

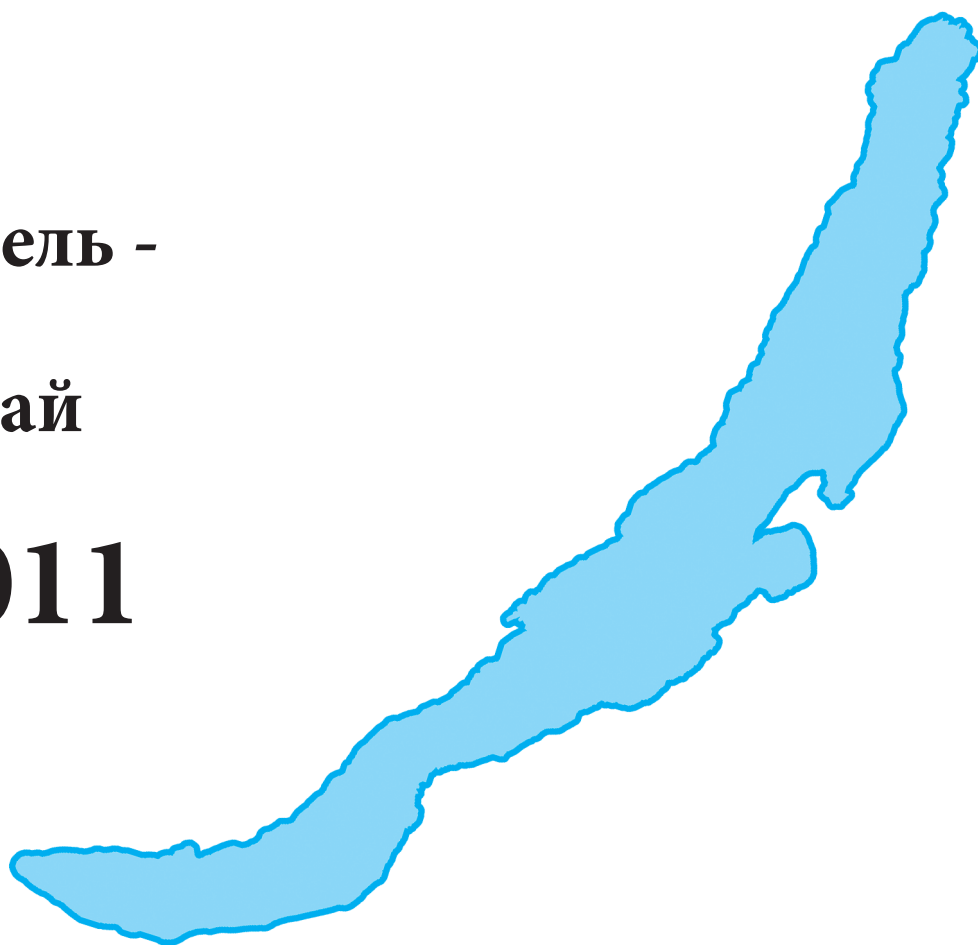
СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

3

апрель -

май

2011



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

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

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

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

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

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

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

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

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

Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления - работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента - направляются на рецензию другому независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

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

Подписано в печать 25.04.2011
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

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

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

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

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 16489, в каталоге «Пресса России» 10309

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

апрель -

май

2011

ТОМ 102

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

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

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

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

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Юбилейные даты», «Дискуссии». 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 2011 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 1200 руб., при превышении этого объема взимается плата 150 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2011 г. составляет 2800 руб. (с учетом НДС), одного номера — 350 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 (ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России л/сч 06055871430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 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».

