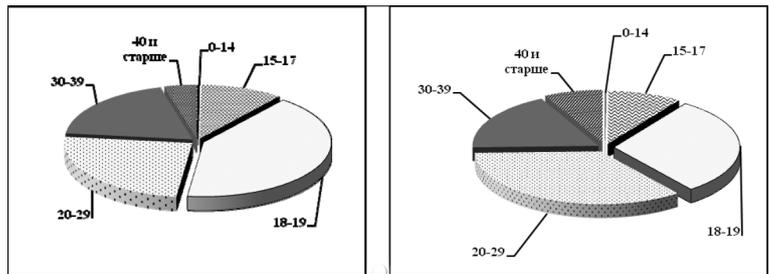


Рис. 2. Структура заболевших уrogenитальным трихомониазом по возрастным группам в 2002 (а) и 2010 (б) гг.

Установлено, что заболеваемость уrogenитальным трихомониазом в Иркутской области за анализируемый период имела тенденцию к снижению как среди женщин ( $y = -36,8x + 814,1$ ;  $T_{пр} = -6,8$ ), так и среди мужчин ( $y = -13,9x + 271,2$ ;  $T_{пр} = -4,7$ ). При этом показатель заболеваемости у лиц женского пола, который в 2000 году составил  $733,5\text{‰}/10000$ , динамично снизился до уровня  $364,4\text{‰}/10000$  в 2010 году. Интересно отметить то, что у мужчин с впервые выявленной инфекцией такой тенденции установлено не было. Максимальное число случаев заболеваемости у мужчин было зарегистрировано в 2001 году ( $276,4\text{‰}/10000$ ), когда темп прироста составил  $-39,8\%$ . В последующие годы заболеваемость среди этой категории лиц носила вариабельный характер с шаговым интервалом два года. Минимальный уровень регистрации трихомониаза среди мужчин был установлен в 2010 году, когда показатель заболеваемости составил  $130,8\text{‰}/10000$ . Важно отметить, что за весь регистрируемый период уровень заболеваемости трихомониазом среди женщин был в 3-4 раза выше, чем среди мужчин.

Анализ заболеваемости трихомонадной инфекцией по половозрастному признаку позволил выделить некоторые особенности (табл. 2).

Так, среди детей до 14 лет случаи инфицирования были зарегистрированы только у девочек. В возрастной

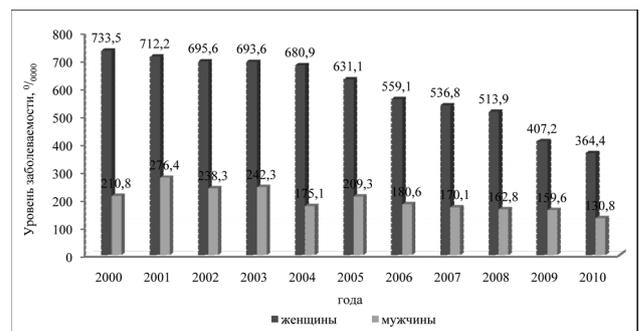


Рис. 3. Динамика заболеваемости уrogenитальным трихомониазом среди мужчин и женщин Иркутской области за 2000-2010 гг. (‰/10000)

Таблица 2

Заболееваемость урогенитальным трихомониазом среди разных категорий населения Иркутской области в 2010 г.

Заболееваемость	Показатель заболееваемости, ‰ <sub>0000</sub>					
	Возрастная группа					
	0-14	15-17	18-19	20-29	30-39	40 и старше
Мужчин	0,00	48,7	222,9	394,9	175,7	143,1
Женщин	3,2	319,7	939,4	950,7	527,5	157,9
Показатель соотношения заболееваемости мужчин к заболееваемости женщин	-	1:7	1:4	1:3	1:3	1:1

группе 15-17 лет число заболеевших девушек превалировало над заболееваемостью молодых людей в 7 раз. В группах 18-19, 20-29 и 30-39 лет показатель соотношения заболееваемости не превысил 1:4, а среди лиц старше 40 лет он составил 1:1. Следует указать, что максимально высокие значения показателей, как среди женщин, так и мужчин регистрировались в возрасте 20-29 лет. Несмотря на то, что во всех возрастных категориях уровень инфицированности среди мужчин был ниже, чем среди женщин корреляционный анализ показал прямую связь между заболееваемостью лиц обоего пола ( $r=+0,94$ ,  $p=0,004$ ).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что уровень и половозрастная структура заболееваемости урогенитальным трихомониазом среди населения Иркутской области имеет особенности, характерные для специфических условий региона, и тесно связанные с его социально-экономическими изменениями, происходящими в обществе. Так за последние 10 лет на территории области было отмечено снижение общего показателя заболееваемости в 3,3 раза. Безусловно, этому способствовало социальное и экономическое благополучие в регионе. Немаловажное значение в борьбе с высокой заболееваемостью инфекцией среди молодых людей 18-19 лет сыграла пропаганда безопасного секса и здорового образа жизни средствами массовой информации [6]. Вместе с тем в регионе было выявлено увеличение среди заболеевших молодых людей 20-29 лет. Вероятно, это связано с их частыми обращениями за медицинской помощью по поводу нарушений репродуктивной функции и бесплодию. Особое внимание

следует уделить случаям распространения инфекции среди детей и подростков до 14 лет и 15-17 лет, особенно среди девочек. Важно отметить, что показатели регистрируемой заболееваемости среди женщин во всех возрастных группах превышали аналогичные показатели среди мужчин в 3-4 раза. С одной стороны это объясняется особенностями течения инфекционного процесса у мужчин, у которых преобладают асимптомные формы заболеевания, с другой стороны это связано со сложностью выделения *T. vaginalis* из уретры из-за их низкой концентрации в исследуемом материале больного.

Проведенное исследование позволило выявить региональные особенности распространения урогенитального трихомониаза среди населения Иркутской области, что является немаловажным для определения приоритетных направлений здравоохранения, которые бы включали не только пропаганду первичной профилактики инфекции среди молодежи, но и раннее выявление, регистрацию и лечение больных в нашем регионе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А., Резайкина А.В., Тихонова Л.И. Характеристика эпидемиологических закономерностей, определяющих распространение заболееваний, передаваемых половым путем, в России // Вестн. дерматов. — 2001. — №5. — С. 28-31.
2. Вислобоков А.В. Некоторые организационные факторы влияющие на уровень заболееваемости ИППП // Росс. жур. кож. и венер. болезней. — 2006. — № 2. — С. 49-53.
3. Заславский Д.В., Оловянишников О.В. Стандарты оказания медицинской помощи больным с инфекциями, передаваемыми половым путем: место клинко-экономического анализа // Урогенитальные инфекции — междисциплинарная проблема: Сб. науч. работ. — Вып. VI. — СПб. — 2006. — С. 28-29.
4. Заславский Д.В., Теличко И.Н., Лунегова О.В. и др. Анализ заболееваемости трихомониазом в Ленинградской области за 40 лет // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2008. — №2. — С.560-561.
5. Иванова М.А., Лосева О.К. Развитие эпидемиологической ситуации по ИППП в России за последние 10 лет (1994-2004 гг.) // Росс. жур. кож. и венер. болезней. — 2006. — №3. — С. 55-57.
6. Кузнецова Ю.Н., Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М. Информированность молодежи и подростков по вопросам сексуальной жизни и инфекций, передаваемых половым путем // Росс. жур. кож. и венер. болезней. — 2007. — № 6. — С. 41-45.
7. Мочеполовой трихомониаз. Клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов / Сост. Г.А. Дмитриев, Н.И. Сюч. — М.: Мед. книга, 2005. — 128 с.
8. Теличко И.Н., Иванов А.М., Ходосевич Е.Б. и др. Микробиологическая характеристика хронического трихомониаза в современных условиях // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2007. — №1. — С. 453.
9. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Локшин В.Н., Ким А.Р. Распространенность ИППП и информированность молодежи по этим проблемам // Проблема человека: Гуманитарные аспекты: Сборник научных трудов. — Ч. VI. — СПб., 2005. — С. 134-136.
10. Якубович А.И. Структура и динамика заболееваний, передаваемых половым путем, у мужчин, обращающихся в кабинет анонимного обследования и лечения. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1998. — №4. — С. 45-49.
11. Якубович А.И., Долженникова Н.А., Симонова Е.В. Динамика и тенденции регистрации заболееваемости урогенитальным трихомониазом в г. Иркутске и Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. — Иркутск, 2004. — Т. 11, №3-4. — С. 121-125.
12. Garg S., Nath A., Bhalla P., et al. Prevalence and awareness about sexually transmitted infections among males in urban slums of Delhi // Indian J Med Sci. — 2007. — Vol. 61(6). — P. 359.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 3, ИГМУ.

Симонова Елена Васильевна — профессор кафедры, д.м.н.,

Неронова Наталья Анатольевна — врач-дерматовенеролог, к.м.н.,

664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН

Бардаева Юлия Михайловна — аспирант, e-mail: indigo\_000@mail.ru,

Жигалова Екатерина Александровна — аспирант

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ ОТ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ИРКУТСКА

Олег Александрович Макаров<sup>1</sup>, Александр Иосифович Булнаев<sup>2</sup>, Ольга Михайловна Зоренко<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., проф. М.Ф. Савченков; <sup>2</sup>Иркутский государственный технический  
университет, ректор — д.т.н., проф. И.М. Головных)

**Резюме.** В статье приведены результаты обследования на содержание радона воздуха жилых и общественных помещений 800 зданий г. Иркутска, что позволило провести районирование территории города по степени радоноопасности в соответствии с существующими гигиеническими нормативами. Полученные данные позволили составить карту радоноопасности территории города и определить среднегодовую дозовую нагрузку для населения в зависимости от условий проживания.

**Ключевые слова:** содержание радона в воздухе жилых помещений, эквивалентная равновесная объемная активность изотопов радона, дозовая нагрузка, радиационная опасность.

## THE HYGIENIC ESTIMATION OF THE RADIATION (RADON) SAFETY IN IRKUTSK

O.A. Makarov<sup>1</sup>, A.I. Bulnaev, O.M. Zorenko  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Technical University)

**Summary.** The results of examination for air radon contents in 800 living and public buildings of Irkutsk are presented that enabled to divide the areas of the town according to thru radon danger degree with existing hygienic standards. The received data permitted to make up the radon danger map of the town and value the annual year dosage load for the population due to living conditions.

**Key words:** the air radon contents of living buildings, dosage load, equivalent balance volume activity of radon isotopes.

В большинстве стран мира, в том числе и в России, суммарная доза облучения населения на 60-70% обусловлена природными радиационными источниками, на долю медицинских процедур приходится 30-40%, вклад же техногенных источников, включая вклад радиационных аварий, не превышает 1%. [1]. Значительные отличия доз облучения населения отдельных регионов от средненациональных и среднемировых чаще всего обусловлены различным уровнем содержания радона в воздухе жилых помещений. Радон в жилые помещения поступает, главным образом, из геологического пространства под зданиями и из строительных материалов [2]. При этом доза облучения на 90-95% обусловлена вдыханием не самого радона, а дочерних продуктов его распада (ДПР) — изотопов: полоний-218, висмут-214 и свинец-214. В связи с тем, что указанные радионуклиды являются короткоживущими альфа- и бета-частицами, большая часть осевших в дыхательном тракте радионуклидов здесь же и распадается, облучая в основном эпителиальные клетки бронхиального дерева, доза на которых в 5 — 6 раз выше, чем на собственно легочную ткань [3]. В этой связи, основные негативные последствия от воздействия радона проявляются увеличением числа случаев заболеваний раком легких. Кроме того, у лиц, в течение длительного времени находящихся в атмосфере с относительно высоким уровнем содержания радона регистрируется увеличение числа случаев неблагоприятных генетических эффектов и патологических нарушений системы кроветворения.

В разных регионах страны влияние определяющих факторов высоких концентраций радона в жилых помещениях имеет свои особенности, которые зависят от геологического строения, концентрации радиоэлементов в породах, почвах, подземных водах, коэффициента эманирования, наличия разрывной тектоники.

В 1992 году была составлена карта районирования территории России по степени радоноопасности масштаба 1 : 10 000 000, на которой были выделены опасные, потенциально опасные и безопасные регионы проживания. Прибайкальский регион был отнесен к потенциально опасным по радону в связи с тем, что в платформенном чехле присутствуют специализированные на уран осадочные породы [4]. В 1994 году Правительство РФ приняло Федеральную программу снижения уровня

облучения населения России от природных источников радиоактивного излучения (программа «РАДОН») [5]. Программа предусматривала детальное радиационное обследование жилых и производственных помещений населенных пунктов страны для оценки доз облучения, выявления объектов с повышенным содержанием радона в воздухе и осуществления защитных и профилактических мероприятий. Это обусловило необходимость обследования жилого и производственного фонда города Иркутска на содержание радона в воздухе помещений.

### Материалы и методы

Лаборатория радиационного контроля (ЛРК) Иркутского государственного технического университета (ИрГТУ) аккредитована Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) в качестве компетентной и независимой в проведении работ по оценке радиационной безопасности и, в том числе, по определению радона в помещениях (Аттестат аккредитации САПК.RU.0001.441289 от 19.10.2006 Ростехрегулирования в Государственном реестре.

Обследование проводилось путем измерений средней объемной активности (СОА) радона на основе метода сорбции. Этот метод предполагает применение активированного угля и основан на экспонировании открытых с одного конца сорбционных колонок СК-13, заполненных регенерированным активированным углем. За период экспонирования слой активированного угля в колонке сорбирует определенное количество радона в зависимости от его объемной активности в помещении и влажности воздуха, оказывающей заметное влияние на сорбционную способность активированного угля. Активность радона в угле сорбционной колонки определяют по интенсивности гамма-излучения короткоживущих дочерних продуктов радона —  $Pb^{214}$  и  $Bi^{214}$  в состоянии радиоактивного равновесия. При этом активированный уголь из экспонированного адсорбера пересыпают в измерительный контейнер.

Для измерения активностей ДПР радона использовался комплект оборудования НПО «НИТОН» и аппаратно-программный комплекс «ПРОГРЕСС-ГАММА» на базе сцинтилляционного гамма-спектрометра с детектором NaI(Tl).

## Результаты и обсуждение

Таблица 1

Уровни годовых популяционных доз облучения  
в жилых помещениях, мЗв

Характеристика	ЭРОА района, Бк/м <sup>3</sup>		
	0-200	201-400	более 401
Интервал дозы, мЗв/г	0-3,4	3,4-6,8	6,8-64,0
Средняя доза, мЗв/г	1,7	5,1	35,5
Количество домов, ед.	627	40	20
Количество домов, %	91,3	5,8	2,9

ментгированных НРБ-99/09 для жилых помещений (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при концентрации радона в помещении до 200 Бк/м<sup>3</sup> человек получает дозу внутреннего облучения, составляющую 1,7 мЗв/год. Такое значение может быть принято для населения г.Иркутска в качестве фонового.

По рекомендациям МКРЗ уровень вмешательства (реализация архитектурно-планировочных мероприятий, позволяющих снизить emanацию радона в жилые помещения и увеличить объема вентиляции) соответствует концентрации радона 200 — 600 Бк/м<sup>3</sup> и дозе облучения от 3,0 до 10,0 мЗв/год — в жилых и концентрации радона 500 — 1500 Бк/м<sup>3</sup> и дозе облучения от 7,0 до 20,0 мЗв/год — в нежилых помещениях. Количество таких зданий в г.Иркутске составляет 6% — жилых и 4,5% — нежилых от общего числа обследованных.

Около 3% составляют здания, для которых регламентирующие документы [8] рекомендуют на добровольной основе проводить мероприятия по перепрофилированию. Общее количество таких помещений из 800 обследованных составило 23. При этом, более 50% (13 зданий) из них это частные жилые дома, сосредоточенные, в основном, в Правобережном административном округе (предместья Марата, Радищево, Рабочее). Многоквартирные дома составляют 30% от общего числа (7 зданий). Также среди них есть и нежилые помещения — 3 здания (13%). Дозовая нагрузка в таких домах колеблется от 6,8 до 64,0 мЗв/г — в жилых и от 9,0 до 76,0 мЗв/г — в нежилых. Для принятия конкретных решений в отношении таких зданий следует провести детальное обследование радоноопасных районов города.

Таким образом, полученные данные скринингового обследования жилого фонда и общественных зданий г.Иркутска показали, что практически десятая часть населения подвергается воздействию повышенных концентраций радона, это приводит к превышению популяционной дозовой нагрузки в 3 — 60 раз и может стать причиной возникновения дополнительного числа случаев стохастических эффектов, в том числе заболеваний раком легких.

В ряду практических вопросов по реализации требований закона «О радиационной безопасности населения» [6] и норм радиационной безопасности «НРБ-99» [5] наиболее актуальным является вопрос обеспечения соблюдения действующих гигиенических нормативов по ограничению облучения за счет природных источников ионизирующего излучения во вновь строящихся и существующих жилых и общественных зданиях и сооружениях. Нормируемой величиной в зданиях является среднегодовое значение эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) изотопов радона. Во вновь строящихся зданиях ЭРОА радона не должна превышать 100 Бк/м<sup>3</sup>, а в эксплуатируемых зданиях она не должна превышать 200 Бк/м<sup>3</sup>. В тоже время, в соответствии с действующими нормативными документами предельно допустимая доза облучения населения за счет всех природных источников излучения не должна превышать 1 мЗв/год, доза, превышающая 5 мЗв/год считается повышенной, 10 мЗв/год — высокой [8].

Целью настоящего исследования является выполнение работ по оценке уровней облучения населения за счет радона и разработке комплекса мероприятий по обеспечению радиационной (радоновой) безопасности на территории города Иркутска. В этой связи проведено определение содержания радона в холодный период года в 800 зданиях массового скопления людей: муниципальных дошкольные и образовательные учреждения, культурно-развлекательные учреждения, жилые дома в разных районах города: Правобережном, Октябрьском, Ленинском, Свердловском административных округах.

В результате проведенных исследований было установлено, что значения ЭРОА радона в 730 зданиях (91%) находятся в пределах нормы (до 200 Бк/м<sup>3</sup>). Повышенные значения содержания радона были отмечены в 45 (6%) зданиях (200 Бк/м<sup>3</sup> — 400 Бк/м<sup>3</sup>), высокие — в 25 (3%) зданиях (свыше 400 Бк/м<sup>3</sup>). Наибольшие концентрации радона в воздухе жилых и общественных зданий регистрируются в районе Студенческого городка, микрорайонов Приморский и Университетский, а так же на территории предместья Марата и Радищево.

Для оценки уровня облучения населения был произведен пересчет ЭРОА в дозу внутреннего облучения радона и продуктами его распада. По рекомендациям 65-ой Публикации Мировой Комиссии по Радиологической защите коэффициент перехода от ЭРОА радона к индивидуальной дозовой нагрузке при нахождении в жилом помещении 7000 ч/год равен  $1,7 \cdot 10^{-2}$  [7].

Для оценки годовых доз облучения на территории города Иркутска рассчитаны популяционные дозовые нагрузки относительно концентраций радона, регла-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барковский А.Н., Терентьев М.В., Стамат И.П. Предисловие // АНРИ: Научно-информационный журнал. — М., 1997. — №3 (9). — С. 10-12.
2. Глушинский М.В., Крисюк Э.М. Последствия воздействия на организм радона и продуктов его распада. // АНРИ: Научно-информационный журнал. — М., 1997. — №3 (9). — С. 16-19.
3. Максимовский В.А., Харламов М.Г. Районирование территории России по степени радоноопасности. // АНРИ: Научно-информационный журнал. — М., 1997. — №3 (9). — С. 66-73.
4. Крисюк Э.М. Проблема радона — ведущая проблема обеспе-

- чения радиационной безопасности населения. / АНРИ. Научно-информационный журнал. — М., 1997. — №3 (9). — С. 13-16.
5. Нормы радиационной безопасности НРБ — 99 (СП 2.6.1.758-99). — М., 2000. — 119 с.
  6. Федеральный закон от 9 января 1996 г. N 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».
  7. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах. / Публикация 65 МКРЗ. — М., 1995. — 68с.
  8. Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения / Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.6.1.1292-03. Минздрав России. — М., 2003. — 36 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Макаров Олег Александрович — профессор кафедры, д.м.н.,  
Булнаев Александр Иосифович — профессор, д. г.-м.н.,  
Зоренко Ольга Михайловна — ассистент.

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ ДЕВЯТИ АУТОСОМНЫХ МИКРОСАТЕЛЛИТНЫХ ЛОКУСОВ ДНК В ПОПУЛЯЦИИ БУРЯТ БАЙКАЛЬСКОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Елена Николаевна Исаева, Юрий Сергеевич Исаев, Игорь Жанович Семинский  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра судебной медицины с основами правооказания, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев,  
кафедра биологии с курсом медицинской генетики, зав. — д.б.н., проф. А.А. Майборода)

**Резюме.** В настоящей работе представлены данные о распределении частот аллелей девяти аутосомных STR-локусов (F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS) в популяции бурят байкальского региона Восточной Сибири. Рассчитаны основные параметры, представляющие судебно-медицинский интерес.

**Ключевые слова:** STR-локусы, генетическое разнообразие, популяционные исследования населения России (Буряты байкальского региона), ДНК-идентификация.

## VARIABILITY OF CHROMOSOME ALLEL LOCUSES DNA IN THE ABORIGINES OF EAST SIBIRIA

E. Isaeva, Y. Isaev, I. Seminsky  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Were are criminalistic analysis of the allel locuses F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS in the population aborigines of East Sibiria.

**Key words:** autosom microsatellite, genetic diversity, population studies in Russia (Baikal's region buryat), DNA-identification.

Одним из важнейших направлений деятельности судебно-медицинской службы в раскрытии наиболее тяжких преступлений против жизни и здоровья граждан является идентификация личности. Определенные успехи, достигнутые в этой области, во многом обусловлены неразрывной связью инновационных разработок судебно-медицинской науки с экспертной практикой.

В этих целях широко используются технологии геной инженерии, основанные на исследовании отдельных участков геномной ДНК человека, которые строго специфичны для каждого индивидуума.

До 1988 года разнообразие применяемых в экспертной практике ДНК-маркеров было невелико, но на сегодняшний день эксперты располагают большим количеством самых разнообразных ДНК-маркеров, различающихся по своим свойствам и информативности.

Изменчивость коротких tandemно повторяющихся последовательностей (Short Tandem Repeats — STR), или микросателлитов, диспергированных по всему геному человека, активно изучается в связи с проблемами ДНК-идентификации личности и определения степени генетического родства между индивидами [2,4].

Одним из базовых вариантов молекулярно-генетической технологии является анализ полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК с помощью гель-электрофореза с последующей визуализацией электрофоретической картины путем окрашивания серебром. Этот методический подход подробно описан, и его принципы положены в основу индивидуализирующих систем ПДАФ-типа, широко используемых в судебно-медицинской молекулярно-генетической экспертизе [1].

Несмотря на прогресс в создании баз данных по распределению аллелей STR-локусов в региональных группах населения мира, сведений о полиморфизме STR-локусов для популяций России пока еще явно недостаточно.

**Цель** настоящего исследования: систематизированное исследование распределения аллелей локусов F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS среди бурят, не являющихся кровными родственниками, для уточнения базовых оценочных характеристик микросателлитов и повышения доказательности экспертного заключения.

## Материалы и методы

В настоящей работе проведено систематизированное исследование распределения аллелей локусов F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS среди представителей бурят — коренного населения байкальского региона Восточной Сибири, не являющихся кровными родственниками, с целью уточнения базовых оценочных характеристик микросателлитов и повышения доказательности экспертного заключения. Выборка для разных локусов составляла от 203 до 234 образцов.

Экспериментальная часть.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью стандартного метода, включающего обработку крови детергентом (1%-ный раствор додецилсульфата натрия) и протеиназой К ("Sigma"), а также очистку ДНК с помощью фенола и хлороформа [3]. Исследованная выборка состояла от 203 до 234-го неродственного индивидуума представителей бурят (по паспортным данным и опросам родственников) байкальского региона Восточной Сибири из числа фигурантов судебно-медицинских экспертиз по гражданским и уголовным делам.

Типирование аллельных вариантов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР, R.K. Saiki et al., 1998) путем энзиматической амплификации исследуемых локусов. Исследования выполняли на амплификационных наборах, разработанных в лаборатории НИИФ «АТГ-Биотех» г. Москва и рекомендованным к применению территориальным судебно-медицинским лабораториям системы Минздрава России (регистрационное удостоверение № ФС 012а2004/1631-05).

ПЦР проводили на программируемом амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва) в строгом соответствии с рекомендациями производителя наборов реагентов. Продукты полимеразной цепной реакции анализировали путем электрофореза в 8% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях (8% ПААГ с 8М мочевиной) с последующим окрашиванием геля серебром. Аллельные варианты идентифицировали с помощью специфичных аллельных маркеров лестниц (аллельных «лестниц»), входящих в комплектацию наборов реагентов. Специфичность проведенных реакций оценивали по введенным «положительным» и «отрицательным» контролям.