E-mail: sibmedjur@mail.ru

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

«Сибирский медицинский журнал» (Иркутск) входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук» с 2001 года.
Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс 16489 в каталоге «Почта России», 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Луговцова Ю.А. Современная концепция жизнедеятельности лиц с ограниченными физическими возможностями и методы её оценки	5
Шишкина М.Г., Балабина Н.М. Факторы риска жирового гепатоза и его трансформации в фиброз	7
Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы	10
Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 1 типа: клинико-патогенетические взаимосвязи с поражением почек	15
Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В. Методы исследования распространения бактериальных клеток	18
Аникина Е.А., Балабина Н.М. Распространенность, факторы риска и клиническое течение синдрома вегетативной дисфункции	23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чимитов А.А., Рязанцева Н.В., Дамбаев Г.Ц., Перинов А.П., Ханхашанова Т.Д., Медведев В.И. Определение показаний к адъювантной полихимиотерапии после радикального хирургического лечения и оценка ее полноты, качества проведения посредством гемодифференцированного цитологического исследования крови	27
Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия	29
Леявин К.Б., Дворниченко В.В., Лалетин В.Г. Локализованный рак предстательной железы: результаты хирургического лечения	31
Вохминцева Л.В. Распределение меченных флуоресцеина изотиоцианатом липопротеинов во фракциях лизосом печени	36
Подкаменный В.А., Медведев А.В., Ерошевич А.В., Лиханди Д.И., Гордеев С.Ф., Чепурных Е.Е., Бородашкина С.Ю. Непосредственные результаты применения «гибридной методики» для полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий у больных ИБС	39
Багаи С.К., Черниченко И.И. Оценка и коррекция функции почек у женщин	42
Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Федотов С.В. Новый вариант спектрофотометрического определения ацикловира	44
Фаткуллина И.Б. Этнические особенности суточного профиля артериального давления коренных жителей Республики Бурятия с преэклампсией	47
Кузнецова Н.С. Социально-биологические, клинические и психологические особенности больных алкоголизмом с психотическими расстройствами	49
Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Ишмамедова Л.М., Носков А.И., Рамазанов М.В. Новый способ клинической оценки гемоглобинового спектра	52
Шагдурова Э.А. Оценка вегетативного тонуса у метеочувствительных пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	54
Данилина Т.В., Бушменков Д.С., Миронов А.Н., Макарова М.Н. Изучение специфической активности Сыворотки против яда гадюки обыкновенной в отношении острого панкреатита	56
Пурлик И.Л., Перельмутер В.М., Белобородова Е.В. Возможности прогнозирования избыточного фиброза при хроническом вирусном гепатите С по первичной биопсии	59
Прохорова Ж.В., Фомина Н.А., Долгих В.В. Возможные способы коррекции психоэмоциональных изменений у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией	61
Чарышкин А.Л., Яковлев С.А., Бекин В.Ю. Послеоперационная анальгезия у больных после лапаротомии	64
Тирская Ю.И., Белкова Т.Н., Долгих Т.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Минакова Е.Ю., Шелев М.В., Сербаев Д.А. Прогнозирование развития внутриутробной инфекции у беременных высокого риска	65
Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Завьялова М.В. Особенности различных форм опухолевой прогрессии при мультицентрическом/ мультифокусном росте рака молочной железы	70
Ахмедов В.А., Будылгин А.Л., Долгих В.Т. Участие иммунологических механизмов в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита	72
Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. Изучение генетической обусловленности ишемической болезни сердца	75
Горин В.С., Карманов О.Г., Кондранина Т.Г., Рыбников С.В. Выявление хронической инфекции мочевыводящих путей у женщин с недержанием мочи при напряжении при подготовке к эндоскопической кольпоскопии	77
Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Филиппов С.Э. Отдельные показатели функционального состояния эндотелия у новорожденных в критическом состоянии	80
Белобородова Э.И., Корнетов Н.А., Гладилина Е.К., Белобородова Е.В., Загрямова Т.Б., Устюжанина Е.А., Колосовская Т.А., Диамант С.А., Лютина А.Н. Влияние психических нарушений на качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки	83
Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Самосудова И.Б. Клинико-микробиологические аспекты вируса папилломы человека-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки	85
Пруткина Е.В., Мальяриков А.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Исакова Н.В. Изменение концентрации некоторых антикоагулянтов при развитии острого повреждения легких на фоне гриппа А/Н1N1	88

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Мигунова О.В., Ерофеев Ю.В. Медико-социальные аспекты качества жизни населения старших возрастных групп в Омской области	91
Хантаева Н.С. Анализ работы муниципальных учреждений здравоохранения по раннему выявлению туберкулеза среди населения Иркутской области	93

Тарабукина С.М., Мошкова Л.В. Медико-социологическое исследование льготного лекарственного обеспечения населения Республики Саха (Якутия)	96
Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Карташев В.Н., Лещенко В.А. Динамика рождаемости населения в Сибирском Федеральном Округе	98
Даценко С.О., Кицул И.С., Пивень Д.В. Стоматология как перспективная медицинская отрасль для развития саморегулирования в здравоохранении	100

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Дашиев Б.Г., Даржаев З.Ю. Некоторые клинические и метаболические особенности при бесплодии у мужчин русской и бурятской популяций	103
Гудинова Ж.В., Мордык А.В., Пузырева Л.В., Николаева И.И. Оценка возможностей питания больного туберкулезом на амбулаторном этапе лечения	105
Васильева Л.В., Терещенко С.Ю., Новицкий И.А., Ольховский И.А., Шакина Н.А., Исаков И.В. Влияние пренатального иммунитета на нейрорегенерацию	108
Загарских Е.Ю., Колесникова Л.И., Колесников С.И., Шенин В.А., Долгих В.В. Генетические аспекты в формировании нарушения репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста промышленного города	110
Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Колесникова О.В., Калягин А.Н., Атаманюк А.Б. Оценка медико-биологических и социально-гигиенических факторов, влияющих на формирование образа жизни студентов медицинского вуза	112

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Лубсандоржиева П.Б., Дашинамжилов Ж.Б., Гармаева Е.Д., Ажунова Т.А. Количественное определение флавоноидов в растительном средстве «Эритрофит»	114
Николаев С.М., Шантанова Л.Н., Разуваева Я.Г., Мантатов В.В. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Фитопрост» при экспериментальном простатите	117

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Николаева С.С., Растомпахова Т.А. Трудности этиологической диагностики легочной эозинофилии	119
Буртушкина Н.К., Куперт А.Ф., Кокунова Е.Г. Структура неопухолевых заболеваний шейки матки	121
Юрчук В.А., Портнягина Э.В., Складнева В.О., Ранчаева Н.А., Юрчук Г.В. Некоторые гемодинамические показатели у больных с внепеченочной портальной гипертензией до и после операции порто-системного шунтирования	123

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Николаев В.Г., Шарайкина Е.П., Вериго Л.И. Помним всегда	127
Неделько Н.Ф. Некоторые психологические и психопатологические аспекты психического состояния здоровья С.А. Есенина в молодом возрасте, которые привели его к неотвратимой трагедии	128

ПЕДАГОГИКА

Усов Л.А., Усова Н.Ф. Клиническое мышление или текстовый контроль?	139
--	-----

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Музалевская Л.В., Блохина Н.Н. Актуализация проблемы формирования биоэтического мышления студентов медицинских вузов	141
--	-----

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Калягин А.Н., Злобина Т.И., Осипок Н.В., Антипова О.В., Тупицына Г.В., Гуляева Л.М. II конгресс ревматологов России (25-29 апреля 2011, Ярославль)	143
--	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ЛУГОВЦОВА Ю.А. – 2011
УДК: 616-036.865-07

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ И МЕТОДЫ ЕЁ ОЦЕНКИ

Юлия Андреевна Луговцова

(Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра неврологии с курсом нейрохирургии, зав. – к.м.н., доц. А.И. Карнаух)

Резюме. В статье обобщена литература по концепции жизнедеятельности лиц с ограниченными физическими возможностями в аспекте Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Описаны основные методики, которые включают в себя оценку этих понятий.

Ключевые слова: ограничение жизнедеятельности, инвалидность.

THE MODERN CONCEPT OF ABILITY TO LIVE OF PERSONS WITH THE LIMITED PHYSICAL ABILITIES AND METHODS OF ITS ESTIMATION

J.A. Lugovtsova

(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

Summary. In the paper the literature on the concept of ability to live of persons with the limited physical abilities in the aspect of the International classification of functioning, disability and health has been generalized. The basic techniques, which include the evaluation of these conceptions have been described.

Key words: disability, physical inability.

Термин «жизнедеятельность человека» определяется как деятельность, направленная на сохранение, поддержание и воспроизводство жизни [13,14,15]. Под ограничением жизнедеятельности (ОЖД) традиционно понимаются частичная или полная утрата лицом способности или возможности осуществлять самообслуживание, самостоятельно передвигаться, ориентироваться, общаться и заниматься трудовой деятельностью (Закон РФ №181-ФЗ от 24.11.1995 г. «О социальной защите инвалидов в РФ»). ОЖД – это отклонение от нормы деятельности человека вследствие нарушения здоровья [2,5,7,13,21,23,25]. Среди лиц, имеющих данные проблемы, можно выделить группу с закрепленным статусом инвалида и группу хронически больных людей, для всех характерным является ограничение физических возможностей, обусловленных заболеванием, которые отражаются на их жизнедеятельности [3,4,13,16,23].