Таблица 1

Частоты встречаемости аллелей и другие статистические параметры для девяти STR-локусов у бурят Байкальского региона Восточной Сибири

Аллель	D13S317 (n=406)	D18S51 (n=406)	FGA (n=406)	TH01 (n=468)	D7S820 (n=406)	D16S539 (n=406)	FESFPS (n=444)	F13A01 (n=406)	LPL (n=468)
3	-	-	-	-	-	-	-	0,0296	-
4	-	-	-	-	-	-	-	0,0739	-
5	-	-	-	-	-	-	-	0,0813	-
6	-	-	-	0,1429	-	-	-	0,4631	-
7	-	-	-	0,2946	0,0148	-	-	0,0862	-
8	0,1404	-	-	0,1830	0,2389	0,0640	-	-	0,0043
9	0,1552	-	-	0,2634	0,1059	0,2956	0,0045	-	0,0171
10	0,1552	0,0025	-	0,0089	0,1946	0,1232	0,1036	-	0,7393
11	0,2635	0,0025	-	0,0045	0,2512	0,1749	0,3919	-	0,0684
12	0,1823	0,0369	-	-	0,1429	0,2389	0,2883	-	0,1538
13	0,0739	0,1823	-	-	0,0443	0,0837	0,2027	-	0,0128
14	0,0222	0,2882	-	-	0,0074	0,0197	0,0090	0,0130	0,0043
15	0,0074	0,1404	-	-	-	-	-	0,0090	-
16	-	0,1010	-	-	-	-	-	-	-
17	-	0,0394	-	-	-	-	-	-	-
18	-	0,0591	0,0049	-	-	-	-	-	-
19	-	0,0394	0,0369	-	-	-	-	-	-
20	-	0,0271	0,0222	-	-	-	-	-	-
21	-	0,0197	0,1010	-	-	-	-	-	-
22	-	0,0419	0,1182	-	-	-	-	-	-
23	-	0,0123	0,2143	-	-	-	-	-	-
24	-	-	0,3079	-	-	-	-	-	-
25	-	0,0900	0,1108	-	-	-	-	-	-
26	-	-	0,0345	-	-	-	-	-	-
27	-	-	0,0099	-	-	-	-	-	-
29	-	-	0,0099	-	-	-	-	-	-
3,2	-	-	-	-	-	-	-	0,2463	-
9,3	-	-	-	0,103	-	-	-	-	-
21,2	-	-	0,0025	-	-	-	-	-	-
23,2	-	-	0,0074	-	-	-	-	-	-
24,2	-	-	0,0049	-	-	-	-	-	-
25,2	-	-	0,0123	-	-	-	-	-	-
26,2	-	-	0,0025	-	-	-	-	-	-
MP	0,062	0,051	0,057	0,085	0,064	0,070	0,150	0,132	0,359
PD	0,938	0,949	0,943	0,915	0,936	0,930	0,850	0,868	0,641
PIC	0,80	0,83	0,80	0,74	0,78	0,77	0,66	0,67	0,39
PE	0,680	0,778	0,738	0,525	0,475	0,605	0,553	0,475	0,126
PI	3,17	4,61	3,90	2,07	1,85	2,54	2,22	1,85	0,86
H(ob)	0,842	0,892	0,872	0,759	0,729	0,783	0,775	0,729	0,419
H(ex)	0,825	0,845	0,822	0,781	0,810	0,799	0,713	0,706	0,425

Примечание. MP — вероятность случайного совпадения генотипов; PD — дискриминирующий потенциал; PIC — информационное содержание полиморфизма; PE — исключающий потенциал; PI — индекс отцовства; H(ob) — наблюдаемая гетерозиготность; H(ex) — ожидаемая гетерозиготность; n — число хромосом.

Для расчета частот встречаемости аллелей микросателлитов использовали программу PowerStats v.1.2. ("Promega Corp."). Консервативные значения аллельных частот вычисляли как величину верхней границы 95% доверительного интервала.

Ожидаемую гетерозиготность ( $H_{exp}$ ) и параметры информативности полиморфизма исследованных микросателлитов, представляющие судебно-медицинский интерес, также как дискриминирующий потенциал, индекс полиморфизма, вероятность случайного совпадения, потенциал исключения и усредненный индекс отцовства, вычисляли с помощью программы PowerStats v.1.2. ("Promega Corporation").

Возможные отклонения генотипических частот исследованных локусов от равновесия Харди-Вайнберга (PXB) проверяли при помощи пакета компьютерных программ Arlequin v.3.11 (S. Schneider, D. Roessli, L. Excofier, 2000) с использованием модифицированного алгоритма «марковских цепей» — теста, аналогичного точному тесту Фишера, а так же по критериям  $\chi^2$  и G-статистики с использованием компьютерной программы RxC (Rows x Columns) на основе алгоритма описанного (D.A. Roff, P. Bentzen, 1989).

### Результаты и обсуждения

В таблице 1 представлены данные о распределении частот аллелей девяти STR-локусов (F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS) у представителей популяции бурят байкальского региона Восточной Сибири.

По результатам различных тестов, наблюдавшееся распределение генотипов для исследованных локусов не отклонялось от PXB. Показано, что наблюдаемое в популяции бурят Байкальского региона распределение частот генотипов значимо соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, что указывает на однородность исследованной выборки. Результаты тестов хорошо коррелируют между собой, что с учетом объема выборки позволяет заключить о действительном отсутствии отклонений от PXB для изученных локусов.

Существенной характеристикой локусов при идентификационном исследовании является информативность. Высокоинформативными маркерами при изучении популяции бурят можно считать локусы D18S51, FGA, D13S317 (PIC 0,80-0,83). В этих локусах наименьшая вероятность совпадения и, соответственно, выше потенциал исключения. К информативным локусам так же можно отнести TH01, D16S539, D7S820 (PIC 0,74-0,78). Низкий уровень полиморфизма несет локус LPL (PIC 0,39).

Вместе с тем, основными величинами, характеризующими информативность локуса, являются вероятность случайного совпадения (MP) и дискриминирующая способность (PD). Информативность локуса тем выше, чем меньше MP и больше PD. Статистические параметры, представляющие судебно-медицинский интерес — дискриминирующий потенциал, индекс полиморфизма, вероятность случайного совпадения, потенциал исключения и усредненный индекс отцовства представлены в таблице 1.

Полученные в настоящей работе характеристические данные о распределении аллелей девяти полиморфных локусов хромосомной ДНК среди бурят байкальского региона Восточной Сибири могут быть использованы для получения референтных данных для вычисления необходимых расчётных параметров при интерпретации результатов судебно-медицинских молекулярно-генетических идентификационных экспертиз и создания банков генетической информации. Представляется перспективным дальнейшее исследование изменчивости STR-локусов для уточнения базовых оценочных характеристик других микросателлитов и повышения эффективности экспертного применения индивидуализирующих систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов П.Л. Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установлении родства: Методические указания. — М.: Минздрав РФ, 1999. — 12 с.
2. Brinkmann B., Junge A., Meyer A., Wiegand P. Population genetic diversity in relation to microsatellite heterogeneity. // Hum. Mutat. — 1998. — Vol. 11. — P. 135-144.
3. Sambrook J., Fritsch E.E., Maniatis T.R. Molecular cloning. A Laboratory Manual. Cold Spring Harbour. — N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989.
4. Sun G., McGarvey S.T., Bayoumi R., et al. Global genetic variation at nine short tandem repeat loci and implications on forensic genetic. // Eur. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 11. — P. 39-49.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Исаева Елена Николаевна — Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы,  
заведующая судебно-биологическим отделением; тел. 8-(39-52)-33-35-16  
Исаев Юрий Сергеевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,  
Семинский Игорь Жанович — заведующий кафедрой патологии, профессор, д.м.н.

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КОЛЕСНИКОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., АТАМАНЮК А.Б. — 2011  
УДК 613.2:378.17

## ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ В СВЯЗИ С ИХ ОБРАЗОМ ЖИЗНИ

Ольга Арнольдовна Карабинская, Владимир Григорьевич Изатулин, Олег Александрович Макаров,  
Оксана Владимировна Колесникова, Алексей Николаевич Калягин, Александр Болеславович Атаманюк  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Рассматриваются основные проблемы питания студентов, первых курсов, обусловленные их образом жизни, которые существенно влияют на показатели здоровья, учебной деятельности и процесс адаптации. В результате обследования 350 студентов медико-профилактического факультета было установлено следующее: 94% студентов отмечают, что не соблюдают режим питания; 25% студентов не завтракают на первом курсе, 39% на втором, 45% на третьем; 8% питаются 1 раз в день, 73% — 2-3 раза в день. И лишь 30% студентов принимают пищу, как и рекомендовано врачами-диетологами, 4-5 раз в день. К сожалению, во многих случаях наблюдается нарушение не только режима питания, но и качественного состава пищи.

**Ключевые слова:** образ жизни, студенты, сбалансированное и рациональное питание.

## THE BASIC PROBLEMS OF A FOOD OF STUDENTS IN CONNECTION WITH THEIR WAY OF LIFE

O.A. Karabinskaya, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, O.V. Kolesnikova, A.N. Kalyagin, A.B. Atamanjuk  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The basic problems of a food of the students, the first courses, caused by their way of life which essentially influence indicators of health, educational activity and adaptation process are considered. As a result of inspection of 450 students of mediko-preventive faculty the following has been established: 94 % of students notice that don't observe a diet; 25 % of students haven't breakfast at the first year, 39 % on the second, 45 % on the third; 8 % eat once a day, 73 % - 2-3 once a day. And only 30 % of children accept food, as well as 4-5 times a day are recommended dietitians. Unfortunately, in many cases infringement not only a diet, but also qualitative structure of food is observed.

**Key words:** way of life, the students, balanced and a balanced diet.

Важнейшим условием сохранения и улучшения здоровья является здоровый образ жизни, формирование которого составляет основу первичной профилактики многих заболеваний.

На организм студентов, особенно, младших курсов большое влияние оказывает изменение привычного уклада жизни. Увеличение объема информации, новая по сравнению со школой форма ее подачи, необходимость самостоятельно распределять время и организовывать свой быт (особенно для иногородних студентов) повышает нагрузку на психоэмоциональную сферу.

Для нормального функционирования организма студентов, в этот не простой и ответственный период, питание играет далеко не последнюю роль.

Основными гигиеническими требованиями к питанию являются следующие:

- рацион питания должен соответствовать возрастным особенностям человека;
- пища должна быть разнообразной и сбалансированной по содержанию различных веществ;
- суточный рацион питания должен быть правильно распределен по калорийности между завтраком, обедом и ужином;
- необходимо строго соблюдать время приемов пищи и промежутков между ними.

В студенческом возрасте еще не завершено формирование ряда физиологических систем, в первую очередь нейрогуморальной, поэтому молодой организм очень чувствителен к нарушениям сбалансированности пищевых рационов. Наиболее существенные изменения происходят в характере питания студентов, приехавших в город из сельской местности, где пищевые рационы содержат значительное количество растительных продуктов.

Цель работы: изучить характер и особенности питания студентов медицинского вуза.

## Материалы и методы

В ходе исследования было опрошено более 450 студентов первых лет обучения, из них 22% составляли юноши и 88% — девушки. В возрасте 18-19 лет — было большинство (48,3%) опрошенных, в возрасте 20-22 лет — 37,2%, от 17 до 18 лет — 12,8%, и возрастную группу старше 22 лет составляли 1,8%. Студенты обучались на медико-профилактическом факультете.

Гигиеническая оценка адекватности питания осуществлялась согласно рекомендациям, предложенным академиком РАМН, профессором Г.И. Румянцевым (2000). Основой для изучения рациональности питания

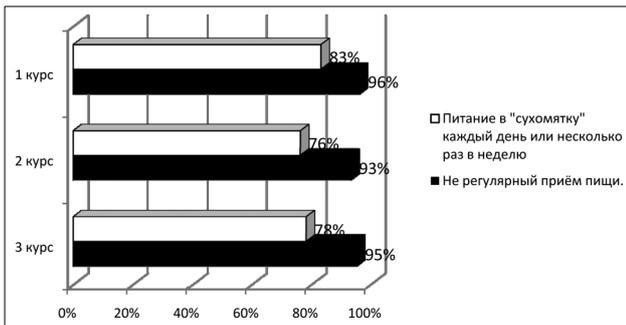


Рис. 1. Режим питания студентов первых курсов

служили данные анкет, содержащие информацию по следующим показателям: пол, возраст, режим питания, усредненные данные об индивидуальном наборе продуктов, входящих в состав рациона питания и др. показатели.

Статистический анализ проводили с использованием компьютерных программ Excel, Statgrafics, пакета программ Statistica v. 6.0, с использованием сглаживания методом скользящей средней, кросскорреляционного анализа (коэффициент Пирсона), корреляционного анализа (коэффициент Спирмена), дисперсионного анализа.

### Результаты и обсуждение

Различные нарушения питания особенно ярко проявляются в студенческие годы, трудно соблюдать режим питания из-за неуклонно увеличивающейся учебной нагрузки, из-за стиля и образа жизни студентов, а также не всегда стабильного материального положения.

Выявлено, что студенческое питание, характеризуется не регулярным приёмом пищи. Согласно опросу, 96% первокурсников не принимают пищу в определённое время, и такая тенденция сохраняется на втором и третьем году обучения в вузе. Дефицит времени приводит к тому что, в течение рабочего дня 83% первокурсников питаются в «сухоямку» каждый день, или несколько раз в неделю. На втором и третьем курсах положение практически не улучшается: 76% и 78% анкетированных сохраняют этот режим питания (рис. 1).

Следствием этого у 41% первокурсников наблюдается дефицит, а в 9% случаев избыточная масса тела. Аналогичные результаты были [4] получены при изучении антропометрических показателей студентов вузов в других регионах.

Наиболее частым нарушением режима питания является отсутствие завтрака. Так, установлено, что число первокурсников, которые не завтракают или завтракают не каждый, день составляет — 28%. На втором и третьем курсах, число таких студентов возрастает до 39% и 45% соответственно (рис. 2).

Как видно из диаграммы, около половины студентов к третьему курсу не успевают принимать пищу перед занятиями, и что негативно — это становится «нормой» студенческой жизни.

Исследования последних лет показали, что между успеваемостью и режимом питания существует прямая зависимость: студенты, приступающие к занятиям

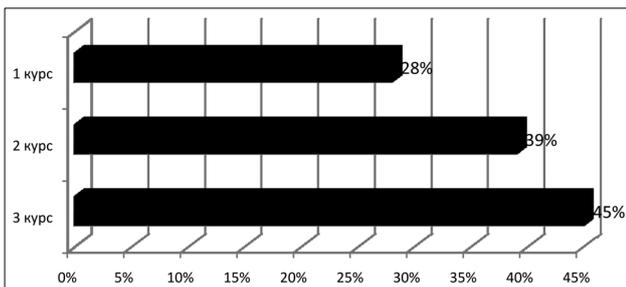


Рис. 2. Число не завтракающих студентов (%).

натощак, хуже усваивают учебный материал. Поэтому особое внимание необходимо уделять не только приёму завтрака перед рабочим днём, но и его качеству. Диетологи считают, что завтрак должен состоять обязательно из горячего блюда и горячего тонизирующего напитка и содержать полноценные белки в количестве не менее 25-30 г (животный и растительный), около 30 г жира и 100 г углеводов [1].

Необходимой составляющей полноценного питания является режим питания, предполагающий 3-4 разовый приём пищи в течение дня. Наиболее оптимальный режим, когда приём пищи осуществляется в одно, и тоже время, а интервалы времени между ними не превышают 4-5 часов. Такой режим приёма пищи обеспечивает постепенное поступление питательных веществ и энергетического материала в течение периода максимальной активности. Проведённое анкетирование выявило дисбаланс в режиме питания студентов, который проявляется не только в снижении кратности приёма пищи, но и в увеличении интервалов между приёмами. На третьем курсе отмечается уменьшение числа студентов принимающих пищу 3 раза в день. Если, на первом и втором курсах они составляли по 18%, то на третьем курсе их количество уменьшилось до 6%. Число студентов, принимающих пищу 2 раза в день, напротив, значительно выросло. Так на первом курсе их число составляло 73%, на втором 80%, а на третьем увеличилось до 86%.

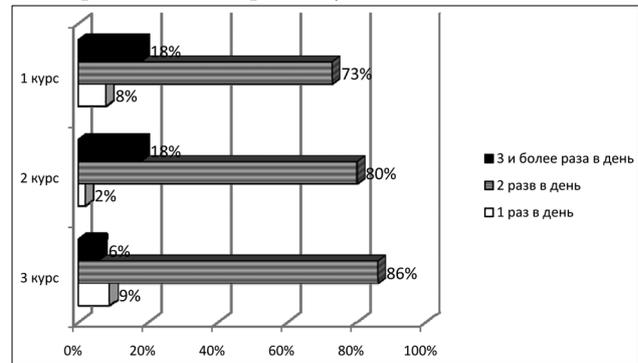


Рис. 3. Кратность приёма пищи в течение суток

Установлено, что 8% первокурсников принимают пищу в течение дня только 1 раз, что абсолютно не соответствует рекомендованным гигиеническим нормам питания. На втором курсе количество таких студентов уменьшается до 2%, а на третьем курсе каждый 10 студент принимает пищу один раз в день (10%) (рис.3).

Учебное расписание на третьих курсах составлено так, что получасовые перерывы между занятиями, расходуются практически на проезды между учебными базами, а на приём пищи не остаётся времени.

Недостаток времени между занятиями, влияет и на увеличение интервалов между приёмами пищи. Из результатов анкетирования выявлено, что у 16% первокурсников интервал между приемами пищи составляет 6 и более часов, на втором курсе таких студентов 12%, а на третьем курсе их количество увеличивается и составляет 22%.

Исследования показали, что неполноценное и несбалансированное питание наносит вред не только здоровью студентов, но и негативно отражается на усвоении ими учебного материала и на результатах образовательного процесса в целом. Негативное обстоятельство, которое выявил социологический опрос это ухудшение и удорожание питания в студенческих столовых. В связи с экономическим кризисом в стране произошло резкое подорожание стоимости обедов, при этом ухудшилось и качество кулинарной обработки, что сделало общественное питание недоступным для каждого третьего студента. Из студентов первых лет обучения 65% пользуются предприятиями общественного питания, но в последние годы почти в два раза увеличилось число студентов питающихся только в буфетах. Это увеличи-

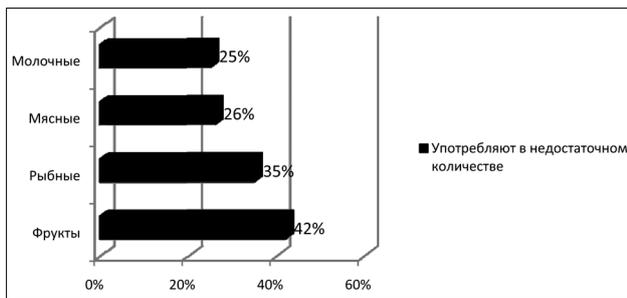


Рис. 4. Субъективная оценка недостатка ингредиентов в пищевом рационе

чило чрезмерное потребление жидкости, в виде массы различных напитков, снизило полноценность питания и его соответствие возрастным нормам.

Исследования также выявили, что в студенческой среде популярен «американский» стиль питания — употребление большого количества бутербродов, которые запиваются газированными напитками, с небольшим содержанием овощей и фруктов. В перерывах между занятиями большинство студентов перекусывают продуктами быстрого питания: шоколад, конфеты, газированная вода, а также используют жевательную резинку.

Несколько слов о бесполезной, нездоровой но, к сожалению очень популярной, особенно среди молодежи, пище — фастфуде, чипсах, газированных напитках и др. О вреде перечисленных продуктов знает около 80% наших студентов. При этом 35% — увлекаются фастфудом;

В 2004-м году С. Морган снял фильм «Двойная порция» («Super Size Me»), в котором проверил на себе пропагандируемую безопасность фастфуда. Он и другие исследователи в эксперименте показали, что «американский образ питания» вызывает резкое повышение уровня холестерина, нарушение функции печени, ухудшение состояния здоровья накопление избыточной массы тела [5].

Более половины опрошенных студентов первых лет обучения считают своё питание разнообразным, а 35% указывают на недостаток в рационе молочных, мясных и рыбных продуктов, фруктов и овощей (рис. 4).

Негативную роль, при этом играют отсутствие элементарных знаний об организации рационального питания. Анкетирование студентов 1-3-го курсов ИГМУ показало, что почти половина из них (45%) не владеет основами рационального питания, и не могут самостоятельно его организовать. В основном (52%) студенты не обращают внимание на качественный состав пищи (её биологическую ценность), а ориентируются главным образом на количество пищи.

Следующей проблемой питания является избыток потребления жиров, легкоусваиваемых углеводов, хлеба, картофеля, макаронных изделий и катастрофически

малое использование в меню фруктов, овощей и соков. Недостаточно по рациональным нормам использование молочных продуктов и рыбы.

Исследования показали, что большую часть суток студенты ведут малоподвижный образ жизни (за исключением тех, кто занимается спортом). Чтобы предупредить последствия этого студентам необходимо больше включать в рацион растительную пищу, богатую пищевыми волокнами. На протяжении всего периода учебы, и особенно во время экзаменационной сессии, большое внимание следует уделять потреблению витаминов — свежих фруктов и овощей, зелени, плодово-ягодных отваров и сиропов. Согласно нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации студенты относятся к работникам преимущественно умственного труда. Для юношей потребность в энергии должна составлять 2450 ккал, для девушек — 2000 ккал. Потребность в белках, соответственно — 72 г и 61 г; в жирах 81 г и 67 г; в углеводах — 358 и 289 г. Потребность в витаминах и минеральных веществах также приравнивается к таковым для лиц 1 группы интенсивности труда [1].

Среди причин, которые не позволяют самостоятельно организовать рациональное питание студентов, опрошенные на первое место поставили организационные («не хватает времени») — 30%. Экономическая причина оказалась на втором месте — 25%.

При анализе ориентированности опрошенных на физиологичность питания было выявлено, что только 65% планируют придерживаться принципов рационального питания, и, только 28% связывают свою будущую профессиональную деятельность с вопросами физиологичного питания. Это, несмотря на то, что реально профессиональная деятельность выпускников факультетов непосредственно связана с вопросами питания.

Если подвести итог, то можно сказать, что большинство студентов питаются нерегулярно, перекусывая на ходу, часто не запивают пищу. В рационе питания многих преобладают углеводы, т.к. за счет них легче восполнить энергетические затраты. Беспокоит рост популярности у студентов продуктов питания быстрого приготовления, содержащих в большом количестве различные ароматизаторы, красители, модифицированные компоненты.

Опрос так же показал, что организация рационального питания в вузе востребована студентами, и принесла бы ощутимую пользу в повышении уровня здоровья и рационализации общего режима дня. Несомненно, также, и то, что организация физиологически правильного питания студентов имеет важное и учебно-воспитательное значение, иллюстрирующее практическое применение принципов рационального питания, повышая ориентированность будущих специалистов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березина И.С., Бритвин В.В., Гольчикова Н.Ю., Дожук И.В. Школа здоровья: Учебное пособие. — Архангельск: Архангельский медицинский колледж, 2010. — 112 с.

2. Галкин А.А., Одинов Н.И. Анализ мотивации рационального питания студентов ГМА на медицинских и немедицинских факультетах. // Материалы II-ой региональной науч.-практ. конф. / Под ред. И.В. Шешунова, Е.Н. Касаткина. — Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2007. — С. 27.

3. Румянцев Г.И. Гигиена. — Изд.2-е, доп. и перераб. — М.: Медицина, 2000. — 608с.

4. Сахарова О.Б., Лапардин М.П., Кику П.Ф., Гришианов А.В. Организация общественного питания в Дальневосточном государственном университете и заболеваемость студентов. // Современные наукоемкие технологии. — 2009. — №3. — С. 87-93.