В соответствии с «Классификациями и критериями, используемыми при осуществлении медико-социальной экспертизы федеральными государственными учреждениями», утвержденными Приказом Минздравсоцразвития России от 23.12.2009 г. №1013н, основными категориями ОЖД являются: способность к самообслуживанию, способность к самостоятельному передвижению, способность к обучению, способность к трудовой деятельности, способность к ориентации, способность к общению, способность контролировать свое поведение [8,13,15,19,21,23,31].

Оценка этих категорий предусматривает их ранжирование на три степени выраженности: первая степень – частичное снижение способности, незначительное или умеренное нарушение функций; вторая степень – значительное снижение способности, выраженное нарушение функций; третья степень – неспособность выполнять какие-либо действия (из семи вышеперечисленных), значительно выраженные нарушения [13,15,21,23]. ОЖД является основным компонентом нового понятия инвалидности и характеризуется ограничением способности вследствие нарушения здоровья осуществлять повседневную деятельность в форме сложных действий и поведения, что приводит к нарушению культурных, социальных, экономических связей и взаимоотношений с окружающей средой [5,6,9,11,23]. Наличие ограничений жизнедеятельности и степень их выраженности, приводящие к социальной недоста-

точности и потребности в социальной защите, служат основанием для установления I, II, III групп инвалидности [1,7,8,13,21,25].

Появление понятия ОЖД связано с формированием концепции последствий болезней, начало которой было положено экспертами ВОЗ в 1972 г. В основу разработки легли два ведущих принципа: с одной стороны, последствия болезней рассматривались как определенные нарушения, с другой – признавалось их значение в изменении жизнедеятельности индивида. Результатом этой работы явилось первое издание «Международной классификации нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности» (МКН), которое вышло в свет в 1980 г. В Российской Федерации информация о МКН появилась в 1993 г., а в 1994 г. вышел адаптированный вариант её перевода в виде «Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности» [20,27,30]. С этого времени ОЖД понимается как результат ограничений, испытываемых индивидом в конкретных условиях окружающей среды в связи с конкретным отношением общества к нему. На основании этого документа постановлением Министерства труда и социального развития РФ от 29.01.1997 г. №1/30 утверждены «Классификация и временные критерии, используемые при осуществлении медико-социальной экспертизы» на принципах определения ОЖД (в настоящее время действует приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.12.2009 г. № 1013н) [21]. Затем, первично в 1996 году было принято Постановление «Об утверждении примерного положения об индивидуальной программе реабилитации инвалида» (в настоящее время действует приказ Минздравсоцразвития России от 4.08.2008 г. №379н) [22].

Несмотря на возможности МКН, многие исследователи, в том числе и зарубежные, делали вывод о том, что её концепция для оценки нарушений жизнедеятельности имеет свои слабые стороны: не имеет точного определения критериев оценки здоровья, не учитывает разные социально-экономические факторы [26,32, 7]. В связи с этим, концепция ОЖД претерпела изменения, в результате чего появилась «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) [19,31], утвержденная 22 мая 2001 г. 54-й сессией Всемирной Ассамблеи Здравоохранения

(резолюция 54/21) и признанная Россией. Согласно ей жизнедеятельность человека отражается в следующих основных сферах: самообслуживание, мобильность, общение и обучение, межличностные взаимодействия и отношения, семейная и общественная жизнь.

Таким образом, МКФ предлагает универсальный термин – ОЖД для обозначения нарушения функций и структур организма, ограничений активности и ограничений возможности участия индивида в повседневной жизни, который отражает аспекты его взаимодействия с факторами окружающей среды.

В МКФ индивидуальный и социальный аспекты функционирования индивида называются активностью и участием, что дает возможность отразить различные аспекты здоровья, которые разделить на практике затруднительно.

Нарушения в сферах самообслуживания, мобильности и коммуникации обозначаются термином Disability, что переводится как «нарушение возможностей», и измеряются с позиций независимости индивида от посторонней помощи в его повседневной жизни. Нарушения в сферах межличностных и социальных взаимоотношений обозначаются термином Handicap и измеряются с позиций изменения ролевых функций человека [2,5,6,9,11].

По мнению М. Johnston (2001), выбор категорий для активности и участия может быть общим с другими нозологическими формами болезней [32].

В основе определения функционирования и ОЖД лежит их количественное определение с помощью параметров и шкал. Для функций и структур определяются их параметры, для активности и участия – параметры способности и реализации. Информация может быть получена либо путем наблюдения за больным, либо путем опроса как больного, так и ухаживающего за ним лица. Требованием МКФ является обязательное использование единого универсального определителя как для функций и структур, так и для активности и участия. В настоящее время разработаны специальные методики, которые включают в себя эти понятия. Таким образом, тесты, оценивающие нарушения жизнедеятельности, подразделяются на две группы:

1. Тесты, оценивающие преимущественно независимость больного в повседневной жизни (Activities of Daily Living). В литературе используется аббревиатура (ADL). При этом анализируются базовые физические функции, которые лежат в основе нормальной жизни.

2. Тесты, оценивающие социальные взаимодействия.

Так шкалы ADL применяют как с целью выявления нужд больного, так и для осуществления контроля над динамикой восстановления функций [2,5,6,9,11]. Основную ценность шкалы ADL представляют при решении следующих вопросов: может ли больной жить независимо; может ли оказание какого-либо вида услуг сделать возможной его жизнь в обычных условиях. Существует множество шкал ADL, по некоторым данным более 200 [2]. Наиболее часто используемым является индекс активности повседневной жизнедеятельности Бартела (Barthel ADL Index, 1996) [2,5,9,11], весьма популярная среди неврологов и реабилитологов шкала, которую рекомендуют в качестве лучшего инструмента для оценки независимости в повседневной жизни, особенно для больных с параличами. Индекс

Бартела включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Оценка производится исследователем на основании наблюдения, осмотра и респроса испытуемого. Доказана высокая надежность и валидность теста. Применяются и другие шкалы оценки функционирования индивида, а именно: Kakz ADL Index, Nottingham Ten-point ADL Index, Rivermead Extended Activities of Daily Living Questionnaire, Inhouse ADL и др. [29,33,36].

Одним из важнейших составляющих ОЖД является социальная (общественная активность), так как последствия заболеваний не ограничиваются только нарушением физического функционирования. Показателями социальной активности в последние годы придается большое значение. Важно и то, что наибольшее влияние на появление ОЖД оказывает социально-гигиеническая составляющая семьи, а так же социально-бытовые условия жизни, поэтому особое значение должно придаваться профессии, характеру работы, условиям труда, материальной обеспеченности, семейному положению больного [1,2,5,6,9,12,17,18,24,34].

Проблема измерения степени социальных ограничений до сих пор не решена, т.к. для оценки ограничений активности и участия не определены стандарты, отсутствуют методики прямого их измерения. В настоящее время существуют тесты, предназначенные измерять исключительно ролевые ограничения, но чаще, в практике, применяют многоаспектные опросники, которые оценивают как ролевые ограничения, так и нарушения повседневной активности. К числу таких тестов, можно отнести Шкалу Ограничений ВОЗ (WHO Handicap Scale), Профиль PULSES, Измеритель функциональной независимости FIM (Functional Independence Measure). Типичной измерительной процедурой для всех вышеперечисленных шкал, выступает последовательность кратких заданий, которая подвергается количественной интерпретации [2,5,28,35].

Выше приведенные шкалы и опросники относятся к неспецифическим инструментам для оценки нарушений жизнедеятельности и социальной активности, которые нередко применяют в неврологии, однако значительно чаще используют шкалы, разработанные специально для определенной нозологической формы болезни и учитывающие специфику заболевания. Например, для больных рассеянным склерозом описан Минимальный Протокол Деадаптации (Minimal Record of Disability), позволяющий оценить как степень неврологического дефицита, так и нарушения бытовой и социальной активности [10]. Он включает 5 следующих разделов: демографическая информация, шкала FS, шкала EDSS, шкала Ограничения способностей – ISS, шкала социальной приспособленности – ESS. Этот протокол был апробирован в 12 странах Интегральной Федерации Обществ Рассеянного Склероза и признан для всесторонней стандартизированной характеристики больных данной группы [2,10].