5. Фастфуд без вреда /[http://doctor-travel.ru/vkusnaya\\_zhizn/gruppy\\_diet/256/](http://doctor-travel.ru/vkusnaya_zhizn/gruppy_diet/256/)

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

Карабинская Ольга Арнольдовна — ассистент,

Изатулин Владимир Григорьевич профессор д.м.н., Макаров Олег Александрович — профессор, д.м.н.,

Колесникова Оксана Владимировна — ассистент, к.б.н.,

Калягин Алексей Николаевич — проректор по лечебной работе и последипломному образованию, доцент, д.м.н.,

Атаманюк Александр Болеславович заведующий курсом, доцент, к.м.н.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЛУБСАНДОРЖИЕВА П.Б., ПЕТРОВА С.В., БОЛДАНОВА Н.Б., ШАНТАНОВА Л.Н. — 2011  
УДК 615.32

## АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АДАПТОГЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА *IN VITRO*

Пунцык-Нима Базыровна Лубсандоржиева<sup>1</sup>, Светлана Владимировна Петрова<sup>1</sup>,  
Наталья Батлаевна Болданова<sup>2</sup>, Лариса Николаевна Шантанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

<sup>2</sup> Байкальский институт природопользования СО РАН, директор — чл.-корр. РАН А.К. Тулохонов)

**Резюме.** Антиоксидантная активность этанольных извлечений адаптогенного средства Кардекаим и его компонентов убывает в ряду: плоды кардамона (порошок сухой) > корневища имбиря (порошок сухой) > корневища имбиря (свежие) > Кардекаим > побеги караганы гривастой > корневища девясила высокого > плоды кардамона (цельные).

**Ключевые слова:** адаптогенное средство, антиоксидантная активность, кардекаим.

## ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ADAPTOGENIC VEGETABLE REMEDY *IN VITRO*

P.B. Lubsandorzheeva, S.V. Petrova, N.B. Boldanova, L.N. Shantanova

<sup>1</sup>The Institute of General and Experimental Biology SD RAS; <sup>2</sup> Baikalian Institute of Nature Management SD RAS)

**Summary.** The antioxidant activity of adaptogenic remedy Kardekaim and its components ethanolic preparations decreases in the following sequence: *Elettaria cardamomum* (dried fruits powder) > *Zingiber officinale* Roscoe (dried rhizomes powder) > *Z. officinale* (fresh rhizomes) > Kardekaim > stems of *Caragana jubata* L. > rhizomes of *Inula helenium* L. > *E. cardamomum* (fresh fruits).

**Key words:** adaptogenic remedy, antioxidant activity.

Несмотря на увеличивающийся арсенал растительных адаптогенов, разработка и внедрение новых средств с адаптогенной активностью из широко распространенного и доступного растительного сырья остается актуальной задачей практической фармации. Нами была разработана рецептура растительного средства (условное название Кардекаим), обладающего адаптогенной активностью, и состоящего из очищенной древесины *Caragana jubata* (Pallas) Poiret (караганы гривастой), корневищ *Zingiber officinale* Roscoe (имбиря) и *Inula helenium* L. (девясила высокого), семян *Elettaria cardamomum* (кардамона настоящего) [3].

Цель данной работы — определение содержания биологически активных веществ (БАВ) в Кардекаиме и его антиоксидантной активности (АОА) *in vitro*.

### Материалы и методы

В качестве сырья использованы цельные плоды кардамона, свежие корневища имбиря, а также сухие порошки этих пряностей, приобретенные в торговой сети (производитель ООО «Новосибирский пищевой комбинат»). Одревесневшие побеги караганы гривастой собраны осенью 2008 г. в окрестностях с. Далахай Закаменского района Бурятии. Из отдельных компонентов «Кардекаима» и исходной растительной смеси получены 40% спиртовые настойки (1:10). Из одревесневших побегов караганы, очищенной от коры, получены 2 экстракта сухих: экстракт водный — путем 5-кратной экстракции очищенной водой при комнатной температуре (выход 6,0% от массы сырья); экстракт спиртовый — получен последовательной экстракцией 80% и 40% этанолом шрота караганы после водной экстракции (выход 8,4%), содержащий гидрофобные и среднеполярные вещества. В извлечениях определено содержание полифенолов в пересчете на танин и аскор-

биновой кислоты по известным методикам (табл. 1). Состав летучих компонентов в настойках изучен с использованием хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent Packard HP 6890 N с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5973) в качестве детектора. Использовалась кварцевая колонка HP-5 MSD с внутренним диаметром 0,25 мм. Качественный анализ основан на сравнении экспериментальных данных и из библиотеки хромато-масс-спектрометрических данных индивидуальных веществ растительного происхождения. Данные опыта приведены в табл. 2.

Для определения АОА использована модельная смесь из желточных липопропротеидов [2]. Величину АОА экстрактов и настоек оценивали по концентрации испытуемого раствора в (г/л)<sup>-1</sup>, необходимой для ингибирования образования продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) на 50%.

Таблица 1  
Антиоксидантная активность и содержание биологически активных веществ в Кардекаиме и его компонентах

40 % спиртовые извлечения	АОА, (г/л) — <sup>1</sup>	Биологически активные вещества, %	
		Полифенолы	Аскорбиновая кислота
Кардекаим	4,3	2,63±0,17	16,77±0,630
<i>C. jubata</i>	3,3	1,03±0,06	3,07±0,03
<i>I. helenium</i>	1,2	3,84±0,07	7,70±0,01
<i>Z. officinalis</i> , свежие корневища	5,5	1,40±0,01	2,32±0,01
<i>Z. officinalis</i> , сухой порошок	8,2	8,27 ± 0,09	13,1 ± 0,11
<i>E. cardamomum</i> , цельные плоды	1,0	0,64 ± 0,03	0,81 ± 0,04
<i>E. cardamomum</i> , сухой порошок	10,0	1,94 ± 0,03	3,51 ± 0,06

## Результаты и обсуждение

Антиоксидантная активность настоек в (г/л) — убывает в ряду: *E. cardamotum*, порошок сухой (10,0) > *Z. officinale*, порошок сухой (8,2) > *Z. officinale*, свежие корневища (5,5) > кардекаим (4,3) > *C. jubata* (3,3) > *I. helenium* (1,2) > *E. cardamotum*, цельные плоды (1,0) (табл. 1)

Существенная разница (в 10 раз) в значениях АОА настоек из порошка сухого и цельных плодов кардамона объясняется различием в содержании фенольных антиоксидантов. Содержание полифенольных веществ в настойках из цельных плодов кардамона меньше в 3 раза, содержание аскорбиновой кислоты меньше в 4 раза, чем у сухого порошка. Основными компонентами спиртового извлечения из цельных плодов кардамона являются цинеол (12,1%), терпинилацетат (25,64%), терпинеол (4,2%), линалоол (2,7%), и др. минорные компоненты (табл. 2), что согласуется с литературными данными [10].  $\alpha$ - и  $\gamma$ -терпинены были основными компонентами, отвечающими за АОА эфирного масла кардамона [4]. Значения АОА спиртовых извлечений из сухих и свежих корневищ *Z. officinale* отличаются значительно (в 1,5 раза). Содержание полифенолов, аскорбиновой кислоты в извлечениях из свежих корневищ меньше в 5 раз, чем в сухих корневищах *Z. officinale*: 8,27 % и 1.40 % соответственно; 13,1% и 2,32% соответственно. Содержание БАВ в свежих и сухих корневищах *Z. officinale* отличается и качественным составом, на хроматограмме извлечения из свежих корневищ обнаружены 5 пиков, из сухих — 7 пиков. Известно, что в корневищах свежего *Z. officinale* содержатся гомологи ряда фенолов — гингеролы, доминирующим является [6]-гингероль, в высушенных корневищах *Z. officinale* доминируют дегидрированные формы гингеролов — шокаолы [6]. Такие компоненты, как 1,8-цинеол, терпинеол, линалоол, его ацетат, идентифицированные в спиртовом извлечении *E. cardamotum* (табл. 2), также содержатся в корневищах *Z. officinale* по литературным данным [12]. АОА проявляли компоненты *Z. officinale*: диарилгептаноиды [13], [6]-гингероль, [8]-гингероль, [10]-гингероль, [6]-шокаол. Наиболее эффективным антиоксидантом по сравнению с гингеролами в различных тест-системах признан [6]-шокаол из-за присутствия  $\alpha$ ,  $\beta$ - незамещенной кетонной части молекулы [8]. Как терапевтическое средство [6]-шокаол более предпочтителен, т.к. он менее токсичен, чем [6]-гингероль, что подтверждает целесообразность применения высушенных корневищ *Z. officinale* в традиционной медицине [9].

Содержание БАВ в водном и спиртовом экстрактах *C. jubata* составляет: аскорбиновой кислоты — 5,70% и 4,23% соответственно; полифенолов — 4,02% и 0,82% соответственно; полисахаридов в водном экстракте — 12,9%. Сравнение АОА извлечений из одревесневших побегов *C. jubata* показало, что наиболее эффективен экстракт спиртовый, ингибирующий образование МДА в наименьших концентрациях (0,011-0,022 мг/мл) на 69-78%. В надземной части *C. jubata* содержатся флавонолы: кверцетин, мирицетин, изорамнетин [5, 14], являющиеся эффективными антиоксидантами во мно-

Таблица 2  
Обнаружение отдельных веществ по данным хромато-масс-спектрометрии в 40 % этанольных извлечениях «Кардекаима» и его компонентов

Наименование веществ	Время удерживания	% от общего содержания	40 % этанольное извлечение
1,8-cineol	9,496	12,100	<i>E. cardamotum</i>
b-cis-terpineol	10,755	0,253	<i>E. cardamotum</i>
Linalool oxide	10,959	0,341	<i>E. cardamotum</i>
linalool	11,915	2,708	<i>E. cardamotum</i>
4-terpineol	14,555	1,296	<i>E. cardamotum</i>
$\alpha$ -terpineol	15,033	4,202	<i>E. cardamotum</i>
exo-2-hydroxycineole	16,187	0,379	<i>E. cardamotum</i>
terpinyl acetate	20,378	25,649	<i>E. cardamotum</i>
syringol	20,460	7,052	<i>C. jubata</i>
$\alpha$ -cariophyllene	23,800 23,794	2,256 1,708	<i>E. cardamotum</i> , Кардекаим
Trans-2-carene-4-ol	25,793	2,673	<i>E. cardamotum</i>
(s)-(+)-carvone acetate	27,034	3,637	Кардекаим
(s)-(+)-carvone	27,040	5,052	<i>E. cardamotum</i>
zingerone	29,325 29,313	8,707 1,684	<i>Z. officinale</i> , Кардекаим
alantolactone	35,871	18,232	<i>I. helenium</i>

гих исследованных системах *in vitro* [11]. В *C. jubata* содержится также сильный антиоксидант — пицеатанол, эффект которого обуславливают 4 гидроксильные группы и орто- (3',4') — дигидроксильная группировка [7]. Гидрофильные вещества *C. jubata* более эффективно подавляют образование МДА, чем среднеполярные вещества: АОА водного экстракта составляет 11,5 (г/л)<sup>-1</sup>. В содержащихся в *C. jubata* производных кверцетина (3 гликозида) и изорамнетина (3 гликозида) [5] углеводные части присоединены по положению 3 кольца А, а замещение ОН-групп на углеводные части снижает АОА флавоноидов. Более высокие значения АОА водорастворимых веществ *C. jubata* обеспечивают полифенолы, содержание которых выше в 4 раза, чем в 40% настойке. Таким образом, экстракт спиртовый из одревесневших побегов *C. jubata*, содержащий среднеполярные и липофильные вещества более эффективен в ингибировании перекисного окисления липидов, чем среднеполярные и водорастворимые вещества по отдельности.

БАВ спиртового извлечения *I. helenium* не отличаются эффективностью в подавлении образования МДА (табл.1). По данным хромато-масс-спектрометрии основным компонентом спиртового извлечения *I. helenium* является алантолактон (табл. 2). Известно, что в экспериментах *in vivo* алантолактон и изоалантолактон увеличивали АОА липидов печени по сравнению с  $\alpha$ -токоферолом [1].

Таким образом, биологически активные вещества *E. cardamotum*, *Z. officinale*, *C. jubata* вносят значительный вклад в суммарную АОА адаптогенного средства Кардекаим. Извлечения из высушенных плодов имбиря и кардамона проявляют более высокую антиоксидантную активность, чем извлечения из свежего сырья. Среднеполярные и липофильные вещества *C. jubata* имеют более высокие значения антиоксидантной активности, чем среднеполярные и водорастворимые вещества по отдельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мир-Бабаев Н.Ф., Серда Н.П. Антиокислительная активность алантолактона и изоалантолактона. // Хим. природ. соединений. — 1987. — № 5. — С. 752-753.  
2. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкина Ю.О. и др.

Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. // Лабораторное дело. — 1988. — № 5. — С. 59-62.

3. Лубсандоржиева П.Б., Шантанова Л.Н., Николаев С.М.

и др. Способ получения средства, обладающего адаптогенной активностью. // Заявка на изобретение № 2010125119/035722. Заявл. 18.06.2010 г.

4. Мишарина Т.А. Антиоксидантные свойства эфирных масел. // Прикладная биохимия и микробиология. — 2009. — Т. 45. № 6. — С. 710-716.

5. Умаров А., Батюк В.С., Халецкий А.М. Флавонолы *Caragana jubata*. // Хим. природ. соединений. — 1971. — № 4. — С. 522-523.

6. Badreldin H.A., Blunden G., Tanira M.O., Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. // Food and Chemical Toxicology. — 2008. — V. 43. — P. 409-420.

7. Cai Y.-Z., Sun M., Xing J., et al. Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. // Life Sciences. — 2006. — V. 78. — P. 2872-2888.

8. Dugasani S., Pichika M.R., Nadarajah V.D., et al. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. // J. of Ethnopharmacology. — 2010. — V. 127. — P. 515-520.

9. Goto C., Kasuya S., Koga K., et al. Lethal efficacy of extract

from *Zingiber officinale* (traditional Chinese medicine) of [6]-shogaol and [6]-gingerol in *Anisakis* larvae in vitro. // Parasitol Res. — 1990. — V. 76. — P. 653-656.

10. Lucchesi M.E., Smaja J., Bradshaw S., et al. Solvent free microwave extraction of *Elettaria cardamomum* L.: A multivariate study of a new technique for the extraction of essential oil. // Journal of Food Engineering. — 2007. — V. 79. — P. 1079-1086.

11. Montoro P., Braca A., Pizza C., De Tommasi N. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species. // Food Chemistry. — 2005. — V. 92. — P. 349-355.

12. Sacchetti G., Maietti S., Muzzoli M., et al. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. // Food Chemistry. — 2005. — V. 91. — P. 621-532.

13. Zhou C.X., Zhang X.Y., Dong X.W., et al. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property. // Chinese Chemical Letters. — 2007. — V. 18. — P. 1243-1246.

14. Zhu L., Xu X. Selective separation of active inhibitors of epidermal growth factor receptor from *Caragana jubata* by molecularly imprinted solis-phase extraction. // Journal of Chromatography A. — 2003. — V.991. — P. 151-158.

**Информация об авторах:** 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН,  
тел. 89146300703, e-mail: bprunic@mail.ru;  
Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна — с.н.с., к. фарм.н.,  
Петрова Светлана Владимировна — аспирант;  
Болданова Наталья Батлаевна — с.н.с., к.б.н.;  
Шантанова Лариса Николаевна — заведующая лабораторией, д.б.н., профессор

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ХАМНУЕВА Л.Ю., ЗУДАЕВ В.П., КОРНИЛОВ Н.Г., АНДРЕЕВА Л.С., ХАНТАКОВА Е.А., ПРОКОПЬЕВ М.В. — 2011  
УДК 616.37-006:616-071

### К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНОМЫ

Лариса Юрьевна Хамнуева<sup>1</sup>, Вячеслав Павлович Зудаев<sup>2</sup>, Николай Геннадьевич Корнилов<sup>1,2</sup>, Лариса Сергеевна Андреева<sup>1</sup>, Екатерина Александровна Хантакова<sup>1</sup>, Максим Владимирович Прокопьев<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева; <sup>2</sup>ГУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, отделение эндокринологии, зав. — В.П. Зудаев, отделение портальной гипертензии, зав. — д.м.н. Н.Г. Корнилов)

**Резюме.** В статье описана проблема ранней диагностики инсулиномы. Проведен обзор отечественных и зарубежных источников литературы по состоянию проблемы в настоящее время и описаны собственные клинические наблюдения больных с инсулиномой. Акцентируется внимание на неспецифичности клинической картины и обозначены основные клинико-патогенетические звенья заболевания.

**Ключевые слова:** инсулинома, лабораторные и инструментальные методы диагностики, лечение органического гиперинсулинизма

### TO THE PROBLEM OF EARLY DIAGNOSTICS OF INSULINOMA

L. Yu. Khamnueva<sup>1</sup>, V.P. Zudaev<sup>2</sup>, N.G. Kornilov<sup>1,2</sup>, L.S. Andreeva<sup>1</sup>, E.A. Khantakova<sup>1</sup>, M.V. Prokopiev<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Regional Hospital)

**Summary.** The problem of early diagnostics of insulinoma has been considered in the paper. A review of home and foreign sources of literature on the problem has been conducted and the own clinical observations of patients with insulinoma have been described. Attention was focused on the non-specificity of clinical picture and the basic clinical and the main pathogenetic links of the disease have been indicated.

**Key words:** insulinoma, laboratory and instrumental methods of diagnostics, treatment of organic hyperinsulinism.

Инсулинома является одной из немногих причин развития тяжелого эндогенного гиперинсулинизма. Согласно различным исследованиям, инсулинома относится к достаточно редким видам опухолей и частота ее встречаемости колеблется от 1 до 8 случаев на 1 млн. населения [1,2]. По результатам Национального онкологического реестра Испании среди всех нейроэндокринных опухолей на долю инсулиномы приходится около 8% образований [9]. Инсулинома может развиваться у больных разных возрастных групп, причем у женщин наблюдается в 1,5-2 раза чаще, по сравнению с мужчинами [5]. Средний возраст больных составляет от 42,7 до 57 лет, на долю женщин приходится от 56,6% до 65,6% больных [8,10,12,16,17,18].

В большинстве случаев — это одиночная солитарная опухоль, но также она может рассматриваться в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Известны неклассические варианты развития инсулиномы. Так, в литературе описан редкий случай развития инсулиномы у пожилой пациентки с сахарным диабетом 2 типа [11]. В основном размеры инсулином не превышают 2 см в диаметре, а более крупные опухоли преимущественно имеют злокачественный характер [2,3].

Диагностика инсулиномы представляет собой сложную задачу, поскольку симптомы гипогликемии носят неспецифический характер, которые могут проявляться в виде преходящих нервно-психических нарушений, адренергических симптомов, вегетативной дисфункции, требующих дифференциации с сердечно-сосудистыми, неврологическими и психиатрическими заболеваниями [1,4,5,14,15]. Поэтому, промежуток между появлением первых клинических признаков опухоли и правильной постановкой диагноза, как правило, составляет несколько лет. В связи с этим, в настоящее время актуальна проблема изучения и усовершенствования методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики инсулиномы. Предметом дискуссии являются критерии клинической и лабораторной диагностики. Так, в исследовании К.А. Placzkowski с соавт. у 73% боль-

ных с инсулиномой симптомы гипогликемии возникали натощак, у 6% больных гипогликемией — в постпрандиальный период (в течение 4 часов после приема пищи), у 21% больных гипогликемические состояния возникали как натощак, так и после еды. В группе, где симптомы гипогликемии наблюдались в постпрандиальное время, почти у трети больных проба с голоданием в течение 72 часов оказалась отрицательной [16]. В то же время, В. Hirshberg и соавт. проанализировали истории болезни 127 больных с инсулиномой за 30-летний период наблюдения (1970-2000 гг.). У 42,5% больных клинические и лабораторные признаки гипогликемии появились на 12 часу проведения пробы, у 66,9% — на 24 часу, а у 94,5% больных — на 48 часу пробы [12]. Из этого следует, что не всегда отрицательный результат пробы с голоданием в течение 72 часов может дать однозначный ответ при диагностике инсулиномы.

В исследовании М.Р. Druce с соавт. оценивалась эффективность неинвазивных и инвазивных методов диагностики. Эффективность компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) составила 64% и 75%; эндоскопического ультразвукового исследования (ЭндоУЗИ) — 65,4%; скинтиграфии с октреотидом — 50%, внутриаартериальной стимуляции поджелудочной железы кальцием (АСЗК) — 63% [7]. По ретроспективным данным, приведенным J.-M. Guettier с соавт. (Мерилэнд, США, 2009) эффективность КТ и МРТ составляет 32% и 25%, УЗИ брюшной полости — 14%, АСЗК — 84% [10]. В клинике Майо (штат Миннесота, Рочестер) за период с 1987 по 2007 годы обследовано 237 больных с инсулиномой (135 женщин и 102 мужчин). Эффективность неинвазивных методов диагностики, таких как КТ, МРТ и УЗИ брюшной полости составили соответственно 55%, 42% и 61%. Эффективность инвазивных методов — ЭндоУЗИ и АСЗК составила 75% и 93% [16].

В настоящее время среди инвазивных методов диагностики инсулиномы ЭндоУЗИ является сравнительно молодым, но, в то же время, наиболее эффективным методом. По данным исследования Р.Н. Kann с соавт. эф-

фективность ЭндоУЗИ при диагностики инсулиномы составила 90%. Женский пол, молодой возраст и низкий индекс массы тела отнесены к факторам, отрицательно влияющим на результат процедуры. Это объясняется тем, что у молодых стройных женщин, в связи с низким содержанием жировой клетчатки, инсулинома обладает гипозохогенной структурой по отношению к здоровым тканям поджелудочной железы, что существенно снижает эффективность диагностики [13].

Основным методом лечения инсулиномы является хирургическое удаление опухоли. При медикаментозном лечении наибольшее распространение получили применение диазоксидов, глюкокортикоидов, пропранолола и дилантина, позволяющим в небольшой мере достичь клинического эффекта [3]. Кроме того, предметом изучения в настоящее время является мощное ингибирующее влияние соматостатина на секрецию инсулина в поджелудочной железе, опосредованное его действием на собственные мембранные рецепторы (SSTR) [6]. Между тем, известно, что терапевтические методы менее эффективны при лечении инсулиномы по сравнению с другими нейроэндокринными опухолями.

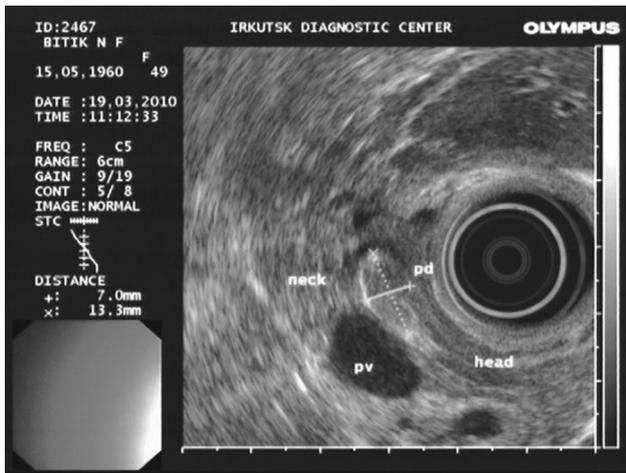
Приводим собственные клинические наблюдения 2 больных с длительным развитием эндогенного гиперинсулинизма (инсулиномы), в которых описаны проблемы, связанные с трудностями лабораторной и топической диагностики.