Таким образом, в настоящее время накоплен опыт использования различных параметров, которые отражают, в частности, оценку основных видов нарушений функций и повседневную активность больных. Однако, данных о взаимодействии этих нарушений со степенью нарушения жизнедеятельности, в соответствии с единым определителем тяжести по МКФ, в доступной литературе практически нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О.С., Лаврова Д.И., Рязанов Д.П. и др. Технологические социальной реабилитации инвалидов: Методические рекомендации. – М., 2000. – 48 с.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М., 2004. – 432 с.
3. Борцов В.А. Научное обоснование совершенствования медико-социальной помощи социально дезадаптированным пациентам: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2009. – 38 с.

4. Власов Я.В., Повереннова И.Е., Вишняков Н.И. и др. Системный подход в реализации мероприятий по реабилитации больных рассеянным склерозом // Нейроиммунология. – 2006. – Т. 4. №3-4. – С.74-79.
5. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. – СПб.: Политехника, 2006. – 607 с.
6. Григорьева В.Н., Белова А.Н., Густов А.В. Методология оценки эффективности реабилитации неврологических больных // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1997. – №12. – С.95-99.

7. Гусева Н.К. Медико-социальная экспертиза: организация и технологии: учебное пособие. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2007. – 136 с.

8. Гусева Н.К., Филиппов Ю.Н., Соколов В.А. Закономерности становления и развития экспертно-реабилитационной помощи в Российской Федерации. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 456 с.

9. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г. Основы реабилитации неврологических больных. – СПб.: Фолиант, 2004. – 304 с.

10. Захарова М.Н., Завалишин И.А. Опыт разработки протокола ведения больных с рассеянным склерозом // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2006. – №3. – С.92-95.

11. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 560 с.

12. Капитонов В.Ф. Медико-демографическая характеристика некоторых типов семей // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – №1. – С.12-14.

13. Лаврова Д.И., Либман Е.С., Пузин С.Н. и др. Критерии оценки ограничений жизнедеятельности в учреждениях медико-социальной экспертизы (Методические рекомендации для работников учреждений медико-социальной экспертизы и реабилитации) // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2004. – №2. – С.45-57.

14. Малов Ю.С. Адаптация и здоровье // Клиническая медицина. – 2001. – Т. 79. №12. – С.61-63.

15. Медицинская экспертиза: трудоспособности, медико-социальная, военно-врачебная. – М.: Джангар, 2007. – 768 с.

16. Нечаева С.М. Качество жизни инвалидов в контексте социальной политики: Автореф. дис... канд. социол. наук. – Саратов, 2005. – 20 с.

17. Новиков О.М., Капитонов В.Ф. Классификация семей // Экология человека. – 2000. – №4. – С.81-82.

18. Новиков О.М., Капитонов В.Ф., Модестов А.А. и др. Методика и классификация медико-социального состояния семьи: Сборник научно-исследовательских работ. – Красноярск, 2002. – С.272-279.

19. Овчаров В.К. Международная классификация состояний здоровья и ограничений жизнедеятельности // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №3. – С.4-9.

20. Овчаров В.К. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности: Рук-во по классификации последствий болезней и причин инвалидности. – М.: НИИСГЭИУЗ, 1994. – 100 с.

21. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.12.2009 г. №1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

22. Приказ Минздравсоцразвития России от 4.08.2008 г. №379н «Об утверждении форм индивидуальной программы реабилитации инвалида, индивидуальной программы реабилитации ребенка-инвалида, выдаваемых федеральными государственными учреждениями медико-социальной экс-

пертизы, порядка их разработки и реализации» (с изменениями и дополнениями 16.03.2009 г.).

23. Пузин С.Н., Лаврова Д.И. Медико-социальная экспертиза: пособие для студентов медицинских вузов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 408 с.

24. Салахбекова А.Н. Роль семьи в социализации детей с ограниченными возможностями развития: Автореф. дис... канд. пед. наук. – М., 2005. – 21 с.

25. Филоненко Г.С., Николаева О.Д., Гапоненко Н.В. Экспертиза временной утраты трудоспособности и медико-социальная экспертиза: методические рекомендации. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2007. – 60 с.

26. Barbotter E., Guillemin F., Chau N., et al. Prevalence of impairments, disabilities, handicaps and quality of life in the general population: a review of recent literature. // Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – Vol. 79. – P.1047-1055.