*Клиническое наблюдение №1. Больная Н., 49 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ОКБ г. Иркутска 01.2008 г. с жалобами на общую слабость, головокружение, онемение в ногах, потерю сознания до 1-2 раз в месяц. Считает себя больной с февраля 2007 года, когда после перенесенного нервно-психического стресса стали беспокоить эпизоды резкой слабости, сонливости с последующей потерей сознания. По этому поводу проходила стационарное лечение в психоневрологическом диспансере. В декабре 2007 года отмечает значительное ухудшение общего состояния: беспокоила резкая слабость, сонливость (со слов родственников могла находиться в спящем состоянии до 2-х суток). Больная госпитализирована в эндокринологическое отделение по месту жительства с диагнозом: Хроническая надпочечниковая недостаточность. Назначена заместительная терапия глюкокортикоидными без выраженного клинического эффекта. В анамнезе: узловой зоб — с 1999 года, миомэктомия в 2000 году. При осмотре: больная нормостенического телосложения (рост — 171 см, вес — 65 кг, ИМТ=22,4). Щитовидная железа увеличена до I степени (по ВОЗ), мягкая, безболезненная. Гормональный профиль: АКТГ < 5 нг/мл (норма < 46); кортизол утренний (на фоне приема гидрокортизона) — 936,30 нмоль/л (норма 171-536); ТТГ- 0,303 мкМЕ/мл (норма 0,27-4,2); свободный T<sub>4</sub>-14,5 пмоль/л (норма 12-22). Для оценки функциональной активности надпочечников проведена проба с Синактеном-депо, представляющим собой синтетический аналог АКТГ. На фоне введения препарата наблюдалось ответное повышение уровня кортизола до 969,6 нмоль/л, что позволило исключить снижение функциональной активности коры надпочечников. УЗС-исследование щитовидной железы: общий объем железы — 19,4 см<sup>3</sup>. В левой доле и перешейке узловые образования. Гликемический профиль: день- 3,5-5,9-4,8-7,1-5,1-4,7 ммоль/л; ночь — 2,9-4,1-3,8 ммоль/л. В течение суток лабораторно наблюдалась тенденция к гипогликемическим состояниям (снижение уровня глюкозы крови до 2,9-3,5 ммоль/л). Поэтому, для исключения гипогликемического синдрома органического генеза были проведены проба с голоданием и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости.*

*Проба с голоданием: 1-е сутки: исходно уровень глюкозы через 3 часа после последнего приема пищи — 5,5 ммоль/л, С-пептид — 1,85 нг/мл (норма 0,9- 4,0); последующее измерение глюкозы через каждые 3 часа: 4,2-4,8-4,1 ммоль/л; 2-е сутки: 3,8-3,4-3,2-2,8-2,3-2,4 ммоль/л; 3-е сутки: 2,2-2,0-2,1-2,2-2,2-2,1-1,9-1,9 ммоль/л; С-пептид в*

*конце пробы — 1,56 нг/мл. За время проведения пробы с голоданием зарегистрировано минимальное значение гликемии — до 1,9 ммоль/л, но клинических признаков гипогликемии у больной зафиксировано не было. Результаты МСКТ брюшной полости с МСКТ-ангиографией: поджелудочная железа с волнистыми контурами, долячатость умеренно выражена, структура однородная, полей патологической денситометрии не содержит. Размеры: головка — 2,3, тело — 1,4, хвост — 1,5 см. МСКТ ангиография: Артериальная фаза: контрастируются артерии брюшной полости с четкими контурами, дефектов наполнения контрастом не выявлено. Вены хорошо контрастируются, с ровными контурами, дефектов наполнения контрастом не выявлено. Таким образом, не было выявлено данных за наличие гипогликемического синдрома органического генеза. Больная консультирована психиатром: Заключение: Биполярное дезадаптивное расстройство? Депрессивная фаза на фоне энцефалопатии. Рекомендовано лечение в условиях психоневрологического диспансера. Больная выписана с диагнозом: Многоузловой зоб I степени (по ВОЗ). Эутиреоз. Биполярное аффективное расстройство, депрессивная фаза на фоне энцефалопатии под диспансерное наблюдение эндокринолога и психоневролога по месту жительства. За период амбулаторного наблюдения отмечалась отрицательная динамика: приступы резкой слабости (гипогликемические состояния?) возникали чаще и протекали с каждым разом значительно тяжелее.*

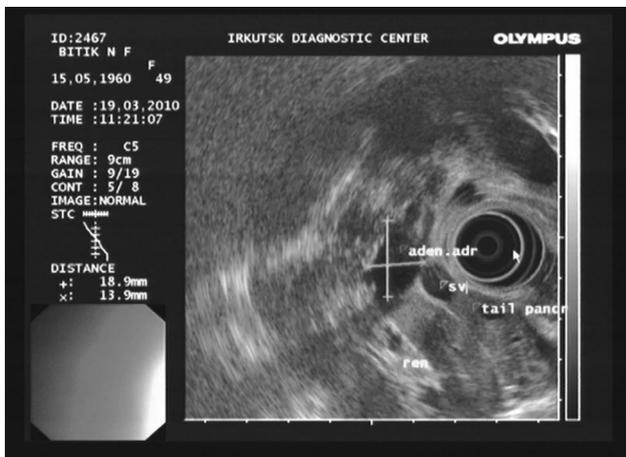
*12.2008 года больная вновь госпитализирована в отделение в связи с ухудшением самочувствия. Жалобы при поступлении: участвовавшие гипогликемические состояния по утрам, сопровождающиеся потерей сознания. Гликемический профиль при поступлении — 2,3-3,5-2,8-5,3-5,6-5,4 ммоль/л. Проведена повторная проба с голоданием: 1 сутки: уровень глюкозы крови 2,1-2,6-2,1-2,3 ммоль/л; С- пептид — 0,97 пмоль/мл (норма 0,03-1,46); на 2 сутки пробы наблюдалось неадекватное поведение больной с элементами агрессии, гликемия — 2,6-2,0-2,1 ммоль/л. При осмотре: кожные покровы обычной окраски, сухие. Артериальное давление 135/82 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 68 в минуту. Осмотрена неврологом, данная клиническая картина оценена как проявление эпилептиформного приступа и не связана с гипогликемией, после чего запланированы 3 сутки пробы с голоданием. На 3 сутки пробы уровень гликемии 2,1-2,0-1,9-1,5-1,6-1,8 ммоль/л, уровень С-пептида-0,32 пмоль/мл. Больная частично дезориентирована в месте и во времени, отмечалось демонстративное поведение. Консультирована психиатром: Органическое расстройство личности дисметаболического, сосудистого генеза с диссоциативно-конверсионными симптомами, интеллектуальным снижением. Заключение невролога: энцефалопатия дисметаболическая. Когнитивные, эмоционально-волевые нарушения. Состояние после эпилептиформного приступа. Для топической диагностики инсулиномы проведено УЗИ брюшной полости: поджелудочная железа: головка — 2,4, тело — 0,8, хвост — 2,3 см. Контур — слегка волнистые, экзогенность нормальная, структура однородная с элементами неоднородности больше в хвосте. Для определения патологической гормональной активности проведена внутривенная стимуляция поджелудочной железы кальцием. Результаты пробы: С-пептид базальный — 0,65 пмоль/мл; после первой стимуляции CaCl<sub>2</sub> (головка ПЖЖ) на 1 минуте — 0,7 пмоль/мл, на 2 — 0,88 пмоль/мл, на 3 — 0,72 пмоль/мл, на 5 — 0,74 пмоль/мл; после второй стимуляции CaCl<sub>2</sub> (тело, хвост ПЖЖ): на 1 минуте — 0,75 пмоль/мл, на 2 — 0,75 пмоль/мл, на 3 — 0,71 пмоль/мл, на 5 — 0,62 пмоль/мл. На всем протяжении пробы наблюдался монотонно низкий уровень С-пептида, что указало на отсутствие патологической секреции β-клеток. На данном этапе обследования синдром органического гиперинсулинизма также не был подтвержден. Больная выписана под диспансерное наблюдение эндокринолога, невролога и психиатра.*



Фотография 1. Очаг в перешейке поджелудочной железы. Вирсунгов проток, обгибающий очаг.

12.2009 г. больная госпитализирована в отделение в связи со значительным ухудшением общего состояния: эпизоды гипогликемических состояний стали появляться чаще, сопровождаясь кратковременной потерей сознания. Гликемический профиль: 2,6-3,7-4,9-4,3-3,9-2,9 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин: 4,6% (норма 4,0-6,0). С-пептид — 0,65 (норма 0,03-1,46) пмоль/мл. Проведена МСКТ брюшной полости: поджелудочная железа увеличена в размерах, с ровными контурами. Дольчатость сглажена, структура однородная, полей патологической денситометрии как при нативном, так и при контрастом исследовании не содержит. Размеры: головка — 3,1, тело — 2,4, хвост — 2,9 см. По техническим причинам проба с голоданием не проведена. Больная выписана на медицинскую паузу.

03.2010 г. больная вновь госпитализирована в отделение. При поступлении жалобы на значительную слабость, частые гипогликемические состояния, сопровождающиеся потерей сознания. Проведена проба с голоданием: 1 сутки: уровень гликемии исходно — 3,0 ммоль/л, С-пептид — 0,3 пмоль/л, последующие часы: гликемия — 2,3-1,9-2,1-3,2-2,0-2,5-2,4-3,6-3,1-2,9-2,4 ммоль/л; 2 сутки: гликемия — 2,1-2,8-2,8-2,2-1,5-2,6-2,3-1,9-1,6-1,9-1,9-2,7-4,4-4,3 ммоль/л, С-пептид — 0,29 пмоль/л; 3 сутки: гликемия — 1,4-1,4-1,5 ммоль/л, С-пептид — 0,47 пмоль/л. На 3 сутки проведения пробы зафиксированы клинические (неадекватность, заторможенность) и лабораторные признаки гипогликемии (минимально 1,14 ммоль/л) на фоне отсутствия тенденции к уменьшению уровня С-пептида. Для топической диагностики инсулиномы проведено ЭндУЗИ панкреато-билиарной зоны: поджелудочная железа в размерах не увеличена, в области головки до 16-18, в перешейке до 6-7, в теле до 10,



Фотография 2. Аденома левого надпочечника. Почка. Хвост поджелудочной железы.

сте до 8 мм. В области воротного слияния, в перешейке железы, ближе к головке визуализировано повышенной эхогенности (чуть более высокой эхогенности, чем паренхима железы) умеренно неоднородное образование до 14-16×7-8 мм с практически неизменённым панкреатическим рисунком, с нечеткими неровными контурами, гиперэхогенным ободком. В области левого надпочечника овоидной формы утолщение до 16-19×11,5-14 мм с четкими ровными контурами, незначительно неоднородное.

Для уточнения топографических особенностей объемного образования поджелудочной железы выполнена МСКТ-ангиография железы с контрастированием: в артериальную фазу контрастирования, в области перешейка железы визуализируется объемное образование, овоидной формы, гипervasкулярное по структуре, окруженное гиподенсивным ободком толщиной 2 мм, размер образования 10×5 мм. Во внутривенную и паренхиматозную фазы контрастирования объемное образование теряет свои контуры и становится изоденсивным к нормальной паренхиме железы. Таким образом, у больной диагностирована опухоль поджелудочной железы, подтвержденная лабораторными и инструментальными методами диагностики. Установлен диагноз: Инсулинома поджелудочной железы. Опухоль левого надпочечника, гормонально неактивная. Смешанный зоб I степени (по ВОЗ). Эутиреоз. Учитывая наличие у больной объемного образования надпочечника и многоузловой зоб, вероятно, следует рассматривать данную патологию эндокринной системы в рамках неклассического варианта множественной эндокринной неоплазии I типа. Поэтому в дальнейшем, больная требует длительного амбулаторного наблюдения эндокринолога.

Для проведения оперативного лечения больная направлена в отделение портальной гипертензии. 04.10 проведено оперативное вмешательство: срединная лапаротомия. При пальпации в области перешейка поджелудочной железы по верхнему ее краю, тотчас левее гастродуоденальной артерии и правее верхней брыжечной вены обнаружена опухоль в толще железы диаметром 1 см. Интраоперационное ультразвуковое исследование: пальпируемый узел визуализирован, в капсуле, в толще поджелудочной железы, других очагов не выявлено. Проведена энуклеация опухоли.

Из протокола гистологического исследования оперatively и биопсийного материала: доброкачественная эндокринная опухоль поджелудочной железы (инсулинома). Гликемический профиль после операции: 1 сутки: 11,4-10,5-7,9; 6 сутки: 6,0-5,6-6,9-10,2-7,6 ммоль/л. С-пептид на 7 сутки послеоперационного периода — 2,78 нг/мл (норма 0,9-4,0). Состояние удовлетворительное, со слов больной «отмечает появление четкости мысли и ясности ума», признаков гипогликемии в послеоперационном периоде не наблюдалось. На 14 день послеоперационного периода больная выписана домой под диспансерное наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Клиническое наблюдение № 2. Больная М., 35 лет 02.2010 года поступила в отделение эндокринологии с жалобами на периодически возникающие приступы резкой слабости, вялости, чувство голода, шум в голове. Данные симптомы впервые стали беспокоить в 29 лет. По этому поводу за медицинской помощью не обращалась. Два года назад, через месяц после родов, зафиксировано обморочное состояние с последующей потерей сознания, которое быстро восстановилось после внутривенного введения раствора глюкозы. При осмотре: больная гиперстенического телосложения (ИМТ=31). Уровень гликемии при поступлении 4,3 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 4,9%. Проведена проба с голоданием: исходно уровень С-пептида — 1,16 пмоль/мл, глюкозы крови — 3,0 ммоль/л. На 27 часу проведения пробы зафиксированы клинические (больная в сопорозном состоянии, неадекватна, не реагирует на раздражители) и лабораторные (глюкоза крови — 0,6 ммоль/л)



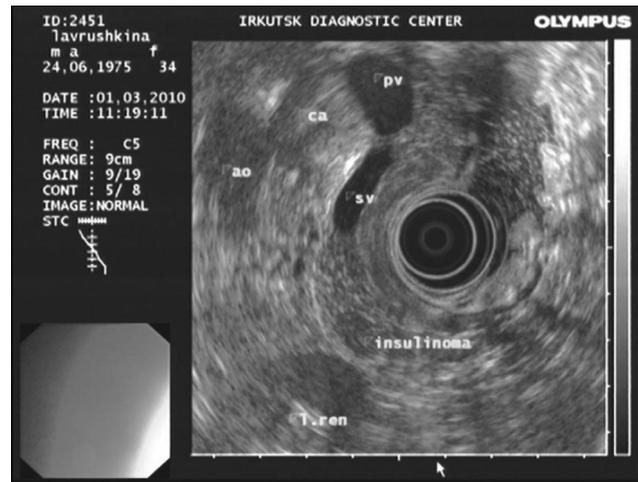
Фотография 3. Опухоль в толще железы диаметром 1 см

признаки гипогликемии. Больной было введено 20 мл 40% глюкозы, после чего сознание восстановилось.

Для подтверждения диагноза эндогенного гиперинсулинизма проведены инструментальные методы обследования. УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. МСКТ брюшной полости с МСКТ-ангиографией: поджелудочная железа при нативном исследовании с ровными волнистыми контурами, дольчатость выражена, структура однородная. Размеры: головка — 26, тело — 17, хвост — 14 мм. Парапанкреальные прослойки сохранены, не инфильтрированы. МСКТ-ангиография: в артериальную фазу в теле поджелудочной железы, по нижнему его контуру определяется округлой формы образование до 13 мм, интенсивно накапливающее контраст, лучше, чем ткань поджелудочной железы. Таким образом, на данном этапе обследования было обнаружено объемное образование в теле поджелудочной железы. Для уточнения локализации и характеристики образования проведено ЭндоУЗИ панкреато-билиарной зоны: в 30-40 мм от воротного слияния по заднему краю хвоста поджелудочной железы визуализировано сниженной эхогенности (чуть более низкой эхогенности, чем паренхима железы) однородное образование до 12,5×8,7 мм с измененным панкреатическим рисунком, с четкими неровными контурами, намечающимся гипозоногенным ободком. Образование расположено в непосредственной близости от левой почки. Заключение: ЭндоУЗИ-признаки объемного образования хвоста поджелудочной железы (вероятнее всего, инсулинома).

05.2010 г. проведено оперативное лечение: срединная лапаротомия. При пальпации в области тела поджелудочной железы по нижнему его краю пальпируется опухоль в толще поджелудочной железы диаметром 8-9 мм. Интраоперационное УЗС-исследование: пальпируемый узел визуализирован, в капсуле, в толще поджелудочной железы. Выполнена энуклеация опухолевого узла. Протокол гистологического исследования операционного и биопсийного материала: узел размером 1 см, на разрезе серый, плотный, гистологически опухолевый узел без капсулы, построен из относительно мономорфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, формирующих трабекулярные и тубулярные структуры, строма с отложением амилоида. Заключение: Доброкачественная опухоль поджелудочной железы (инсулинома). Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень гликемии на 1 сутки после операции: 6,8- 6,4- 6,3-8,6-7,3- 6,2 ммоль/л; на 8 сутки: 5,3-5,1-4,1-5,0 ммоль/л.

В приведенных наблюдениях период между появлением первых клинических симптомов инсулиномы и правильной постановкой диагноза составил от 2 до 6 лет. Длительный промежуток времени до окончательного установления диагноза, с одной стороны, был обусловлен неспецифическими признаками гипогликемии, с другой стороны — трудностями топической диагно-



Фотография 4. Инсулинома хвоста поджелудочной железы

стики опухоли при проведении МСКТ поджелудочной железы и УЗИ поджелудочной железы. В обоих случаях эффективным методом диагностики являлось применение ЭндоУЗИ, которое позволило точно определить локализацию инсулиномы.

Таким образом, опираясь на собственные наблюдения и на результаты многочисленных исследований, можно утверждать, что проблема ранней диагностики инсулиномы в настоящее время чрезвычайно актуальна. Своевременная диагностика и последующее хирургическое лечение позволит в большинстве случаев вернуть пациенту утраченную трудоспособность и значимо улучшить его качество жизни. Необходимо обозначить основные клиничко-патогенетические звенья инсулиномы, знание которых будет способствовать ранней диагностики заболевания:

Симптомы гипогликемии имеют неспецифический характер и чаще всего маскируются под:

- 1) Симптомы вегетативной дисфункции: общая слабость, вялость, апатия, повышенная потливость, тахикардия, нарушение сознания, обмороки;
- 2) Симптомы поражения центральной нервной системы: головокружение, шум в голове;
- 3) Симптомы поражения периферической нервной системы: онемение верхних и нижних конечностей, парестезии;
- 4) Нервно-психические нарушения: приступы агрессии, панические состояния.

Проявление данных симптомов с одновременным фиксированием лабораторных признаков гипогликемии (глюкоза крови менее 2,2 ммоль/л и высокий уровень С-пептида [3]) делают диагноз эндогенного гиперинсулинизма неоспоримым. При манифестации заболевания возникающий комплекс симптомов имеет скудную окраску, с преобладанием симптомов вегетативной дисфункции. При прогрессировании заболевания приступы гипогликемии становятся более выраженными, яркими, частыми по времени и все более изнуряющими для больного. Проявление симптомов гипогликемии носят преходящий характер, обусловленные импульсивным выбросом инсулина опухолевой тканью, сменяясь «светлыми» промежутками. Как правило, больной или его родственники в начале заболевания устанавливают взаимосвязь устранения симптомов с приемом пищи, содержащей углеводы. При сборе анамнеза не определяется генетическая предрасположенность к нейро-психическим заболеваниям, в то же время неверный диагноз становится причиной для длительного лечения и наблюдения больного в психоневрологических диспансерах.

В заключение, важно подчеркнуть, что для ранней диагностики инсулиномы первостепенное значение имеют, прежде всего, знания и осведомленность врачей любой специальности о неспецифической клинической

картины данного заболевания, а не применение дорогостоящих инструментальных методов диагностики. Правильная интерпретация перечисленных групп симптомов гипогликемии помогут существенно повысить диагностику эндогенного гиперинсулинизма в амбула-

торных условиях, с последующим уточнением диагноза в стационарных условиях (проведение пробы с голоданием) и использованием инструментальных методов топической диагностики для определения объема оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Рук-во. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
3. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Рук-во. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.
4. Лавин Н. Эндокринология. — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
5. Щербинина М.Б., Косинская С.В., Фатеева Т.В., Гайдар Ю.А. Инсулинома: состояние проблемы и собственное наблюдение // Клин. медицина. — 2008. — № 2. — С. 70-76.
6. D'Alessio D.A., Sieber C., Beglinger C., Einsack J.W. A physiologic role for somatostatin 28 as a regulator of insulin secretion // J. of Clinical Investigation. — 1989. — V. 84. — P. 857-862.
7. Druce M.R., Muthuppalaniappan V. M., O'Leary B., et al. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — V. 162. — № 5. — P. 971-978.
8. Fidler J.L., Fletcher J.G., Reading C.C., et al. Preoperative Detection of Pancreatic Insulinomas on Multiphasic Helical CT // Am. J. Roentgenol. — 2003. — V.181. — № 9. — P. 775-780.
9. Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE) // Ann. Onc. — 2010. — V.21. — №9. — P.1794-1803.
10. Guettier J.-M., Kam A., Chang R., et al. Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 94. — № 4. — P.1074-1080.
11. Hameed M.F., Hoyle G.E., Muir Z. A mysterious case of normalising blood sugar: insulinoma in a long-standing diabetic patient // Age Ageing. — 2006. — V.35. — №5. — P.317-318.
12. Hirshberg B., Livi A., Bartlett D.L., et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — V.85. — P.3222-6.
13. Kann P.H., Ivan D., Pfützner A., et al. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — V. 157. — № 8. — P. 209-213.
14. Kong M.-F., Lawden M., Dennison A. Altered mental state and the Whipple triad // BMJ Case Reports. — 2010. — №2: bcr0820092158.
15. Murat A., Pervin I., Sener K.S. Insulinoma in Differential Diagnosis of Seizure Disorder // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2006. — V.18. — № 5. — P. 247-248.
16. Placzkowski K. A., Vella A., Thompson G.B., et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007 // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 94. — № 4. — P.1069-1073.
17. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study // Mayo Clin Proc. — 1991. — V. 66. — P. 711-9.
18. Vezzosi D., Bennet A., Fauvel J., Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — V.157. — № 7. — P.75-83.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ,  
e-mail: hantakovaeva@mail.ru, тел. (3952) 40-78-84

Хамнуева Лариса Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,  
Зудаев Вячеслав Павлович — заведующий отделением эндокринологии,  
Корнилов Николай Геннадьевич — д.м.н., заведующий отделением портальной гипертензии,  
Андреева Лариса Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры,  
Хантакова Екатерина Александровна — аспирант,  
Прокопьев Максим Владимирович — врач-хирург

картины данного заболевания, а не применение дорогостоящих инструментальных методов диагностики. Правильная интерпретация перечисленных групп симптомов гипогликемии помогут существенно повысить диагностику эндогенного гиперинсулинизма в амбула-

торных условиях, с последующим уточнением диагноза в стационарных условиях (проведение пробы с голоданием) и использованием инструментальных методов топической диагностики для определения объема оперативного вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Рук-во. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
3. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Рук-во. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.
4. Лавин Н. Эндокринология. — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
5. Щербинина М.Б., Косинская С.В., Фатеева Т.В., Гайдар Ю.А. Инсулинома: состояние проблемы и собственное наблюдение // Клин. медицина. — 2008. — № 2. — С. 70-76.
6. D'Alessio D.A., Sieber C., Beglinger C., Einsack J.W. A physiologic role for somatostatin 28 as a regulator of insulin secretion // J. of Clinical Investigation. — 1989. — V. 84. — P. 857-862.
7. Druce M.R., Muthuppalaniappan V. M., O'Leary B., et al. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — V. 162. — № 5. — P. 971-978.
8. Fidler J.L., Fletcher J.G., Reading C.C., et al. Preoperative Detection of Pancreatic Insulinomas on Multiphasic Helical CT // Am. J. Roentgenol. — 2003. — V.181. — № 9. — P. 775-780.
9. Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE) // Ann. Onc. — 2010. — V.21. — №9. — P.1794-1803.
10. Guettier J.-M., Kam A., Chang R., et al. Localization of Insulinomas to Regions of the Pancreas by Intraarterial Calcium Stimulation: The NIH Experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 94. — № 4. — P.1074-1080.
11. Hameed M.F., Hoyle G.E., Muir Z. A mysterious case of normalising blood sugar: insulinoma in a long-standing diabetic patient // Age Ageing. — 2006. — V.35. — №5. — P.317-318.
12. Hirshberg B., Livi A., Bartlett D.L., et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — V.85. — P.3222-6.
13. Kann P.H., Ivan D., Pfützner A., et al. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — V. 157. — № 8. — P. 209-213.
14. Kong M.-F., Lawden M., Dennison A. Altered mental state and the Whipple triad // BMJ Case Reports. — 2010. — №2: bcr0820092158.
15. Murat A., Pervin I., Sener K.S. Insulinoma in Differential Diagnosis of Seizure Disorder // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2006. — V.18. — № 5. — P. 247-248.
16. Placzkowski K. A., Vella A., Thompson G.B., et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007 // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 94. — № 4. — P.1069-1073.
17. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study // Mayo Clin Proc. — 1991. — V. 66. — P. 711-9.
18. Vezzosi D., Bennet A., Fauvel J., Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism // Eur. J. Endocrinol. — 2007. — V.157. — № 7. — P.75-83.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ,  
e-mail: hantakovaeva@mail.ru, тел. (3952) 40-78-84

Хамнуева Лариса Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,  
Зудаев Вячеслав Павлович — заведующий отделением эндокринологии,  
Корнилов Николай Геннадьевич — д.м.н., заведующий отделением портальной гипертензии,  
Андреева Лариса Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры,  
Хантакова Екатерина Александровна — аспирант,  
Прокопьев Максим Владимирович — врач-хирург

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АБРАМОВИЧ С.Г., ФЕДОТЧЕНКО А.А., МАШАНСКАЯ А.В. — 2011  
УДК 616-089(092)(571.16)

## КАФЕДРЕ ФИЗИОТЕРАПИИ И КУРОРТОЛОГИИ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ИНСТИТУТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ — 25 ЛЕТ

Станислав Григорьевич Абрамович, Александр Александрович Федотченко, Александра Валерьевна Машанская  
(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах,  
кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

**Резюме.** Кафедре физиотерапии и курортологии исполняется 25 лет. В статье представлена история её развития, подводятся итоги научно-педагогической деятельности.

**Ключевые слова:** кафедра физиотерапии и курортологии, Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, курорт «Ангара».

## THE DEPARTMENT OF PHYSIOTHERAPY AND BALNEOLOGY OF IRKUTSK STATE INSTITUTE FOR POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION IS 25 YEARS

S.G. Abramovich, A.A. Fedotchenko, A.V. Mashanskaya  
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** The Department of physiotherapy and balneology is 25 years. The history of its development and scientific and pedagogical activity has been presented in the paper.

**Key words:** the Department of physiotherapy and balneology, Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, health resort «Angara».

Кафедре физиотерапии и курортологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей (ИГИУВ) исполнилось 25 лет. Она была открыта 1 октября 1986 г. по решению Минздрава СССР и Центрального Совета по управлению курортами профсоюзов в связи с потребностью в повышении квалификации врачей физиотерапевтов и курортологов Сибири и Дальнего Востока и оптимизации научно-методического обеспечения деятельности здравниц нашего региона. По согласованию с Иркутским территориальным Советом по управлению курортами профсоюзов учебной и клинической базой вновь созданной кафедры был определён курорт «Ангара» — одно из старейших лечебных учреждений Сибирского региона.

Возглавил кафедру доктор медицинских наук, профессор А.А. Федотченко. Курорт «Ангара» сегодня — это многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение, осуществляющее санаторно-курортное лечение и реабилитацию больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой и нервной системы, патологией желудочно-кишечного тракта, эндокринными и гинекологическими заболеваниями. Он расположен в черте города, хорошо связан городским транспортом, оснащён современным лечебным оборудованием, соответствующим программным задачам обучения. 28.07.2000 г. курорту «Ангара» присвоен статус клинического курорта (Постановление СКО ФНПР «Профкурорт» №9-12). В качестве дополнительных баз кафедра использует санаторий-профилакторий «Родник», санаторий «Байкал», больницу восстановительного лечения ОАО РЖД на ст. Иркутск-пассажирский, физиотерапевтическое отделение областной клинической больницы, больницы ИНЦ СО РАН и городской клинической больницы № 1.

За 25 лет существования кафедры происходили изменения кадрового состава. Первыми сотрудниками были д.м.н., проф. А.А. Федотченко, д.м.н., проф. С.Г. Абрамович и врач, выполняющий функции старшего лаборанта М.Н. Лебедева. Все они работают и в настоящее время. Позднее сотрудниками кафедры стали: В.Г. Викулов (ассистент, 1988-2007 гг.); к.м.н. М.Б. Аснер (ассистент, 1989-1997 гг.); д.м.н. О.Ю. Киргизова (доцент, 1997-2010 гг.). В настоящее время в должности ассистентов кафедры работают к.м.н. А.В. Машанская

и к.м.н. Т.В. Егорова. Сегодня профессорско-преподавательский штат кафедры составляет 4 человека. С 2005 г. кафедру возглавляет д.м.н., профессор С.Г. Абрамович.

На кафедре разработаны и успешно реализуются 9 лицензированных образовательных программ, включая профессиональную переподготовку врачей и специализацию медицинских сестёр по специальности «Физиотерапия». С момента открытия на кафедре проведено 212 циклов обучения, где подготовлено 3388 врачей и медицинских сестер. В своей работе с 1988 г. кафедра активно использует проведение выездных циклов в лечебно-профилактических учреждениях Иркутской области и республики Бурятия. С 1996 г. на кафедре проведено 158 циклов обучения, в результате которых слушатели после сдачи квалификационного экзамена получили сертификат специалиста. В 1995 г. на кафедре была открыта клиническая ординатура, а в 1997 г. — аспирантура.

Тема научных исследований кафедры на 2008-2012 гг. «Клинико-функциональное обоснование качества и эффективности применения лечебных физических факторов у больных с заболеваниями различных органов и систем на поликлиническом, стационарном и санаторно-курортном этапе лечения». Основными научными направлениями кафедры являются:

— Изучение особенностей влияния природных и преформированных лечебных физических факторов на морфо-функциональное состояние сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

— Сравнительная оценка эффективности различных методов физиотерапии у больных сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

— Изучение эффективности и механизмов лечебного действия новых технологий комплексной физиотерапии.

— Особенности применения лечебных физических факторов у больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

— Стандартизация, оценка качества и эффективности медицинской помощи при санаторно-курортном лечении.

С 1986 г. успешно защищено три докторские диссертации и тринадцать кандидатских диссертаций. В



настоящее время соискателями выполняется пять диссертационных работ.

Сотрудниками кафедры издано шесть монографий, написана глава в Национальное руководство по физиотерапии под ред. Г.Н. Пономаренко (2009) и в руководство по геронтологии и гериатрии под редакцией акад. РАМН В.Н. Ярыгина и проф. А.С. Мелентьева (2010). Издано 62 пособия для врачей и методических рекомендаций, в том числе два учебных пособия с грифом учебно-методического объединения вузов России по медицинскому и фармацевтическому образованию. Получено 19 патентов РФ и свидетельство государственной регистрации программы для ЭВМ, оформлено 62 рационализаторских предложения.

Сотрудниками кафедры опубликовано 111 научных статей в рецензируемых медицинских журналах рекомендованных ВАК России, 498 статей и тезисов в сборниках научно-практических конференций различного уровня, в том числе 26 работ — в зарубежных печатных изданиях. Профессорско-преподавательский состав кафедры активно участвует в конференциях и съездах. Ими сделано 7 докладов на международных конгрессах и 82 доклада на всероссийских научно-практических конференциях.

В 1997, 2002 и 2007 гг. сотрудниками кафедры, совместно с администрацией курорта «Ангара» проведены три межрегиональные научно-практические конференции врачей курортологов и физиотерапевтов, в которых приняли участие ведущие ученые России. Кроме этого проведены четыре научно-практические конференции врачей курортологов и физиотерапевтов Сибири в санаториях «Байкал» и «Аршан». По материалам этих конференций издано шесть сборников научных работ.

Кафедра тесно сотрудничает с врачами санаторно-курортных учреждений Монголии. Только за последние пять лет проведено 2 семинара, в которых приняли участие 16 врачей из МНР. Основным центром сотрудничества в МНР является санаторий «Оргил». Сотрудниками кафедры поддерживают деловые контакты с Российским санаторно-курортным объединением «Профкурорт», Российским центром восстановительной медицины и курортологии, Пятигорским

государственным НИИ курортологии ФМБА России, Томским НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, Владивостокским институтом медицинской климатологии и восстановительной медицины РАМН и практически со всеми кафедрами страны, осуществляющими повышение квалификации физиотерапевтов и курортологов.

В 2010 г. д.м.н., доцент О.Ю. Киргизова получила премию Международного общества гомотоксикологии имени Ханса-Хайнриха Реккевега.

Широко представлена организационно-методическая работа сотрудников кафедры в органах здравоохранения. С 1992 г. по настоящее время проф. С.Г. Абрамович является председателем правления научно-практического общества врачей физиотерапевтов и курортологов Иркутской области. Профессор А.А. Федотченко награжден нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» и «Отличник санаторно-курортного комплекса профсоюз России». В 1997 г. Указом Президента Российской Федерации ему присвоено звание «Заслуженный работник Высшей школы России». Профессор С.Г. Абрамович награжден почетной грамотой Министра здравоохранения РФ (2003) и нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2008). В 1996 году «за заслуги в охране здоровья населения и большой вклад в развитие и совершенствование курортологии» кафедра награждена Почетной грамотой санаторно-курортного объединения ФНПР «Профкурорт».

Таким образом, 25-летний юбилей для коллектива кафедры — это не только праздник, но и подведение итогов, возможность проведения анализа полученных результатов, повод вспомнить о тех, кто своим трудом создавал физиотерапевтическую службу Иркутской области. Благодарное отношение к основателям и ветеранам кафедры, руководителям Иркутского государственного института усовершенствования врачей и клинического курорта «Ангара», ко всем, кто принял участие в её создании и становлении, позволяет сохранить традиции. А когда есть традиции, то несомненным будет успех в дальнейшем развитии кафедры физиотерапии и курортологии по всем направлениям её научно-педагогической деятельности.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, кафедра физиотерапии и курортологии  
Абрамович Станислав Григорьевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,  
Федотченко Александр Александрович — профессор, д.м.н.,  
Машанская Александра Валерьевна — ассистент, к.м.н.

**О СОВЕТСКО-ГЕРМАНСКОЙ ЭКСПЕДИЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ СИФИЛИСА В БУРЯТ-МОНГОЛЬСКОЙ АССР (1928 г.)***Виктор Иванович Прохоренков<sup>1</sup>, Андрей Петрович Обухов<sup>2</sup>, Михаил Владимирович Родиков<sup>1</sup>**(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; <sup>2</sup>Республиканский кожно-венерологический диспансер, г. Кызыл, гл. врач — У.Ч. Куулар)*

**Резюме.** В публикациях, касающихся советско-германской экспедиции 1928 г. в Бурят-Монгольскую АССР, имеется ряд неточностей в трактовке архивного материала. В предлагаемой статье с нашей точки зрения рассмотрены материалы экспедиции, уточнено понятие эндемического сифилиса, критически проанализированы показатели заболеваемости сифилисом в Сибири в XIX — начале XX веков.

**Ключевые слова:** сифилис венерический, эндемический, нейросифилис, Сибирский регион, исторические аспекты.

**ABOUT SOVIET — GERMAN SYPHILIS RESEARCH EXPEDITION TO BURYAT MONGOLIA (1928)***V.I. Prokhorenkov, A.P. Obuchov, M.V. Rodikov**(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky)*

**Summary.** In publications touching the Soviet-German expedition of 1928 year to Buryat-Mongolian ASSR there are a number of inaccuracies in interpretation of the archived material. In the present paper the materials of expedition have been examined, the concept of endemic syphilis has been defined, the indexes of morbidity in Siberia in XIX-beginning of XX centuries have been critically analyzed.

**Key words:** venereal syphilis, endemic, neurosyphilis, Siberian region, historical aspects.

В последнее время появился ряд публикаций, посвященных истории советско-германской экспедиции венерологов в Бурят-Монгольскую АССР в 1928 г. В.Ю. Башкуев [4] увидел в этой экспедиции «элемент программы социальной модернизации Азиатского фронта СССР» С. Gross Solomon [28] детально исследовал ранее малоизвестные материалы этой экспедиции, связывает с ней чуть ли не радикальный поворот в понимании отечественными венерологами эпидемиологии сифилиса. В опубликованных ею материалах и в их трактовке, на наш взгляд, имеется ряд неточностей, указать на которые и имеет целью данная статья.

Необходимо отметить, что интернациональные научные связи после революции на протяжении 1920-х гг. были ограничены т.к. начались первые репрессивные мероприятия, особенно после 1929 г., особенно, когда была создана Коммунистическая академия с естественнонаучной секцией. Вместе с тем в этот период отечественной венерологии имели очень тесные контакты с научными школами Германии. Этому есть несколько объяснений, во первых немецкая дерматологическая школа сделала очень много не только для становления морфологических исследований в дерматовенерологии. В начале XX века основные открытия в венерологии были сделаны немецкими учеными (открытие бледной трепонемы Шаудинном и Гоффманом, открытие серологической диагностики сифилиса Нейссером и Вассерманом, открытие Сальварсаном Эрлихом специфичной терапии сифилиса). Сближению советских и немецких ученых способствовала и некоторая изоляция России и Германии в Европе после Первой мировой войны и Рапальского договора 1922 г.

Есть вторая, субъективная причина тесных связей немецких и советских венерологов в начале 1920-х гг. Эта причина связана с личностью профессора В.М. Броннера, члена корпоры старых большевиков, выпускника медицинского факультета Берлинского университета (начинал он учебу в томском университете, но после первой русской революции был исключен из него). Он был членом Берлинской группы РСДРП, стажировался в Пастеровском институте в Париже, был знаком с берлинскими клиниками и специалистами [14]. После революции В.М. Броннер возглавил отдел социальных болезней, занимал последовательно очень высокие посты в Наркомздраве РСФСР, отдел социальной венерологии Государственного венерологического института, а, далее и сам институт. Он был человеком, по сути, определяющим развитие советской венерологии в 1920-

1930 гг. [13]. Немецкие ученые-венерологи в 1920-е гг. приглашались на все всесоюзные форумы. В этот период развивается то направление, которое можно назвать социальной венерологией, формируется диспансерная система в стране. При этом на формирование социальной венерологии явно сказались знакомство В.М. Броннера с работой немецкого венеролога-общественника Альфреда Бляшко [13]. В.Ю. Башкуев [4] связывает успехи социальной работы по ликвидации венерозов с тем, что каток сталинских репрессий еще не прошелся по кадрам Наркомздрава РСФСР и венерологии. Это не совсем так. В этот период у истоков советской венерологии, стояла лишь небольшая группа старых специалистов (профессора В.В. Иванов, Г.М. Мещерский и др.). Но активную роль играли не они, а новые выдвиженцы врачи-марксисты — В.М. Броннер, Н.Л. Россиянский, Н.С. Эфрон, А.Н. Федоровский и др. В 1929-1938 гг. они будут подвергнуты критике еще более новыми выдвиженцами, тесно связанными с Комакадемией, достаточно ознакомиться с материалами конференции дерматовенерологов, состоявшей в 1929 г. в г. Харькове [13].

По настоянию И. Гольденберга, советского представителя комиссариата здравоохранения в Берлине в 1926 г. состоялась встреча в российском посольстве с немецкой стороной, где обсуждались вопросы совместной экспедиции по изучению эндемического сифилиса в Бурят-Монгольской АССР. На этой встрече был В.М. Броннер, в то время руководитель отдела Наркомздрава РСФСР по борьбе с социальными болезнями, руководитель отдела социальной венерологии Государственного венерологического института (ГВИ).

С. Gross Solomon [28] ошибается, указывая, что В.М. Броннер был руководителем в это время ГВИ, директором с 1923 г. был Н.С. Эфрон (в 1934 г. расстрелян), В.М. Броннер стал директором ГВИ лишь в 1932 г.

С немецкой стороны участвовали дерматовенеролог Альфред Штюмер и невропатолог Карл Вильманис. Было решено послать в республику для «рекогносцировки» В.М. Броннера, А. Штюмера и К. Вильманиса [20].

В первом Всероссийском съезде по борьбе с венерическими болезнями (г. Москва, 1923г.) участвовал представитель Немецкого Красного креста доктор Хайнц Цейс. Он зачитал приветствие съезду от лица Немецкого общества по борьбе с венерическими болезнями проф. И. Ядассона. Проф. В.В. Иванов отметил, что многие из присутствующих и считают его своим учителем. В 1925г. на втором Всероссийском съезде дер-

матовенерологов в г. Харькове присутствовали профессор Йозеф Ядассон и Феликс Пинкус, сексолог Георг Левенштейн и статистик Ганс Хауштайн. Немецкая делегация в Германии высоко отзывались о работе советских венерологов [15]. В 1928 г. в СССР уже была создана система кожно-венерологических диспансеров, пунктов, кабинетов. Особое внимание уделялось борьбе с венерическими заболеваниями в национальных окраинах. В это время уже работали венерологические отряды на Кавказе, в Средней Азии. В 1925 г. венотряды работали и на сопредельных территориях, в частности в Тувинской народной республике (ТНР). В 1926 г. венотряд уже работал на территории Бурятии [10]. В середине 1920-х гг. венотряды были посланы на Алтай, в Дагестан, Чечню, Осетино-Ингушскую автономию и т.д. в 1926 г. доктора И.Г. Закс и С.Т. Ильин уже работали в Бурятии. В многочисленных публикациях в России уже обобщался опыт работы данных отрядов. Как правило, работники венотрядов показывали, что на обследованных территориях отмечался высокий процент бытового пути передачи сифилиса, вместе с тем также высок был процент врожденного сифилиса, в значительных количествах выявлялся нейросифилис. Поэтому, согласно с доводами С. Gross Solomon [28], о том, что советские венерологи проявили какой-то необыкновенный интерес, ожидали что-либо необычного на территории Бурят-Монгольской АССР вряд ли стоит, тем более странно утверждение С. Gross Solomon [28], что в этой экспедиции ожидалось выявление каких-то неизвестных особенностей передачи сифилиса в Бурятии, которые станут поводом для изменения представлений об эпидемиологии сифилиса в России [28].

По данным венотряда, работающего в Бурятии в 1926 г. [10], поражённость сифилисом населения составила 48,7%, но неполовой путь передачи был выявлен лишь в 10,9-12,9% населения, врожденный сифилис составил 6,5-15,2% от всех больных сифилисом [10]. В 1926 г. состоялась предварительная поездка профессоров А. Штюмера и К. Вильманиса в Бурятию, при этом возникли определенные трения между немецкими и российскими венерологами [1,21].

С. Gross Solomon [28] считает, что причина разногласий состояла в том, что немецкие профессора отнеслись с пренебрежением к советским коллегам. К. Вильманнс считал, что разногласия возникли на политической почве [22]. На наш взгляд дело состояло в неприязни советскими венерологами, папахивающей расизмом теории К. Вильманиса [24] не нашла понимания у советских венерологов, и с научной точки зрения она была раскритикована нашими учеными [16,19]. Карл Вильманис директор психиатрической клиники в Гейдельберге, утверждал, что лечение сальварсаном сифилиса у «примитивных народов» в отличие от «цивилизованных» способствует появлению у них метасифилиса. Германия после войны потеряла свои колонии, и К. Вильманису Бурятия была нужна, чтобы подтвердить свою теорию. Он считал, что в процессе лечения сальварсаном дерматотропная спирохета превращается в нейротропную [24].

Весной 1928 г. в Бурятию отправились с немецкой стороны возглавивший группу профессор из Бреслау Манкс Йесснер, профессор Б. Патциг, терапевт из института исследование мозга имени Кайзера Вильгельма (г. Берлин), доктор Альфред Клопшток, серолог из г. Гейдельберга, и доктор Курт Берингер из Гейдельбергского университета клинической психиатрии. В состав экспедиции входили: зоолог, лаборанты, технические работники. Из Москвы экспедицию курировал отдел социальной венерологии Государственного венерологического института Наркомздрава РСФСР, возглавил группу профессор Н.С. Россиянский, в состав экспедиции входили доктор И.Г. Закс (заместитель руководителя), доктор С.Н. Фрид (сифилидолог), доктор С.М. Ласколько, серолог С.Р. Брауде, аспирант И.М. Окунь, доктор З.М. Грожебин, профессор Ф.Л. Юдалевич

из Иркутского мединститута. Таким образом, советская экспедиция состояла из венерологов, хотя в нее входили 2 антрополога из АН РСФСР. В феврале 1928 г. экспедиция прибыла в с. Кульское (200км от Верхне-Удинска) [6]. За 3 месяца работы обследовались по 150-200 пациентов в день, провели 1500 спинномозговых пункций. Советские венерологи обнаружили в с. Кульском и первичный, и вторичный сифилис (36,0%) и нейросифилис (у 1,6% обследованных) [11]. Согласно опубликованным в печати данным видно, что российский состав экспедиции занимался рутинной работой, выявлением и лечением сифилиса у местного населения [11]. Указание С. Gross Solomon [28] о том, что русские врачи разрешали для себя какие-то центральные вопросы эпидемиологии сифилиса, или, что советские венерологи открыли для себя механизмы распространения сифилиса, не состоятельны, ибо ничего особенного в характере распространения сифилиса в Бурятии они для себя не открыли [11]. Общий отчет советско-германской экспедиции так и не составили, не было и единой публикации, что, по мнению С. Gross Solomon [28] было связано с тем, что после 1933г. в Германии этому воспрепятствовал еврейский вопрос, т.к. и с немецкой стороны, и с советской стороны в экспедиции было много ученых еврейской национальности (Й. Ядассон был вынужден эмигрировать в США) [15]. Данные экспедиции ударили по теории К. Вильманиса, тем более что К. Берингер, опубликовавший данные в немецкой печати, касающиеся несостоятельности пресловутой теории, был учеником К. Вильманиса [23].

Вообще представление об эндемическом сифилисе в 1920-е гг. и с сегодняшних позиций требует уточнения.

Утверждение [28], что до первой мировой войны только на европейской территории России и в Сибири существовал эндемический сифилис, и что в начале XX века отсталость в области гигиены и бытовой путь передачи сифилиса были проблемой характерной преимущественно для России, абсолютная неправда. В это время во многих зонах Европы существовал эндемический сифилис [24]. Достаточно сказать, что эндемический сифилис описан в конце XIX века на территории бывшей Пруссии, в Эстонии, Литве, Латвии, в Боснии и Герцеговине и других странах [24].

Когда утверждают [28], что сифилис передаваемый половым путем, трудно отличить от бытового, происходит подмена понятий.

Нужно четко понимать что, в то время под эндемическим сифилисом понимали венерический сифилис, но передаваемый неполовым, бытовым путем. При этом заражение происходило в детстве, женщины болели чаще, чем мужчины, отмечалось преобладание третичного сифилиса, вместе с тем довольно часто встречался вторичный сифилис, нейросифилис, висцеральный сифилис [5].

С 1930-х гг. стало развиваться учение о тропических трепонематозах [25,26] и под эндемическим сифилисом стали описывать беджель, развивающийся в зоне аридных степей, при этом заражение происходит также рано, преимущественно в детском возрасте [25-27]. При беджеле врожденный сифилис, нейросифилис и висцеральный сифилис встречается крайне редко [25,26].

Есть и третья трактовка термина эндемический сифилис. Даже в наше время этот термин иногда используется для обозначения феномена высокой заболеваемости в каком-то изолированном географическом регионе [27].

Поэтому, сближение понятий «русский сифилис» как «эндемический сифилис» не верно по определению. Сомнения возникают и по статистике, приведенной в работах С.Е. Гальперина [7,8].

Даже в обзоре К. Gron [24] разброс показателей инфицированности крестьян в России в конце XIX века регистрировался от 1,6 % до 15-40%. Даже по населению Кавказа S. Schwarzmann [24] приводит показатель инфицированности 9,8% [24]. В этом же источнике Г.

Haustein проводят показатели инфицирования сифилисом "кочевых народов Сибири" 61%. Даже в 1920-е гг. данные венотрядов по Сибири имели очень большой разброс показателей инфицированности, в частности в Туруханском районе и в Хакасии, отрядом были выявлены лишь единичные случаи сифилиса [5].

15 января 1897 г. состоялся I съезд по борьбе с сифилисом (по решению от 02.01.1894 г. съезда Общества русских врачей им Н.И. Пирогова).

Уже тогда анализировались разные пути передачи сифилиса у крестьян и в городах. В дисдокладе М.С. Уварова уже тогда было высказано сомнение о реальности статистических показателей бытового пути передачи сифилиса на селе [3,9]. Н.М. Туранов [18] в отличие от С. Gross Solomon [28], считавшей причиной такой статистики представление о «неразвращенности деревенского быта», видел в идеализации крестьянского быта следы народнических взглядов, столь распространенных в среде русской интеллигенции в конце XIX века.

Если В.М. Броннер [5], считал, что в России у 70-80% при сифилисе — бытовой путь передачи, то в работах И.З. Талалова [17], в тоже время этот показатель составлял 50,3%. В работах И.М. Окуня [11,12] эти показатели были еще ниже.

Таким образом перед советско-германской экспедицией, отечественные венерологи в течение 3-х десятилетий изучали и обобщали данные по эпидемиологии сифилиса в различных географических зонах. Когда С. Gross Solomon [28] пишет, что в 1929 г. дискуссия о сельском сифилисе зашла в тупик, и, что только экспедиция в Бурятию заставила венерологов пересмотреть свои взгляды на сельский сифилис, и порвать с прошлы-

ми взглядами — это вызывает недоумение. Тем более, в этот период (1920-1930-е гг.) вышло в России огромное количество публикаций по особенностям полового быта в отдельных регионах, городах, промышленных предприятиях [13].

Профессор Н.Л. Россиянский после этой экспедиции в 1929 г. 8 месяцев работал в Бреславле у профессора Й. Ядассона и в лаборатории Клопштока и К. Берингера в Гейдельберге.

С. Gross Solomon [28] пишет, что существуют два подхода к проблемам сифилиса, два сообщества ученых — два взгляда на проблему.

В этом она права, начиная с I съезда дерматовенерологов в России (1897г) сложился определенный социал-гигиенический крен в развитии дерматовенерологии, закончившийся формированием феномена «советской венерологии». Народнические, а затем социал-демократические взгляды врачей-общественников на социальные болезни после 1917 г., затем влияние Комакадемии укрепили этот крен. Ошибка состояла в том, что идеологи советской венерологии считали, что быстрые изменения в области общественной жизни и быта, также быстро скажут на половом морали нового общества и, что, воспитание «нового человека» в свою очередь, откроет новые горизонты в борьбе с сифилисом. Все оказалось гораздо сложнее.