27. Bennecot C.A.M. van., Jelles F., Lankhorst G.J. Rehabilitation activities profile: the ICDH as a framework for a problem-oriented assessment method in rehabilitation medicine. // Disability and Rehabilitation. – 1995. – Vol. 17. – P.169-175.

28. Dodds T.A., Martin D. P., Stolow W.C. A validation of the Functional Independence Measurement and its performance among rehabilitation inpatients // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1993. – Vol. 74. – P.531-536.

29. Ebrahim S., Nouri F., Barer D. Measuring disability after stroke // J. of Epidemiol. And Comm. Health. – 1985. – Vol. 39. – P.86-89.

30. Harlaar J., Lankhorst G.J. Impairment assessment in rehabilitation medicine: the potential role of technology to assist clinical decision making // Disability and Rehabilitation. – 1998. – Vol. 20. – P.29-32.

31. International classification of functioning, Disability and Health / World Health Organization. – Geneva: WHO, – 2001. – 99 p.

32. Johnston M., Polard B. Consequences of disease: testing the WHO International Classification of impairments, disabilities and Handicaps (ICIDH) model // Social Science and Medicine. – 2001. – Vol. 53. – P.1261-1273.

33. Katz S., Ford A., Moscovitz R. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function // J. of the Amer. Med. Assoc. – 1963. – Vol. 185. – P.914-919.

34. Lings P. Professional development for general practitioners through Fellowship by Assessment // Med. Education. – 2002. – Vol. 36. №4. – P.360-365.

35. Marshall S., Heisel B., Grinell D. Validity of the PULSES Profile compared with the Functional Independence Measure for measuring disability in a stroke rehabilitation setting // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1999. – Vol. 80. – P.760-765.

36. Rossier P., Wade D., Murphy M. An initial investigation of the reliability of the Rivermead extended ADL Index in patients presenting with neurological impairment // J. Rehabil. Med. – 2001. – Vol. 33. – P.61-70.

37. Stucki G., Cieza A., Ewert T., et al. Application of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in clinical practice. // Disabil Rehabilitation. – 2002. – Vol. 24. – P.281-282.

Информация об авторах: 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, тел. (4162) 590-400, факс (4161) 35-21-49, e-mail: juli_neuro@mail.ru, Луговцова Юлия Андреевна – аспирант

© ШИШКИНА М.Г., БАЛАБИНА Н.М. – 2011
УДК 616.36-003.826-036.1-091.8

ФАКТОРЫ РИСКА ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА И ЕГО ТРАНСФОРМАЦИИ В ФИБРОЗ

Маргарита Геннадьевна Шишкина, 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., проф. Н.М.Балабина)

Резюме. В статье рассматривается роль различных факторов риска развития и прогноза жирового гепатоза. Обращается внимание на необходимость дальнейшего исследования этой патологии с целью уточнения факторов риска развития жирового гепатоза и его трансформации в фиброз печени.

Ключевые слова: жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, факторы риска, фиброз печени.

RISK FACTORS FOR FATTY HEPATOSIS AND ITS TRANSFORMATION TO FIBROSIS

M.G. Shishkina, N.M. Balabina

Summary. In the paper the role of various risk factors of development and prognosis of fatty heratosis is discussed. The attention is paid to the necessity of further investigation of this pathology in order to specify the risk factors of fatty hepatosis development and its transformation to liver fibrosis.

Key words: fatty hepatosis, nonalcoholic steatohepatitis, risk factors, steatosis, liver fibrosis.

Жировой гепатоз (синонимы: жировая дистрофия печени, стеатоз печени, жировая болезнь печени) – это хроническое заболевание печени, характеризующееся избыточным накоплением внутри или вне печеночных клеток печени жира, преимущественно триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и, в меньшей степени, холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [22,50,57]. Накопление жира в печеночных паренхиматозных клетках часто является реакцией печени на воздействие различных экзогенных и эндогенных факторов.