Таким образом, исторический взгляд на, казалось бы, давние события — экспедицию 1927 г. — неожиданно высвечивает и вечные, но не до конца решенные вопросы эпидемиологии сифилиса, а также разные взгляды на данную инфекцию, имеющие географические, этнические, социальные, и, даже, в какой-то степени, политические оттенки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. АРАН. фонд.2., опись.1. — 1928. — доп. 58. — с.20.
2. АРАН. фонд.2., опись. 1-1928. — доп. 58. — с. 24-25.
3. Ахшарумов Д.Д. Бытовые методы исследования среди сифилитиков. — СПб.: Новое слово, 1897. — Кн. 11.
4. Башкуев В.Ю. Советско-германская экспедиция по изучению сифилиса в Бурят-Монголии как элемент проблемы социальной модернизации азиатского фронта СССР. — Интернет: <http://library.ikz.ru/georg-steller/aus-sibirien-2013-2009/bashkuev-v.-yu.-sovetsko-germanskaya-ekspediciya>. — Проверено 01.10.2010.
5. Броннер В.М. Венерические болезни. // БМЭ. — М., 1927. — Т.4. — С. 630-647.
6. Бурят-Монгольская правда. — 1928. — 27 мая.
7. Гальперин С.Е. Бытовой сифилис // Бюлл. Наркомздрава РСФСР. — 1927. — №20. — С. 49-54.
8. Гальперин С.Е. Сифилис в русской деревне // Гигиена и эпидемиология. -1928. — №1. — С. 37-41.
9. Газета «Гласность». — СПб, 1897. — №19-26.
10. Закс И.Г., Ильин С.Т. Опыт изучения заболеваемости вен болезнями в Бурят-Монголии // Вен. и дерм. — 1927. — №9. — С. 857-867.
11. Окунь И.М. К характеристике современного сифилиса среди восточных бурят // Вен. и дерм., — 1930. — №12. — с. 75.
12. Окунь И.М. Опыт диспансерного метода работы среди крестьян // Вен. и дерм. — 1925. — №4. — с.124.
13. Прохоренков В.И. Очерки отечественной венерологии. — Красноярск: Касс, 2006. — 154 с.
14. Репрессированная наука / Под ред. М.Г. Ярошевского. — Ленинград: Наука, Ленинградское отделение, 1991. — 560 с.
15. Россиянский Н.Л. Отчет о научной командировке за границей // Вестник дерматологии и венерологии. — 1930. — №10. — С. 79-81.
16. Россиянский Н.Л. Современные тенденции в развитии

- сифилиса на сегодня и вопросы стандартизации его лечения // Вестник дерматологии и венерологии. — 1927. — №7. — С. 60-65.
17. Талалов И.З. Распространение венерических болезней и половой быт крестьян Верещагинского Района Пермского округа по материалам венотрядов // Вен. дерм. — 1928. — №9-10. — С. 1257-1258.
18. Туранов Н.М. К истории отечественной сифилидологии. // О первом съезде по борьбе с сифилисом в России в 1897г.: Сборник научных трудов. — М.,1963. — С. 316-339.
19. Членов М.А. Бывает ли метасифилис и меняет ли он свою физиономию // Вен. и дерм. — 1928. — С. 98-119.
20. ВАР 09.02. N.417.s.266. Letter from Schmidt-Ott to brockdart rantanz. 23 January 1926g.
21. ВАР 09.02.N.416.S.212. — 21 TS.
22. ВАР 09.02.N.416.S.216. — 220.
23. Beringer K. Die deutsch-Russischesyphilis expedition in der Burjato-Mongolei und ihre Bedecntung fur die Frage der Metalues pathogenese // Der nervenartz. — 1934. — B.7. №5. — S. 217-225.
24. Gron K. Syphilis-End lemien: Handbuch der Haut. — Berlin, 1928. — S. 285-350.
25. Hackett C.J. An introduction to diargnostic criteria of syphilis treponarid and yaws (treponematoses) in dry bones, and some implications// Wirkhows Arch. A Path. Anat. and Histol. — 1975. — Vol. 368. — P. 229-241.
26. Hackett C.J. On the origin of the Human Treponematoses // Bull. wld. Heth. Org. — 1963. — Vol. 29. — P. 7-41.
27. Harcly R., Kimborough L., Lewis-Hardy R., et el. Social Network methods for Endemic foci of. Syphilis // Sex. Transm. Dis. — 2000. — Vol. 27(1). — P. 8-12.
28. Susan Gross Solomon. The Soviet-German Joint syphilis expedition to Buriat-Mongolia 1982.-Scientific research on National Minorities // Slavic Review. — 1993. — №3. — Vol.52. — P. 205-206.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: 544442@mail.ru

Прохоренков Виктор Иванович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

Обухов Андрей Петрович — врач кожно-венерологического диспансера, к.м.н.

Родиков Михаил Владимирович — профессор кафедры, д.м.н.

## ЛЕКЦИИ

© САВЧЕНКОВ М.Ф., СОСЕДОВА Л.М. — 2011  
УДК 616

### ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ КАК ФАКТОР АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

Михаил Федосович Савченков<sup>1</sup>, Лариса Михайловна Соседова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. — д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков; <sup>2</sup>Ангарский филиал Учреждения РАМН ВСНЦ экологии человека СО РАМН — Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, директор — член.корр. РАМН, д.м.н. В.С. Рукавишников, лаборатория токсикологии, зав. — д.м.н., проф. Л.М. Соседова)

**Резюме.** В материалах представлены особенности состояния здоровья и психического состояния пожилых людей. Дана характеристика рационального питания, как основной составляющей здорового образа жизни, представлены важные принципы питания в пожилом возрасте и приведены рекомендуемые продукты, которые следует употреблять регулярно. Обоснована необходимость соблюдения физической активности и сохранения положительного психического состояния. Даны конкретные рекомендации для соблюдения принципов здорового образа жизни в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** образ жизни, здоровье, пожилой возраст, питание, долголетие, движения, психическое состояние.

### HEALTHY LIFE— STYLE AS A FACTOR OF ACTIVE LONGEVITY

M.F. Savchenkov<sup>1</sup>, L.M. Sosedova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Institute of Occupational Health & Human Ecology — Branch of Establishment of the RAMS, Angarsk)

**Summary.** The features of the health state and the psychical state in the elderly people are represented in these proceedings. The character of rational nutrition as a principal component of the healthy life— style is given, the important nutrition principles in the elderly age are represented and the recommendations for foods which need to be regularly consumed are listed. The need of maintaining the physical activity and keeping the positive psychical state has been grounded. The concrete recommendations in maintaining the principles of the healthy life style in the elderly age are given.

**Key words:** life— style, health, elderly age, nutrition, longevity, movement, psychical state.

Человеческий организм как совершенный механизм рассчитан на длительную жизнеспособность и продолжительность жизни, что во многом определяется тем, как человек сам себе ее строит, — сокращает или продлевает, как заботится о своем здоровье, т.к. именно здоровье является главной основой долголетия и активной творческой жизни. Известно, что продолжительность жизни на 50% зависят от образа жизни, который человек создает себе сам. Здоровый образ жизни требует от человека определенных усилий, а большинство людей пренебрегает его правилами. По определению академика Н.М. Амосова «Чтобы быть здоровым, нужны собственные усилия, постоянные и значительные. Заменить их ничем нельзя» [2].

Успехи медицины — сокращение детской смертности, устранение инфекций как основных причин смерти, лечение опухолей и профилактика инфаркта и инсульта постоянно увеличивают продолжительность жизни. В России демографическая ситуация развивается таким образом, что идет очень быстрое нарастание числа пожилых лиц. Уже сегодня пятую часть населения России составляют лица пенсионного возраста, старше 80 лет — ок. 11% (3,2 млн. граждан), старше 85 лет — 1387 тыс., а возрасте более 100 лет — 15,6 тыс. С учетом сниженной в последние годы рождаемости (а так как ее существенный прирост не прогнозируется, то население страны расти не будет) пожилые люди вскоре составят треть всего населения страны [5].

Раннее старение — удел людей, невнимательных к своему здоровью, ведущих неправильный образ жизни, не желающих отказаться от курения, неумеренного потребления алкоголя, неводержанности в пище. Те же, кто стремится жить так, чтобы отодвинуть старость и болезни, занимаются физкультурой, соблюдают рациональный режим труда и отдыха, разумно питаются, развивают устойчивость к психо-эмоциональным перегрузкам. Долголетие отнюдь не привилегия

каких-то определенных наций или стран. Зато у всех долгожителей, независимо от места их проживания, много общего в поведении. Суммируя результаты изучения образа жизни долгожителей, можно обратить внимание на то, что все это по сути дела и есть своеобразная народная система профилактики старения. Она создана мудростью многих поколений людей разных национальностей, разных обычаев и жизненных укладов, различных климатических зон.

Процесс старения представляет собой генетически запрограммированный процесс, сопровождающийся определенными возрастными изменениями в организме [1]. С возрастом снижается интенсивность обменных процессов. Одновременно возрастает риск развития атеросклероза, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, опухолевых и других заболеваний. В старости происходит естественное и обязательное снижение силы, ограничение физических возможностей. Эти инволюционные процессы касаются и психической деятельности, что выражается в снижении силы и подвижности психических процессов. Пожилые люди не так сильны и не способны, как в молодые годы, выдерживать длительную физическую или нервную нагрузку; общий запас энергии у них становится все меньше и меньше; нарастает обезвоживание организма, что приводит ко многим нарушениям, в первую очередь, со стороны костно-мышечной системы. Из-за ослабления чувствительности нервной системы пожилые и старые люди замедленно реагируют на изменения внешней температуры и поэтому больше подвержены неблагоприятному воздействию жары и холода. Внешние проявления выражаются в ослаблении чувства равновесия, неуверенности поступи, в потере аппетита, в потребности более яркой освещенности пространства и т.д.

Процесс старения не однозначен, он связан не только с процессами угасания, но и с возникновением при-

способительных механизмов их подавления и компенсации. Различного рода изменения человека как индивида, происходящие в пожилом и старческом возрасте, направлены на то, чтобы актуализировать потенциальные, резервные возможности, накопленные в организме в период роста, зрелости и формирующиеся в период позднего онтогенеза. В старости не только угасает активность одних генов, но стимулируются другие, обеспечивающие высокий уровень жизнестойкости немолодого человека. Старость — это и наступление и победы над угасанием. Здоровый образ жизни, как раз и способствует стимуляции этих генов. Здоровый образ жизни, как система, складывается из трех основных взаимосвязанных и взаимозаменяемых элементов: культуры питания, культуры движения и культуры эмоций [1].

Нерациональное питание — один из важнейших факторов риска преждевременного старения.

Особенности питания в пожилом возрасте связаны с возникающими изменениями пищеварительной системы: снижение функциональной активности и атрофия железистого эпителия желудка, кишечника, а также печени и поджелудочной железы, которые в совокупности приводят к уменьшению секреции и активности вырабатываемых ферментов. Ослабляются моторика желудочно-кишечного тракта, процессы переваривания и всасывания в кишечнике. Необходимо рационально балансировать питание в соответствии с возрастом, обменом веществ и энергозатратами организма. В связи со снижением у пожилых людей ассимилирующих процессов и ограничением энергозатрат потребность в пище у них уменьшается до 1900-2200 ккалорий [2,6].

В пожилом возрасте рекомендуется четырехразовое питание, причем в строго определенное время. Первый завтрак в 8-9 часов включает 25-30% суточного рациона, второй завтрак в 12-14 часов — 10-15, обед в 17-18 часов — 45-50, ужин в 20-21 час — 10-20%. Если пожилой человек генетически предрасположен к полноте, лучше есть 5-6 раз в день, но понемногу, малокалорийно — при малых промежутках между приемами пищи аппетит снижается. Поздний ужин лишает секреторный аппарат отдыха, что приводит к перенапряжению и истощению пищеварительных желез. Ужин должен быть легким — стакан молока, кефира, простокваши, томатного или фруктового сока, свежие фрукты, ягоды. Пить чай или кофе не следует, ибо они возбуждают нервную систему и нарушают сон.

Какому же из пищевых продуктов нужно отдавать предпочтение, чтобы прожить долго? Большинство ученых и диетологов убеждены в том, что человеку на протяжении всей жизни необходима мясо-молочная пища в сочетании с растительной. Академик А.А. Покровский считает: «Белки представляют основу структурных элементов клеток и тканей. С белками связано осуществление основных проявлений жизни: обмена веществ, сократимости, раздражимости, способности к росту, размножению и даже высшей формы движения материи — мышлению». Учтя, что чаще всего у пожилых и старых людей преобладает белковая недостаточность, общее количество белка в их суточном рационе должно составлять около 1,5 г на 1 кг оптимальной массы тела. В процессе жизни белок расходуется. Он не может синтезироваться в организме и заменяться другими пищевыми веществами, следовательно, если мы не будем пополнять его запасы извне, то человек преждевременно состарится и погибнет. Белок содержится в мясе, рыбе, молоке и молочных продуктах, в яйцах, в меньших количествах — в картофеле, капусте, гречихе, рисе, фасоли, грибах и т. д. Но растительные белки не содержат всего набора аминокислот, необходимых человеку. Поэтому растительные продукты нужно комбинировать с животными. Полезна морская и океаническая рыба, в которой присутствует не только белок с набором незаменимых аминокислот, но и микроэлементы, витамины, большое количество йода, обладающего лечебно-профилактическим действием и препятствующего развитию атеросклероза.

Необходимы человеку и жиры — основной энергетический материал для организма. Наиболее полезны животные жиры, богатые липоидами и витаминами А и D (сливочное масло, околопочечный, печеночный, костный жиры, желток). Но они содержат холестерин, избыток которого способствует возникновению атеросклероза. Поэтому из суточной нормы жиров (70-80 г) одна треть должна быть из растительных масел, состоящих, преимущественно, из ненасыщенных жирных кислот, обладающих противосклеротическим действием и стимулирующих окислительные процессы в организме. Растительные масла — кукурузное, хлопковое, подсолнечное — не содержат холестерина и имеют в своем составе фосфатиды, оказывающие благотворное влияние на липидный обмен. Растительные масла нужно употреблять в пищу в любом возрасте, ежедневно, круглый год.

Важную роль в питании человека играют углеводы — легкоусвояемый энергетический материал, содержащийся в растительной пище: крупах, хлебе, картофеле, мучных блюдах, сахаре, меде варенье, в ягодах и фруктах. Суточная норма углеводов — 450-500 г. При избыточном употреблении углеводов часть из них превращается в жиры и откладывается в виде излишней жировой ткани. Пожилым людям рекомендуется употреблять углеводы, содержащие растительную клетчатку (ржаной хлеб, хлеб из муки грубого помола, овощи, фрукты). Они способствуют нормализации работы кишечника, препятствуют ожирению и атеросклерозу. Хорошим питательным и лечебным продуктом является пчелиный мед. Он целиком усваивается организмом. Еще Авиценна говорил: «Если хочешь долго жить и сохранить молодость, то обязательно ешь мед, особенно с толчеными грецкими орехами».

Кисломолочные продукты благотворно воздействуют на организм — стимулируют секреторную деятельность желудка, препятствуют гниению в кишечнике и нормализуют перистальтику, хорошо влияют на нервную систему и обмен веществ. И.И. Мечников считал, что одной из причин старения являются яды, образующиеся в кишечнике в результате жизнедеятельности гнилостных бактерий. Кислая среда для них неблагоприятна. Поэтому ученый предлагал водить в организм бактерии молочно-кислого брожения, которые содержатся в кефире, простокваше и подобных продуктах.

Необходимо употреблять в пищу продукты, богатые минеральными солями: зелень, овощи, фрукты, различные фруктовые соки. Минеральные соли, входя в состав многих гормонов, белков, липидов, тем самым, участвуя в процессах метаболизма организма. Что касается поваренной соли, то ее избыток в рационе отрицательно сказывается на водно-солевом обмене, кровяном давлении. Поэтому в пожилом возрасте целесообразно соль употреблять в умеренных количествах.

В пожилом возрасте легко развивается витаминная недостаточность, что вызывает необходимость повысить в пище пожилых и старых людей содержание ряда витаминов (А, Е, С), ограничить введение витамина D, способствующего отложению с стенках сосудов кальция и холестерина. Особенно большое количество витамина D содержится в рыбьем жире, жирной сельди.

В настоящее время доказано, что увеличению продолжительности жизни способствует умеренность в питании за счет существенного уменьшения потребления сладкой и жирной пищи и увеличения в рационе цельнозернового хлеба, хлеба с отрубями или из нескольких злаков, маложирных молочных и кисломолочных продуктов, доступной по цене рыбы, источников дефицитных в питании пищевых волокон — овсяной, гречневой, перловой, пшенной круп. Важно увеличить потребление сырых или приготовленных овощей и фруктов, преимущественно местного производства, а значит и более доступных по цене. Среди них, такие, как капуста всех видов, кабачки, патиссоны, морковь, свекла, редька, репа, яблоки, огурцы, томаты, болгарские

перцы, лук, чеснок, листовая зелень. Если нет противопоказаний, употребляться они могут в свежем, соленом, маринованном, квашенном и иных видах. Шире следует использовать дары леса: грибы, ягоды и орехи. Все эти продукты стимулируют пищеварение, способствуют восстановлению работы кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы, снижают риск развития выше перечисленных заболеваний.

Основные принципы питания в пожилом возрасте:

— ограничение потребления животного жира: жирные сорта мяса, птицы, молочные продукты — сливочное масло, сливки, сметана и холестеринсодержащих продуктов — субпродукты, яичные желтки, икра рыб. Преимущественное употребление блюд, приготовленных без добавления жира — в отварном, запеченном, тушеном виде или приготовленных на пару, в микроволновой печи, с использованием посуды с тефлоновым покрытием.

— ограничение добавленного сахара до 30-50 г, потребляемого в составе различных напитков (чай, кофе, компоты, газированные безалкогольные напитки, кисломолочные напитки с сахаром), конфет и кондитерских изделий.

— ограничение поваренной соли до 5 г в день для приготовления и досаливания пищи, а также продуктов с высоким содержанием соли, как правило — это мясные и рыбные деликатесы.

— обогащение рациона полиненасыщенными жирными кислотами. Они содержатся в растительных маслах — подсолнечном, оливковом, льняном, соевом, рапсовом, жирной рыбе — скумбрии, сардинах, сельди, палтусе, зубатке, семге и других видах рыбы из холодных морей.

— употребление кисломолочных напитков с пониженной жирностью, обогащенных полезными микроорганизмами — пробиотиками.

— употребление продуктов, богатых пищевыми волокнами. Это сырые и отварные овощи, разнообразные фрукты и ягоды, отрубный и цельнозерновой хлеб.

— употребление продуктов с повышенным содержанием солей магния и калия. Среди таких продуктов — пшено, рис, овсяная крупа, чернослив, курага, капуста, морковь, свекла, картофель, орехи, молоко, говядина, отрубный или цельнозерновой хлеб.

— употребление продуктов — источников витаминов С и важных для обеспечения здоровья других биологически активных веществ — отвар шиповника, апельсин, сладкий красный перец, черника, смородина, петрушка, укроп, зеленый лук, крыжовник.

— употребление продуктов с повышенным содержанием витаминов группы В — хлеб из муки грубого помола, отруби, бобовые, крупы — гречневая, овсяная, пшеница, молочные продукты, рыба.

Приемы пищи вместе с родными и близкими, как и общение с ними, оказывают также положительное влияние на самочувствие и здоровье пожилых людей.

Продукты, которые необходимо потреблять регулярно в пожилом возрасте: овсяная и другие крупы — 1-2 раза в день; бобовые — ежедневно, но не реже 3-5 раз в неделю; кисломолочные напитки — 1-2 раза в день; скумбрия, сельдь, сардины и др. «жирная» рыба — не менее 3 раз в неделю; фрукты и ягоды — 1-2 раза в день; петрушка, укроп, кинза и др., листовая зелень — 1-2 раза в день; капуста и другие овощи — 1-2 раза в день; картофель — 4-5 раз в неделю; орехи, семечки — ежедневно.

Научные наблюдения убеждают в том, что долголетие в большей мере зависит от объема двигательной деятельности, от тренировок организма в условиях, требующих преодоления трудностей и препятствий. Строгих норм, сколько времени должен уделять физическим упражнениям немолодой человек нет и быть не может, поскольку в этом возрасте физическая подготовленность людей различна. В то же время интенсивность физической нагрузки, какая была в детстве, для

60-летнего человека слишком высока. Физкультура для пожилых людей имеет свои, вполне понятные, особенности. Ведь в пожилом возрасте наступают изменения в работе сердца, системе дыхания, мышечном и связочном аппарате, нервной и всех других системах. Ослабление мышечного тонуса ведет к ухудшению обмена веществ, уменьшению поясничного изгиба позвоночника, а со временем — к наступлению ограничения подвижности не только позвоночника, но и суставов. Поэтому физкультура для пожилых людей должна быть более щадящая, полностью исключать возможность травм, должна учитывать скорость восстановления организма после нагрузок в этом возрасте. Под воздействием физических упражнений укрепляется костная и мышечная системы, увеличивается амплитуда подвижности суставов, снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний, улучшается состояние иммунной системы. Физкультура для пожилых людей отдает предпочтение таким физическим упражнениям, которые предъявляют невысокие требования к организму и легко дозируются по нагрузке. Физкультура для пожилых людей делает упор на повышение общей выносливости, гибкости, координации движений, упражнения на развитие силы и скорости имеют наименьшее значение [2,4,6].

В течение дня необходимо бывать на свежем воздухе 1-2 раза по полтора часа; лучше провести это время там, где больше зелени. Ходьба — наиболее естественное состояние человека. Она благотворно отражается на состоянии здоровья, полезна в любом возрасте, особенно в пожилом. Народная мудрость гласит: «Пешком ходить — долго жить». Дозированную ходьбу можно назначать даже слабейшим больным, так как правильная, спокойная ходьба почти не утомляет человека, усиливает обмен веществ, кровообращение, улучшает дыхание, тренирует мышцы. В соответствии с существующими рекомендациями российских и международных кардиологических обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, показана ходьба в бодром темпе по 40 мин в день не менее 4 раз в неделю. Во время ходьбы отдыхает и тонизируется нервная система. Ритм шагов в первые 2-3 месяца занятий — 60-80 в минуту, в дальнейшем — 80-100. Начинать надо с расстояния не более 2-3 км. Прогулка не должна утомлять: пройдя 1 км, нужно отдохнуть несколько минут. При ежедневных прогулках постепенно маршрут может удлиниться до 5 км. Пожилым людям, при условии отсутствия медицинских противопоказаний, доступны и дальние прогулки, а также туризм. Смена впечатлений, пребывание на воздухе в движении благотворно влияют на нервную систему, улучшают общее состояние.

Бег трусцой имеет много поклонников, которые, учитывая полезность бега, придерживаются девиза «Бегом от инфаркта», но есть и противники, считающие бег вредным. Так что же, бегать или не бегать? Однозначный ответ дать трудно, так как в каждом случае учитывается не только возраст, но и состояние здоровья. Показан бег людям, которые ранее систематически им занимались, а не новичкам, стремящимся к нему пообщаться. Перед бегом нельзя есть и пить (поить можно через 2 часа после бега). Рекомендуются перед бегом небольшая разминка на 3-5 минут — сделайте несколько упражнений для рук, ног, туловища. В начале тренировок можно ограничиться бегом на короткие дистанции от 100 до 400 метров, включая элементы кратковременной ходьбы в несколько ускоренном темпе. И лишь через несколько месяцев тренировок можно увеличивать продолжительность бега, не теряя чувства меры. Не забывайте о самоконтроле — учащение пульса не должно превышать 50-60% исходной величины.

Не противопоказана в пожилом возрасте езда на велосипеде. Велопогулки по живописной местности создают эмоциональный подъем, хорошее настроение. Зимой очень полезны и приятны прогулки на лыжах по часу, полтора. Катание на лыжах — прекрасный вид отдыха. Учиться этому виду спорта не поздно и в 60-70

лет. Необходимо только освоить технику ходьбы. При ходьбе на лыжах принимает участие почти вся мускулатура, капилляры расширяются, а это, в свою очередь, положительно влияет на обмен веществ. Ходьба на лыжах ускоряет кровообращение, углубляет дыхание, придает бодрость, повышает тонус.

В летние же месяцы рекомендуется купаться и плавать в реке, озере. Воздух и вода — прекрасные средства укрепления здоровья. Многие на собственном опыте убеждаются в пользе плавания и зимой в закрытых бассейнах. Особенно хорошо влияют на организм морские купания, которые усиливают обмен веществ, повышают тонус организма, положительно воздействуют на нервную систему. Даже после кратковременных водных процедур под влиянием холодной воды суживаются сосуды кожи, а ведь в них содержится до 30% всей крови человека. Часть этой крови как бы «вытесняется» во внутренние органы и мозг, тем самым, увеличивая к ним транспортировку питательных веществ и кислорода. Усиливается обмен веществ, к человеку возвращаются бодрость и хорошее настроение. Доступна и увлекательна рыбная ловля зимой и летом, когда рыболовы длительное время проводят на свежем воздухе у реки, где воздух особенно чист. Этот вид отдыха очень популярен, и его любители говорят, что после дня, проведенного на рыбалке, чувствуют себя «помолодевшими на несколько лет». Прекрасным видом активного отдыха для пожилых людей является гребля, игра в городки, крокет, бадминтон, теннис, посильная работа на приусадебном участке. Следует подчеркнуть, что немалодолгим людям не стоит увлекаться долгим пребыванием на солнце. В случае необходимости, целесообразно покрывать голову широкополой шляпой и надевать легкую одежду из натуральных тканей.

Немаловажно отметить, что физкультура для пожилых людей уделяет большое внимание самоконтролю и врачебному контролю в процессе занятий. Самоконтроль основывается на субъективной оценке самочувствия, сна, аппетита, пульса, массы тела, дыхания. Важно обязательно следить за этим. Мышечная боль, усталость, вялость закономерны в первые дни занятий. Не стоит останавливать упражнения физкультуры для пожилых людей, просто нужно снизить нагрузку. Глубокие и ритмичные дыхательные движения помогают правильному кровообращению, оказывая большое воздействие на сердечную деятельность. Если человек постоянно находится в покое, то в сосудах циркулирует только 55-75%, остальная же ее часть задерживается, как резерв в печени, селезенке, костном мозгу. Лишь при мышечной нагрузке почти вся кровь поступает в кровяное русло, доставляя клеткам и тканям дополнительную порцию кислорода, следовательно, улучшая их обмен веществ.

Ежедневная гимнастика должна стать такой же привычкой, как чистка зубов (но только после консультации с врачом врачебно-физкультурного диспансера). Утренняя гимнастика способствует переходу от пассивного состояния после сна к активному рабочему.

Пожилым людям очень полезны массаж и самомассаж, благотворно влияющие на нервную систему и те жизненные функции, которые более всего ослабевают с возрастом. Массаж нужно делать чистыми руками на чистой коже, мышцы и связки суставов должны быть расслаблены. Массаж и самомассаж противопоказаны при воспалительных и гнойных процессах и экземе.

Эффективное оздоровление немисливо без достижения психического здоровья [3,7]. Человек с истощенной нервной системой испытывает духовную и физическую усталость. Выдающийся современный патолог Г. Селье рассматривал болезнь исключительно, как патологический стресс или дистресс: «Стресс — это не то, что с вами случилось, а то, как вы это воспринимаете». Иначе говоря, для душевного и физического здоровья важно событие не само по себе, а лишь его образ, пропущенный через сознание. Сознание же, в зависимости

от наших личностных особенностей, самочувствия или конкретных обстоятельств, придает этому образу ту или иную окраску. Этот процесс поддается управлению. Мы можем дать себе установку: на оскорбительную реплику ответить еще более оскорбительной, или оставить ее без внимания, или увидеть ее парадоксальность и рассмеяться. В зависимости от установки мы и воспринимаем ее с гневом, равнодушно или с юмором. Человек, реагирующий в подобных ситуациях по первому типу, рискует стать жертвой инфаркта, инсульта или, скажем, язвы желудка, поскольку тревожные постоянные сигналы, посылаемые центральной нервной системой в геномы клеток, ведут к усилению свертываемости крови, к ослаблению иммунной защиты. Таких людей нет среди долгожителей. Долгожители реагируют по второму или третьему типу, это реакция сангвиника, которого И.П. Павлов назвал самым благоприятным жизненным типом характера [8].

Отрицательные эмоции (зависть, страх и др.) обладают огромной разрушительной силой, положительные эмоции (смех, радость, любовь, чувство благодарности и др.) сохраняют здоровье, способствуют успеху и продлению жизни. Установка на доброжелательное и ровное отношение к окружающим, оптимизм и юмор — все это способствует долгой и здоровой жизни. Давно известно, что отрицательные эмоции: обида, страх, тоска, гнев, ярость, горе, зависть, ненависть — являются «факторами риска», приближают старость и укорачивают жизнь, и наоборот, положительные — удовольствие, радость — вызывают необычайный подъем жизненных сил организма. Грубый, злой человек неприятен для окружающих. Он способен одним своим видом погасить у людей улыбку, испортить настроение на весь день.

Все долгожители — люди благодушно настроенные, большие оптимисты, умеющие даже в малом видеть радость. Улыбка, смех преображают человека. Он всегда будет желанным в любой компании, в любом обществе. Смех — это признак радости, бодрого настроения и душевного здоровья. Врачи издавна включали «смехотерапию» в арсенал лечебных средств. Смех благоприятно влияет на работу легких, регулирует обмен веществ. Три минуты смеха полезнее, чем 15 минут гимнастики. В. Шекспир писал: «Если ты в течение дня не смеялся — значит, ты зря прожил этот день». Оптимизм — не природное качество. Нужно воспитывать настроение, уметь властвовать собой. С выходом на пенсию появляется возможность упорядочить ритм жизни. Посильный разнообразный труд с разумно организованным отдыхом, бережным отношением к нервной системе — залог здоровья, долгой жизни.

В основе долголетия, в самом ее корне, лежат два важных понятия — взаимопонимание и любовь. Очень важно на протяжении всей жизни любить и быть любимым. Не бойтесь произносить это волшебное слово, чаще говорите: «Люблю, люблю, люблю»... близкого человека, окружающую природу, животных! Взаимопонимание — вторая, составляющая долгой и счастливой жизни. Чем дольше вместе живут супруги, тем больше взаимопонимания и уважения друг к другу. Вырабатывается чувство своеобразного самопожертвования во имя друг друга, желания взять трудности на свои плечи.

Г.Д. Бердышев предложил универсальную формулу самовнушения для увеличения продолжительности жизни. Известно, что запаса прочности основных систем организма у нормального среднего человека хватает примерно на 95-98 лет. Всякий 70-летний должен не сомневаться в том, что ему жить еще, как минимум четверть века, и что он должен стремиться дожить до своих 98 лет. Установка: «Я буду жить 98 лет...», мобилизует защитные силы организма, заставляет его пустить в дело резервы, которые есть в каждой клетке, в каждом органе и системе [8].

Психолог Г.С. Абрамова [1] приводит следующие секреты долголетия в Абхазии:

— старые люди, в том числе старше 90 лет, ежедневно беседуют с родственниками и ближайшими соседями, по крайней мере, раз в неделю встречаются со своими друзьями;

— старики в Абхазии пользуются большим уважением, что укрепляет в них столь выраженное чувство собственного достоинства;

— стремление быть здоровым, отсутствие привычки жаловаться на болезни, отсутствие интереса к болезням;

— у стариков Абхазии нет признаков депрессии;

— старики Абхазии не испытывают одиночества — они ежедневно чувствуют заботу со стороны родственников и соседей;

— это люди с особым чувством юмора, стремлением быть всегда в окружении других людей;

— о стариках заботятся, это естественное проявление философии жизни;

— дружелюбное и гостеприимное отношение к людям других национальностей;

— долгожители склонны воспринимать все, что происходит в их жизни, результатом их собственных действий, а не каких-то внешних сил, являются личностями, берущими на себя ответственность за все, что с ними происходит.

Таким образом, дорога к здоровой старости, к активному долголетию — это нравственное, духовное преобразование каждого из нас, которое исповедует вечные идеалы правды и добра. От психического настроения зависит состояние наших внутренних органов, а следовательно, продолжительность жизни [8].

Человек — существо социальное, это составляет основу его человечности и определяет смысл его существования. Для него более важен именно период активной социальной деятельности, когда он нужен другим людям. Само же сокращение периода активного существования неизбежно сокращает и индивидуальный период биологического существования. Отсутствие мотивации для поддержания организма в физическом и психологическом тоне способно быстро разрушить организм. Вероятно, среди нас есть и такие люди, которые мечтают «дойти до пенсии», а дальше... не работать, но жить долго. Это заблуждение. Не забывайте мудрую пословицу: «Не старость старит, а безделье!» Все долгожители — люди труда! Статистикой доказано — без занятости человек через год-два, максимум три, уходит из жизни от так называемой «пенсионной болезни». Отмечается ухудшение самочувствия и состояния здоровья, обусловленные ощущением наступающей социальной неполноценности или ограниченной полезности для общества и близких, что приводит к перелому в динамическом стереотипе человека. Чувство одиночества, нарастание ощущения оторванности от жизни, без побуждений что-либо делать, — дезадаптируют организм. Все болезни и возрастные нарушения на этом фоне проявляются быстрее, сильнее и глубже, мозг деградирует и вслед разрушается тело. Работа для пенсионера является едва ли не самой надежной моральной и психической поддержкой. Медицинской статистикой установлен гораздо более высокий уровень здоровья работающих пенсионеров. Долгожители работают едва ли не до самых последних дней жизни. В их семьях прекрасно знают о пользе труда и не мешают старикам делать то, что им приятно и полезно.

Выводы из всего сказанного довольно однозначны. Чтобы оставаться как можно дольше в состоянии наибольшего соответствия человеческим качествам, необходимо иметь мотивацию к непрекращающемуся под-

держанию в тоне психических функций, физического состояния, адаптации к социальному окружению и, самое важное, — познавательных способностей.

Жизнь человека не является полноценной, если не реализуется его право на отдых, на предпочтительные формы проведения свободного времени. Досуг и отдых играет особо важную роль в жизни людей пожилого и старческого возраста, особенно когда их участие в трудовой деятельности затруднено. Досуг подразумевает такой род занятий, который дает человеку ощущение удовольствия, приподнятого настроения и радости. Люди проводят досуг для того, чтобы расслабиться, снять стресс, почувствовать физическое и психологическое удовлетворение, разделить свои интересы с друзьями и близкими, завязать общественные контакты и получить возможность самовыражения или творческой деятельности. В современных экономических условиях пожилые люди занимают в обществе маргинальное социокультурное положение. Ограничение набора социальных ролей и культурных форм активности сужает рамки их образа жизни. Поэтому особое значение придается досугу после ухода на пенсию или в связи с болезнью, когда пожилой человек должен адаптироваться к новым условиям к жизни вне сферы трудовой деятельности.

Досуг и отдых направлены на реабилитацию пожилых людей путем достижения жизненно важных для них целей. Существенное значение имеет психологическая мотивация пожилого человека для участия в проведении досуга. Его желание и готовность активно участвовать в процессе реабилитации является непременным условием успеха. Мотивация деятельности пожилых (их интересы, влечения, психологические установки, эмоции и т.д.) видоизменяется в процессе овладения тем или иным видом досуга, конкретным видом художественного, технического или декоративно-прикладного творчества.

Досуг и отдых немолодых людей могут включать следующие виды деятельности: спорт или разнообразная физическая активность (роль зрителя, участника, тренера или какая-либо другая организационная деятельность); художественная деятельность (живопись, рисование, литературное творчество); поделки (вышивание, вязание, плетение различных изделий и другое ручное творчество); забота о животных; хобби (разнообразная деятельность по интересам); посещение музеев, театров, галерей, экскурсии; игры (настольные игры, компьютерные игры), развлечения (просмотр телепередач, фильмов, чтение литературы, прослушивание радиопередач); общение с другими людьми (телефонные разговоры, написание писем, приглашений, организация и посещение вечеров и других развлекательных мероприятий). В летнее время многие пенсионеры предпочитают проводить время на дачах, фазендах. Для многих, кстати, дача является не только ресурсом досуга или отдыха, но и экономическим ресурсом. Многие пожилые люди продают овощи, фрукты, выращенные ими на дачах. Таким образом, дача — это и «отдых» и способ улучшить свое финансовое состояние, а также хорошее средство физических нагрузок.

Таким образом, активному долголетию пожилого человека способствует много факторов, ведущими психологическими среди которых можно считать такие: развитие его как социально активной личности, как субъекта творческой деятельности и яркой индивидуальности. И здесь огромную роль играет высокий уровень самоорганизации, сознательной саморегуляции своего образа жизни и жизнедеятельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова Г.С.* Возрастная психология: Учебное пособие для студентов вузов. — 4-е изд. — М.: Академич. проект, 2003. — 670 с.

2. *Амосов Н.М.* Энциклопедия Амосова: раздумья о здоровье. — М.: АСТ, 2005. — 287 с.

3. *Гамезо М.В., Герасимова В.С., Горелова Г.Г.* Возрастная

психология: личность от молодости до старости: Учебное пособие. — М.: Педагогическое общество России, Изд. Дом «Ноосфера», 1999. — 272 с.

4. Герб П. Долгожители. — М.: Прогресс, 1986. — 184 с.

5. Гундаров И.А. Демографическая катастрофа в России: причины, механизм, пути преодоления. — М.: Эдиториал УРСС, 2001. — С. 80-81.

6. Хана Т. Искусство не стареть (Как вернуть гибкость и здоровье). — Пер.с англ. — СПб.: Питер-пресс, 1997. — 219 с.

7. Холостова Е.И., Рубцов А.В. Социальная геронтология: Учебное пособие. — М.: Торговая корпорация «Дашков и К», 2005. — 296 с.

8. Шахматов Н.Ф. Психическое старение. — М.: Медицина, 1996. — 304 с.

**Информация об авторах:** 664003, Россия, г.Иркутск, ул.Красного Восстания 1, ИГМУ, тел/факс.(395-2) 24-07-78, e-mail: mfs36@mail.ru.

Савченков Михаил Федосович — заведующий кафедрой, академик РАМН, д.м.н., профессор;  
Соседова Лариса Михайловна — заведующая лабораторией, д.м.н., профессор

© КАЛЯГИН А.Н., РЕШИНА И.В. — 2011  
УДК: (616.381-009.7-02:616.37-002.2)-085.355

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ПАНКРЕАТИТАМИ

Алексей Николаевич Калягин<sup>1,2</sup>, Ирина Витальевна Решина<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. А.Н. Калягин;

<sup>2</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В лекции рассматривается современное понимание хронического панкреатита, приводятся наиболее актуальные его классификации, критерии диагностики. Существенное внимание уделено вопросам использования образовательных программ и лечения больных. Материал адресован практическим врачам.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, диагностика, лечение, школы для больных панкреатитами.

## THE MODERN ASPECTS OF CONDUCTING THE PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, I.V. Reshina<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1)

**Summary.** In the lecture the modern understanding of chronic pancreatitis is considered, its most actual classifications, criteria of diagnostics are shown. The essential attention is paid to the questions of use of educational programs and treatment of patients. The material is addressed to the medical practitioners.

**Key words:** chronic pancreatitis, diagnostics, treatment, schools for patients with pancreatitis.

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой широко распространённое заболевание поджелудочной железы. По данным различных источников их распространённость достигает 5-12% среди заболеваний органов системы пищеварения [1,2,3], а в общей клинической практике — 0,2-0,6% [4]. По данным ряда авторов, частота выявления панкреатитов на аутопсии колеблется от 0,01 до 5,4% (в среднем 0,3-0,4%), эти данные заставляют многих авторов усомниться в правильности клинической диагностики панкреатитов. По результатам экспертных оценок, частота ошибок в диагностике обострений ХП составляет до 90% на амбулаторном и до 17% на госпитальном этапах [4]. Риск летальности от возникновения осложнений хронических панкреатитов составляет 15-20% [3].

Существует большое число определений термина ХП. По мнению Я.С. Циммермана (2009), ХП — это группа заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, которые характеризуются прогрессирующим течением с эпизодами обострения, выраженным болевым синдромом; очаговыми или диффузными повреждениями (некрозами) с последующей заменой их фиброзной тканью, наличием изменений в протоковой системе поджелудочной железы, образованием кист, псевдокист, кальцификатов, камней и постепенным развитием экзокринной и эндокринной недостаточности [5]. По мнению Н.Б. Губергриц (2011), ХП — это воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое характеризуется болями в животе, периодическими эпизодами острого панкреатита (ОП) и фиброзом органа, следствием которого является экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточности [2].

Этиологические агенты, которые могут вызывать ХП логично подразделить на 3 большие группы: 1) частые — алкоголь, холелитиаз, а также так называемые идиопатические и тропические формы, 2) не-

редкие — гиперлипидемия, хирургические операции, травма, лекарства (особенно диуретики, азатиоприн, тетрациклин, L-аспарагиназа, цисплатина, эстрогены, 6-меркаптопурин, сульфасалазин, сульфаниламиды), язвенная болезнь, ретроградная холецистопанкреатография (РХПГ), гиперпаратиреоз, удвоение панкреатического протока, 3) редкие — при муковисцидозе, опухоли, ишемические, на фоне васкулита, наследственно обусловленные. При выставлении диагноза необходимо активное выявление возможной причины, а не просто констатация факта — наличия панкреатита. Для этой цели выделены факторы риска M-ANNHEIM (2007) [7]:

- M — Multiple — множество факторов риска:
- A — Alcohol — алкоголь,
- N — Nikotine — никотин,
- N — Nutrition — нутритивные факторы,
- H — Heredite — наследственность,
- E — Efferent pancreatic duct factors — факторы, влияющие на диаметр панкреатического протока,
- I — Immunological factors — иммунологические факторы,
- M — Miscellation and metabolic factors — метаболические и другие факторы риска.

В основе развития ХП обязательно лежат молекулярно-генетические факторы. Длительно воздействующие этиологические агенты вызывают панкреатическую дисхилию, характеризующуюся интра- и перипанкреатической пролиферацией жировой ткани, липоматозом ткани поджелудочной железы, сосудистым склерозом, перидуктальным и перилобулярным фиброзом с облитерацией и блокадой лимфатических капилляров, что в дальнейшем приводит к застойному отёку и нарушению синтеза ферментов.

В прогрессировании заболевания существенна роль фиброобразования, приводящего к замене секреторной ткани фиброзной. Этот процесс запускается в результате выброса провоспалительных цитоки-

Диагностические критерии ХП М-ANNHEIM

<p>Диагноз ХП подразумевает наличие типичной клинической картины ХП (например, рецидивирующие панкреатические атаки, абдоминальная боль). На основе этой клинику выделяются три формы ХП:</p> <p>«Определённый» ХП — один или несколько из следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кальцификация ПЖ.</li> <li>2. Умеренные или тяжёлые изменения протоков ПЖ (по Кембриджской классификации).</li> <li>3. Выраженная постоянная экзокринная недостаточность ПЖ (например, стеаторея, которая значительно уменьшается при приёме ферментных препаратов).</li> <li>4. Типичная для ХП гистологическая картина.</li> </ol>
<p>«Вероятный» ХП — один или несколько из следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лёгкие изменения протоков (по Кембриджской классификации).</li> <li>2. Псевдокиста(-ы) — постоянно существующая или рецидивирующая.</li> <li>3. Патологические результаты функциональных тестов (показатели фекальной эластазы-1, секретинового теста, секретин-панкреозиминового теста).</li> <li>4. Эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста толерантности к глюкозе).</li> </ol>
<p>«Пограничный» ХП — это ХП с типичной клинической картиной панкреатита, но при отсутствии критериев «вероятного» или «определённого» ХП. Эта форма предполагается при развитии первого эпизода острого панкреатита в случае наличия или отсутствия следующих факторов: 1) семейный анамнез заболеваний ПЖ (например, другие члены болели острым панкреатитом или раком ПЖ); 2) имеют место факторы риска М-ANNHEIM.</p>
<p>Алкогольный панкреатит — дополнительно к критериям «определённого», «вероятного» или «пограничного» ХП требуют наличия одного из следующих факторов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Чрезмерное употребление алкоголя в анамнезе (для мужчин &gt; 80 г/день на протяжении нескольких лет; для женщин — меньшие дозы).</li> <li>2) Избыточное употребление алкоголя в анамнезе (20-80 г/день на протяжении нескольких лет).</li> <li>3) Умеренное употребление алкоголя в анамнезе (&lt;20 г/день на протяжении нескольких лет).</li> </ol>

нов — фактор некроза опухоли-а, трансформирующий фактор роста-1 (TGF-β1), а также матриксные металлопротеиназы. Провоспалительные цитокины активируют звёздчатые клетки поджелудочной железы, играющие ключевую роль в развитии фиброзного процесса. Проллиферирующая соединительная ткань захватывает пара- и перипанкреатические структуры, тем самым приводя к развитию функциональных нарушений. Установлено, что даже в фазу ремиссии ХП фиброзный процесс продолжается, что подтверждается высокой концентрацией фибронектина и TGF-β1 в тканях [1].

**Клиника и диагностика хронического панкреатита.** Клиника хронического панкреатита укладывается в 4 основных синдрома: 1) болевой, 2) диспептический, 3) внешнесекреторной недостаточности (с мальабсорпцией и мальабсорбцией), 4) внутрисекреторной недостаточности (панкреатогенный сахарный диабет).

Диагностика ХП представляет лёгкую задачу при длительном существовании и развёрнутой клинике. В этом случае выявляются структурные и функциональные изменения: расширение протоковой системы, атрофия паренхимы, кальцификаты в тканях, нарушения экзо- и эндокринной функций. В то же время ранняя диагностика ХП представляет собой очень сложную задачу, т.к. существенных морфологических и функциональных изменений ещё может не определяться.

Среди лабораторных методов широко определяется амилаза сыворотки, этот тест является неспецифичным, может становиться положительным при поражениях различных железистых структур. Симптомы стеатореи и сахарного диабета при поражении ПЖ наблюдаются через 10-20 лет после начала ХП. Наиболее информативными считаются функциональные пробы со стимуляцией холецистокинином или секретинном с оценкой стимулированной секреции во время дуоденального зондирования. Снижение максимальной стимулированной секреции является надёжным маркером экзокринной недостаточности ПЖ.

Кальцификация ПЖ, выявляемая при обзорной рентгенографии брюшной полости, наблюдается через 10-30 лет от начала заболевания. Многоослойная компьютерная томография позволяет выявлять довольно скромные изменения структуры железы. Более полные данные выявляются с помощью современной МРТ, благодаря которой возможно изучить структуру паренхимы и протоковой системы ПЖ, а также особенности различных участков паренхимы после контрастирования гадолинием, оценить функциональное состояние железы после стимуляции секреции. Уникальные данные получают также при использовании УЗИ с эластографией, которое даёт качественную оценку состоянию паренхимы [6].

Для диагностики ХП предложены разнообразные наборы критериев. С 2007 года в мире широко применяются диагностические критерии ХП М-ANNHEIM (табл. 1). После постановки диагноза ХП целесообразно определить стадию ХП по аналогичной классификации (табл. 2) [7].

**Лечение ХП.** Задачи терапии хронического панкреатита наиболее удачно сформулированы следующим образом [4]:

1. Купирование болевого статуса и предотвращение последующего развития отёчно-интерстициальной стадии панкреатита во избежание хирургических осложнений.
2. Уменьшение интоксикации, приводящей к мультиорганным повреждениям.
3. Устранение экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.
4. Создание функционального покоя поджелудочной железы и подготовка органа к функциональным нагрузкам.
5. Предотвращение рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе.

Каждый из этих пунктов чрезвычайно важен. Однако центральным нам представляется вопрос создания функционального покоя поджелудочной железы. Воздействие на этот патогенетический механизм позволяет добиться решения целого комплекса проблем: купировать боль, уменьшить отёк железы, понизить протоковое и тканевое давление, добиться снижения ферментативной секреции, предотвратить развитие осложнений и рецидивирование. Основным методом достижения функционального покоя является антисекреторная терапия.

Антисекреторная терапия подразумевает, прежде всего, использование медикаментозных средств — синтетического аналога соматостатина (октреотида), H<sub>2</sub>-гистаминовых антагонистов и ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Наиболее важными в этой группе являются ИПП. Препараты этого класса блокируют H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазу секреторной мембраны париетальных клеток слизистой оболочки желудка, прекращая выход ионов водорода в полость желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая уровень базальной и стимулированной секреции. Препараты этого класса обладают высокой липофильностью, легко проникают в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где накапливаются при кислом значении pH. Особенно показано применение ИПП при сочетании ХП с хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Создать функциональный покой можно и путём применения ферментных препаратов. Их поступление в пищеварительный тракт из вне по механизмам отрица-

Клинические стадии ХП по классификации M-ANNHEIM

<b>Бессимптомная фаза ХП:</b>
0 — субклинический ХП: А) период без симптомов (определяется случайно, например, при аутопсии); В) острый панкреатит (ОП) — первый эпизод (возможно, является началом ХП); С) ОП с тяжёлыми осложнениями.
<b>ХП с клинической манифестацией:</b>
I стадия — без недостаточности ПЖ: А) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует); В) Рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в т.ч. боль между эпизодами ОП); С) I A/B с тяжёлыми осложнениями.
II стадия — экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ: А) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность без боли; В) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность с болью; С) II A/B с тяжёлыми осложнениями.
III стадия — экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью: А) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в т.ч. требующая лечения анальгетиками); В) III A с тяжёлыми осложнениями.
IV стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ): А) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжёлых осложнений; В) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжёлыми осложнениями.

тельной обратной связи создаёт условия для прекращения активной секреции ПЖ. Абсолютными показаниями для применения ферментных препаратов являются: 1) стеаторея при потере с калом более 15 г жира в сутки; 2) прогрессирующая трофологическая недостаточность; 3) стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы; 4) сочетание признаков экзокринной недостаточности с наличием болевого абдоминального синдрома, типичного для поражения поджелудочной железы.

Целесообразно использование высокодозовой терапии ферментами. Обусловлено это тем, что потребность в ферментных препаратах и стеаторея возникают при утрате 90-95% функционирующей паренхимы железы. В период же после приёма пищи ПЖ секретует около 140 тыс. ЕД липазы в час в течение 3-6 часов в зависимости от компонентного состава пищи. Пациентам целесообразно рекомендовать микрокапсулированные или микроаблетированные формы ферментных препаратов в дозе от 10 тыс. (перекус) до 40 тыс. (обед, ужин) ЕД липазы на 1 приём пищи.

Оценка эффективности ферментной терапии производится по факту исчезновения стеатореи. Причинами неэффективности ферментов могут быть: 1) неадекватное назначение препарата (низкая доза, неадекватный выбор препарата, который из-за больших размеров таблетки / гранул поступает в двенадцатиперстную кишку не одновременно с пищей); 2) несоблюдение больным схемы приёма (снижение кратности, прием в неправильное время: до или после еды); 3) стеаторея внепанкреатического происхождения (целиакия, лямбиоз, синдром избыточного бактериального роста могут имитировать или усугублять имеющуюся экзокринную панкреатическую недостаточность, например, у больных ХП); 4) нарушение (усиление) моторики кишечника (инкреторная недостаточность ПЖ с нарушением иннервации кишечника, состояние после ваготомии, синдром избыточного бактериального роста); 5) ацидификация двенадцатиперстной кишки, которая

Таблица 2

наблюдается при гастриноме, выраженном снижении объема секрета желчи и панкреатических бикарбонатов.

Устранить неэффективность ферментной терапии, дуоденостаз, обусловленные избыточным бактериальным ростом можно путём использования антибактериальных средств. Среди групп этих препаратов в данной ситуации используются нитрофураны, фторхинолоны, метронидазол, а также рифаксимин. Последнее средство имеет существенные преимущества, т.к. не всасывается, не оказывает влияние на функцию почек и печени, практически не вызывает аллергических реакций и не приводит к формированию

резистентности.

С целью коррекции дуоденостаза целесообразно назначение миотропных спазмолитиков (дюспаталин и др.).

Особую роль в ведении больных ХП в последнее время приобретают школы для больных. Нами было проведено открытое исследование возможности применения гастршкол на 189 больных ХП. Оценивая эффективность проблемно-целевого обучения пациентов с ХП, следует признать его положительную роль в отношении повышения приверженности к лечению на 33,3% ( $t=2,0$ ,  $p<0,005$ ), уменьшения выраженности проявлений тревоги и депрессии по шкалам HADS и Цунга, уменьшения выраженности болевого симптома, значительное уменьшение интенсивности и частоты болевых приступов, повышение качества жизни больных ( $X_2=20,2$ ,  $p<0,005$ ). Предполагается, что методика выявления и управления факторами риска на основании научно-обоснованной методики обучения больных в гастршколе для пациентов ХП за счёт улучшения знаний о своём заболевании, путях и методах его коррекции уменьшит риск обострений, госпитализаций и дней нетрудоспособности.

Для создания функционального покоя ПЖ в последние годы все шире стало применяться раннее питание больного, которое может быть организовано путём внутривенной инфузии жировых эмульсий и многокомпонентных смесей, а также путём капельного зондового питания непосредственно в кишечник за связку Трейца.

Таким образом, ХП является заболеванием со сложным этиопатогенезом, затруднительной диагностикой и разработанной медикаментозной терапией. Понимание сущности проблемы ХП, знание новых классификационных подходов позволят рано выявлять данное заболевание и проводить его своевременную коррекцию, предупреждая развитие тяжёлых инвалидизирующих форм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Винокурова Л.В. Проблемы диагностики хронического панкреатита на ранних стадиях заболевания. // Труды XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 12-16 апреля 2011 г. / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.В. Белоусова. — Т. 2. — М., 2011. — С. 354-363.  
2. Губергерц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2011. — 464 с.  
3. Калягин А.Н. Подходы к антисекреторной терапии хронического панкреатита. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. — 2004. — №18. — С. 149-151.  
4. Калягин А.Н. Современный взгляд на применение

квamatела при панкреатитах. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2004. — Вып. 1. — С.17-19.  
5. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 416 с.  
6. Formark С.Е. Ранняя диагностика хронического панкреатита. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2009. — Т.2. №4. — С. 246-248.  
7. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classification of the disease. // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101-119.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 703722, e-mail: akalagin@mail.ru  
Калягин Алексей Николаевич — д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, проректор, Решина Ирина Витальевна — аспирант.

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В., САВЬЮК Ф. — 2011  
УДК: 616.36:615.03-008.331.1

### ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА: ОТРАВЛЕНИЕ И ПРИСТРАСТИЕ

Юрий Васильевич Зобнин<sup>1</sup>, Филипп Савьюк (Philippe Saviuc)<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. — к.м.н., доц. С.К. Седов, Иркутск, Россия; <sup>2</sup>Госпитально-университетский центр Гренобля, генеральный директор — Ж. Дебёшю, Отделение токсикологического контроля, руководитель — доктор Ф. Савьюк, Гренобль, Франция)

**Резюме.** Информационное сообщение об итогах обсуждавшего проблемы отравлений психотропными средствами и зависимости от них 48-го Ежегодного конгресса Сообщества Клинической Токсикологии (Франция), проходившего 3-4 мая 2010 г. в Марселе.

**Ключевые слова:** психотропные лекарственные средства, отравление, пристрастие, Сообщество Клинической Токсикологии (Франция), 48-й Ежегодный конгресс.

### PSYCHOTROPIC MEDICAMENTS: INTOXICATIONS AND ADDICTION

Y.V. Zobnin<sup>1</sup>, P. Saviuc<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; <sup>2</sup>Hospital and University Center of Grenoble, Grenoble, France)

**Summary.** Report of information about results discussed problems of poisonings with psychotropic medical products and addiction on them of 48-th Annual congress of Community of Clinical Toxicology (France), passed on May, 3-4nd, 2010 in Marseilles.

**Key words:** psychotropic medicaments, intoxications, addiction, Community of Clinical Toxicology (France), 48-th Annual congress.

3-4 мая 2010 г. в конференц-зале отеля Пулман Марсель Палм Бич состоялся 48-ой Ежегодный конгресс Сообщества Клинической Токсикологии (Франция) (Société de Toxicologie Clinique) программа которого была посвящена проблеме отравлений лекарственными средствами психотропного действия и проблеме интоксикаций и зависимости от химических веществ.

В. Mégarbane и F.J. Baud (Париж) напомнили, что фармакокинетическое и фармакодинамическое отношение между плазматической концентрацией психотропного средства и глубиной расстройства сознания описывается сигмоидальной функцией, так, что в ранней фазе, значительное понижение концентрации не сопровождается никаким изменением глубины комы, а затем при умеренном уменьшении концентрации, наблюдается довольно скорое пробуждение из коматозного состояния. Так, авторами описана типичная сигмоидальная зависимость между степенью центрального угнетения дыхания (определяющей скорость перфузии налоксона) и концентрацией метадона при его передозировке. Расчет обсуждаемого отношения может являться одним из методов оценки тяжести состояния и риска смертельного исхода у больных, находящихся на реанимационном пособии.

P. Saviuc (Гренобль) представил анализ случаев отравления антидепрессантами — ингибиторами обратного захвата серотонина, зарегистрированных французскими Центрами лечения отравлений и Центрами токсикологического контроля за период 1999-2009 гг. В расчет принимались только случаи отравления одним препаратом, что составило 9783 случая (29 % от общего числа зарегистрированных случаев отравления данной группой препаратов). В целом, отравления характеризовались умеренной степенью тяжести. Более тяжелыми были отравления венлафаксином (Venlafaxine Hydrochloride), которые составили 1,8% из всех случаев. При этом чаще наблюдались судороги (2,1 против 0,7 %) и нарушения на электрокардиограмме (7,4 против 3,1 %).

P. Harry et al. (Анжер) представили результаты изучения тяжести преднамеренных отравлений мепробаматом (МПБ), трициклическими антидепрессантами (ТАД), и бензодиазепинами (БДЗ), по данным Центра

острых отравлений и токсикологического контроля Анжера за период 1999-2008 гг. Из исследования исключены смешанные отравления ТАД и МПБ. Критериями тяжести были: степень угнетения сознания по шкале Glasgow (ниже 8), остановка сердечной деятельности, шок (артериальное давление < 85 мм рт.ст.), нарушения ритма сердца, ингаляционная пневмопатия, гипотермия, рабдомиолиз, длительность пребывания в реанимации, потребность в интубации/вентиляции, симпатомиметиках. Число зарегистрированных случаев отравлений составило: МПБ — 1361, ТАД — 1063 и БДЗ — 3354. Тяжелые отравления наблюдались при отравлении МПБ (32,3 %), ТАД (25,9 %), БДЗ (4%),  $p < 10^{-4}$ . Летальные исходы чаще наблюдались при отравлении МПБ (3,3% против 1,7% при отравлении ТАД, 0,1% при БДЗ;  $p < 10^{-4}$ ).

L. Lagarce et al. (Анжер) доложили о 56 случаях отравления метокарбамолом (methocarbamol), из которых 9 случаев преднамеренного отравления одним препаратом. Никакой опасности авторы не отметили. Только у трех пациентов отмечалась сомнолентность. Осуществленный в 8 случаях токсико-химический анализ методом колориметрии, выявил перекрестную реакцию с мепробаматом.

Несколько сообщений были особо выделены оргкомитетом конгресса.

Группа авторов (С. Dhelens et al., Марсель) представила описание случая тяжелого отравления у мужчины 66 лет в результате ошибочного употребления в пищу 5 или 6 плодов растения Аконит клубочковый (Aconitum napellus). У пациента наблюдались наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма и проводимости. Полное выздоровление достигнуто через 48 часов.

F. Flesch et al. (Страсбург) представили результаты сравнительного исследования отравлений твердыми (2743 случаев) и жидкими (1394 случаев) средствами для разжигания огня, зарегистрированными Информационной системой французских центров острых отравлений и токсикологического контроля в 1999-2009 гг. Среди пострадавших большую часть составляли дети младше 4 лет. Основная часть отравле-

ний произошла в домашнем саду. Выявлено 89 случаев возникновения ингаляционной пневмопатии, а также более частое появление кашля, гипертермии, рвоты при проглатывании жидких средств, что свидетельствует о большей опасности жидких смесей, о чем рекомендовано специально информировать потребителей.

Меры по снижению риска острых отравлений препаратом буфломедил (Buflomedil) предложены Координационным комитетом токсикологического контроля (С. Pulce et al., Париж) после двух лет наблюдения. Первые результаты совместного расследования 105 случаев тяжелого отравления препаратом, проведенного по данным центров острых отравлений и токсикологического контроля за 1984-1996 гг. показали, что смертельные исходы возможны при приеме 3 г буфломедила. В 1998-2004 гг. был проведен анализ 223 случаев преднамеренного отравления препаратом, из которых 100 случаев были тяжелыми, а 24 — смертельными, даже при приеме дозы меньше 3 г. В 2006 г. была прекращена продажа препарата в дозе 300 мг, ограничено показание к его применению лишь ангиопатией нижних конечностей и дозой 150 мг. Проспективное исследование 51 случая отравления, осуществленное в 2007-2008 гг., показало, что тяжесть отравления (39% против 45% за предыдущий период) и риск смертельных исходов (6% против 10%) не уменьшились. В 8 случаях причиной отравления послужили формы буфломедила по 300 мг, приобретенные еще до 2006 г. Случаи отравления препаратом, реализуемым в дозе 150 мг, оказались относительно частыми (0,22 случая на 100000 проданных упаковок, против 0,20 в 1998-2004 гг.) и тяжелыми (30% случаев против 33%). Большинство пострадавших являлись молодыми людьми младше 30 лет, которых основное показание к применению препарата не касается. В настоящее время решается вопрос об изъятии препарата из продажи, в связи с высоким риском побочных эффектов и частыми отравлениями.

Группа исследователей из Отделения интенсивной терапии Брюссельских Клиник Св. Луки (D. Castanares-Zapatero et al.) представила описание успешного лечения отравления у женщины 50 лет, развившегося после приема 3,5 г противосудорожного препарата, тиморегулятора ламотрижина (lamotrigine). Женщина поступила в коматозном состоянии (Glasgow 7/15) с выраженной гипоксемией. Она была интубирована и переведена на ИВЛ. Плазматическая концентрация ламотрижина через 2 часа составляла 27,1 мкг/мл (терапевтическая концентрация: 2-16 мкг/мл). Проведена энтеросорбция активированным углем. Через 6 часов появились интравентрикулярные нарушения проводимости, резистентные к введению бикарбоната натрия, но регрессировавшие через несколько минут. В это же время исчезли нарушения сознания на фоне введения 20 % жировой эмульсии.

E. Puskarczyk et al. (Нанси) представили сообщение о случае редкого острого отравления бронходилататором фенспиридом (fenspiride) у ребенка 36 месяцев (доза 145 мг/кг). Наблюдались возбуждение, сомнолентность, затем кома, повторяющаяся рвота, гипергликемия, эписоды гипокалиемии и приступы генерализованных тонико-клонических судорог. Симптоматическое лечение позволило достигнуть полного выздоровления через несколько часов.

Проблеме отравлений и пристрастия (зависимости) было посвящено отдельное заседание конгресса. Президент Национальной комиссии по наркотикам и психотропным средствам Michel Mallaret (Гренобль) выступил с докладом: «Вещества, ответственные за возникновение зависимости: Актуальность». Вице-президент этой комиссии Xavier Thirion (Марсель) представил сообщение «Место фармакозависимости и учения о зависимостях в Госпитально-Университетских Центрах с точки зрения здравоохранения». Основной задачей названа оценка риска зависимости от лекарств и злоупотребления психоактивными веществами, растениями, медикаментами или другими продуктами,

упомянутыми в статье R. 5132-98 и их последствий для здравоохранения.

Сотрудники Центров острых отравлений и токсикологического контроля Анжера и Лиля (A. Boucher et al.) представили объединенные материалы в серии из 106 наблюдений Центров токсикомании и 271 наблюдений Центров острых отравлений и токсикологического контроля о преднамеренных отравлениях растением Datura, чаще наблюдающихся среди подростков и молодых взрослых мужского пола. Количество зарегистрированных случаев регулярно увеличивалось до 2004 г. (пик — 113 случаев), а затем уменьшилось. Клиническая картина характеризовалась атропиноподобным синдромом (физостигмин был использован только в 17 случаях). Течение благоприятно, кроме исключительных случаев, приведших к осложнениям, связанным с отклонениями в поведении, повлекшими несчастные случаи. Авторы настаивают на необходимости превентивных мер, таких как ограничение использования растения.

S. Djeddar et al. (Париж, Марсель) представили сообщение об использовании растения Salvia divinorum с целью получения наркотического эффекта. Растение является галлюциногеном, содержащим сальвинорин-А и сальвинорин-В, относящиеся к группе дитерпенов. Авторы сообщили о 22 наблюдениях, отравления в большинстве у подростков или молодых взрослых мужского пола. Клиническая картина характеризовалась диссоциативными галлюцинациями. Отмечая, что в половине случаев, растение использовано в ассоциации с другими психоактивными веществами. Исход был всегда благоприятен.

A.F. Villa et al. (Париж) представили результаты 50 наблюдений отравления натрия оксибутиратом ( $\gamma$ -butyrolactone), из которых у 12 человек было преднамеренное отравление с токсикоманической целью. Речь идет о мужчинах в возрасте от 20 до 45 лет, в том числе 5 регулярных потребителей. У 6 пациентов наблюдались нарушения сознания, один пациент умер от остановки сердца и дыхания. Авторы подчеркивают, что токсикомания является причиной наиболее тяжелых отравлений. Токсикологическая лаборатория Парижа, сообщает о том, что  $\gamma$ -butyrolactone или его метаболит нередко обнаруживаются у лиц, попавших в дорожно-транспортные происшествия, а также при судебно-химических исследованиях трупов.

Группа судебных медиков из Марселя (V. Baillif-Coignou et al.) представили наблюдение смертельного отравления ненаркотическим анальгетиком Neforan (Acuran®) у пациентки 24 лет, которая страдала анкилозирующим спондилоартритом, и применяла препарат в виде инъекций во все возрастающих дозах (до 39 ампул в день), приобретая препарат без рецепта у разных фармацевтов. Была найдена мертвой дома. Обнаруженная концентрация препарата в крови 3100 нг/мл (терапевтическая концентрация 10-100 нг/мл).

C. Monteil-Ganière et al. (Нант) представили данные о 18 случаях преднамеренного смертельного отравления у потребителей метадона (12 мужчин и 6 женщин, средний возраст 29 лет). Посмертные концентрации метадона в крови составляли от 185 до 1110 мкг/л, в среднем 515 мкг/л. При этом, терапевтические концентрации препарата в крови достигают 560 мкг/л у пациентов, получающих большие дозы метадона при заместительной терапии. Бесспорный риск серьезных осложнений в виде остановки дыхания существует у потребителей метадона в сочетании с бензодиазепинами, этанолом и другими опиатами или опиоидами.

Центры оценки и информации о лекарственной зависимости и Острых отравлений и токсикологического контроля Марселя представили сообщение (M. Glaizal et al.) о 134 случаях отравлений коноплей у детей (76 мальчиках и 58 девочках, из которых 85 % были младше 3 лет), зарегистрированных в 1993-2009 гг. В 81% случаев причиной отравления была смола каннабиса, принадлежавшая родителям. Авторы указывают на тенденцию к увеличению

подобных случаев, так, только в 2009 г. зарегистрировано 26 случаев отравления. Клиническая картина чаще включала сомнолентию, мидриаза, гипотонию, но встречались и угнетение дыхания, кома и судороги. Этими же авторами описан редкий случай «bodypacking». Мужчина, 45 лет, вернувшийся из Марокко, был госпитализирован с признаками перитонита. При лапаротомии обнаружены 3 капсулы с коноплей в брюшной полости, а также 31 подобная капсула в кишечнике. После извлечения всех капсул пациент выздоровел.

P. Nisse et al. (Лилль) сообщили о пациенте 38 лет, который в течение более 15 лет употребляет растворители с токсикоманической целью. Этот пациент в 1994–2008 гг. госпитализировался 30 раз в отделение реанимации по поводу неврологических нарушений и угнетения дыхания. Авторы отмечают, что пациент в течение времени менял употребляемый растворитель в соответствии с изменениями в тексте Закона, определяющего доступность растворителей для населения. Так, сначала он употреблял пятновыводитель на основе трихлорэтилена, затем растворитель смол на основе толуена, позднее растворитель для красок на основе ксилена, всякий раз оставаясь в рамках Закона.

Интоксикациям, связанным с нецелевым использованием  $\beta$ -адреномиметика кленбутерола (Clenbuterol), посвящен доклад С. Pulce et al. (Сэн-Морис, Лион, Гренобль, Марси-Л'Этуаль, Нанси, Сен-Дени). С 2000 г. по 2008 г. зарегистрировано 56 случаев отравлений обжигаемым препаратом, из них 27 случаев связано с использованием в ветеринарии средством Ventipulmin. Авторы подчеркивают, что эти отравления были связаны с употреблением загрязненного мяса. 16 случаев обусловлены использованием препарата для наращивания мускулатуры, а 8 — вследствие употребления с целью похудения.

Сообщение о редком случае внутриаартериального введения экстази с последующим развитием необратимой ишемии представлено А. Boucher (Лион). Речь идет о молодом человеке, 25 лет, имевшем обыкновение впрыскивать себе различные вещества в сосуды подколенной ямки. После введения экстази, он пожаловался на немедленно возникшие интенсивные острые боли в ногах. При обращении на следующий день в лечебное учреждение, с помощью ангио-сканера у него выявлен тромбоз большеберцовых артерий, осложненный ишемией конечностей, потребовавшей ампутации к 24 дню госпитализации. Одно подобное наблюдение было опубликовано ранее.

Результаты исследования о токсичности попперсов, выполненного по поручению Французского Агентства по санитарной безопасности медицинских и биологических продуктов (AFSSAPS), представлены в докладе (L. Ferrari et al., Сен Морис, Нанси, Гренобль, Сен Дени, Лион, Париж). Попперсы — сленговое название группы химических веществ — алкилнитритов, используемых с целью усиления сексуального удовольствия. С 1999 по 2009 г. зарегистрировано 794 случая отравления этими средствами, при интраназальном или пероральном применении, преимущественно у молодых людей. 119 случаев (17,4%) характеризовались клинической картиной тяжелого отравления (метгемоглобинемия, цианоз, кома, коллапс, судороги, расстройства ритма или остановка сердца). 4 пациента умерли. Продолжается изучение токсичности этих веществ для глаз.

Проведение Конгресса на побережье Средиземного моря обусловило особое внимание проблемам морской токсикологии. Так, в докладе L. de Haro (Марсель) рас-

смотрены новые аспекты в этой области. Он подчеркнул важные изменения, возникшие в течение последнего десятилетия вследствие воздействия потепления климата на эволюцию средиземноморской фауны и флоры, которые обогатились прежде экзотическими видами обитателей.

О все более и более многочисленных случаях галлюцинозного синдрома после употребления травоядной рыбы *cop средиземноморский (Sarpa salpa)* сообщили (J. Ozun et al., Марсель), появления ихтиоаллейнотоксизма, проявляющегося головокружением, нарушениями координации, термической чувствительности в области рта и глотки, кошмарными зрительными и слуховыми галлюцинациями, возбуждением, бредом, иногда тошнотой, рвотой, болями в животе. Указанные явления, проходят через 48 часов, возможны явления амнезии. Определенную роль в увеличении частоты подобных отравлений играет водоросль *Caulerpa taxifolia*, распространенная в Средиземном море и которой питаются рыба. Галлюцинозный синдром возможен и при употреблении рыбы кролика (*Siganus luridus*), появившейся на французском средиземноморском побережье в 2008 г. Отмечено появление рыбы *Lagocephalus sceleratus*, содержащей тетродотоксин. Недавно в данном регионе появилась микроскопическая одноклеточная водоросль *Ostreopsis ovata*, вырабатывающая палитоксин, обладающий вазоконстрикторным действием. При попадании в организм человека может вызывать раздражение глаз и верхних дыхательных путей, гипертермию и одышку.

Актуальные проблемы химической безопасности были озвучены в докладе А. Schaper et al. «Борьба против международного терроризма — проекты ASHT (Alerting System and Development of a Health Surveillance System for the Deliberate Release of Chemicals by Terrorists)», представленный авторами из Германии, Великобритании, Литвы, Бельгии, Франции, Чехии и Швейцарии. Цель проектов ASHT — создание системы оповещения, использующей европейскую базу данных, для обнаружения применения химических веществ с террористическим или иным злым умыслом. В случае большого числа обращений в центры острых отравлений вследствие террористической атаки, токсикологическим центрам будет принадлежать основная роль в объявлении тревоги, оказании помощи пострадавшим и осуществлении токсикологического контроля.

В завершение Конгресса, состоялась Генеральная Ассамблея Сообщества клинической токсикологии, на которой прозвучал доклад Перезидента Сообщества доктора Франсуази Флеш (Françoise Flesch). По состоянию на 30.12.2009, в Сообщество входили 161 человек, из них 149 действительных и 12 почетных членов. Ассамблея приняла решение о принятии в состав еще 3 человек.

На Ассамблее были вручены премии профессора Поля Майё (Paul Mahieu) за лучшую публикацию в области токсикологии на французском языке и премия профессора Шанталь Бисмут (Chantal Bismuth) за лучший стендовый доклад на Конгрессе. Премии Paul Mahieu удостоен доктор Alexandre Seidowsky (Лилль) за статью Metformin-associated lactic acidosis: a pronostic and therapeutic study (*In Crit. Care Med 2009 Vol. 37, No.7, 2191-2196*) премию Chantal Bismuth получила Aurelie Jeanne, интерн в медицине труда (Марсель) за стендовый доклад «Saturnisme subaigu chez un enfant de 8 ans apres ingestion d'un corps etranger — Подострый сатурнизм у ребенка 8 лет после проглатывания инородного тела».

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, тел. (3952) 328283.

Зобнин Юрий Васильевич — к.м.н., доцент.  
Philippe Saviuc, Centre de Toxicovigilance, CHU, 38043, Grenoble Cedex 9, France  
E-mail: psaviuc@chu-grenoble.fr