Почему вдруг в нормальной печени начинает откладываться жир? Причины этого явления вызывают интерес ученых довольно давно и до настоящего времени однозначный ответ на этот вопрос отсутствует. Ряд исследователей О.М. Драпкина (2008), С.Д. Подымова (2008), Z.M. Younossi (2008), М.И. Щекина (2009) считают, что этому способствует увеличенное поступление жира в печень вследствие различных причин, в том числе и погрешностей в питании. Другие авторы Ю.Н. Петрова (2005, 2007), М. Shibata и соавт. (2007), N. Stefan и соавт. (2008), S. Petta и соавт. (2010), пишут о том, что нарушение функции печени вследствие недостаточного поступления белка с пищей, пониженного синтеза фосфолипидов, дефицита некоторых витаминов, генетических нарушений – приводит к замедлению удаления, расщепления жира. Патогенез жирового гепатоза полностью не изучен. Работы J.K. Reddy и соавт. (2006), P. Paschos и соавт. (2009) свидетельствуют о том, что мелкие капли жира накапливаются в гепатоцитах, которые начинают активно бороться с жиром, и на ранней стадии процесса им это удается. Однако при дальнейшем накоплении жира гепатоциты перестают справляться со своей функцией. Жир постепенно растягивает печеночную клетку, разрушая ее внутренние структуры. В конце концов, мембрана клетки не выдерживает и лопается – гепатоцит погибает, а капля жира, освободившись от сдерживавшей ее оболочки, сливается с другими подобными каплями, образуя кисту.

C.S. Lieber (1995), G.C. Farrell и соавт. (2006), N. Osa (2009), A.I. Cederbaum и соавт. (2009) показали, что по мере накопления жира печеночная клетка становится уязвимой для действия алкоголя и различных экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время описаны различные факторы риска, способствующие ожирению печени [22,25,27,31].

Большинство исследователей Л.Г.Виноградова (1991), O. Niemela и соавт. (1995), L.Lumeng и соавт. (2000), S. Bellentani и соавт. (2000) рассматривают алкоголь как ведущую причину жирового гепатоза. При этом рассматривается биохимическая концепция воздействия алкоголя на клетку через нарушение окислительно-восстановительного потенциала печеночной клетки, накопление свободных перекисных радикалов, развитие гипоксии и выраженных метаболических нарушений в гепатоцитах [36,40]. E. Kuntz (1999), J.H. Lefkowitz (2003) считают, что отрицательное действие алкоголя на печеночную клетку возможно только при сочетанном воздействии нескольких факторов [33,34]. Так, в исследовании «Дионис», установлено, что сочетание двух факторов риска – употребление алкоголя в дозе, превышающей 60 г чистого этанола в день, и ожирение – в 95% случаев ведут к стеатозу печени.

F. Schulz и соавт. (1996), J.B. Knaak и соавт. (1997) большое значение в развитии жирового гепатоза отводят эндокринной патологии (сахарный диабет, тиреотоксикоз, микседема, синдром Кушинга). Пациенты,

страдающие метаболическим синдромом (ожирение, сахарный диабет типа 2 и гиперлипидемии), имеют максимальный риск развития жирового гепатоза. Адекватное лечение этих заболеваний, так же как и отказ от алкоголя, может привести к обратному развитию жирового гепатоза [2,3,11,15]. В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии лекарственных препаратов и токсинов на формирование жирового гепатоза. Так, А.Ф. Блогер и соавт. (1984), A.R. Myers (1998), M. Oh и соавт. (2008), показали значение воздействия антибиотиков (тетрациклина, блеомицина) для развития жирового гепатоза. Другие ученые S. Poucell и соавт. (1984), C.G. Moertel и соавт. (1993), D.S. Pratt и соавт. (1995), P.D. Peppercorn и соавт. (1998) указывают на то, что цитостатики (L-аспарагиназа, азауридин, озацитидин, метотрексат), амиодарон, пергексиллин, тамоксифен, эстрогены, глюкокортикоиды, гидралазин оказывают заметное токсическое влияние на печень и при длительном применении способствуют развитию жирового гепатоза. Некоторые работы J. Ludwig и соавт. (1980), S. Itoh и соавт. (1987), R.G. Lee (1989), свидетельствуют о том, что усиленное отложение жира в печени вызывает ожирение. Исследования, проведенные в США, показали, что у тучных людей распространенность жирового гепатоза выше и составляет 19%. У людей с нормальным весом жировой гепатоз встречается только в 2,7% случаев [10,17,37,44]. По результатам исследований G.C. Farrell и соавт. (2006), J.M. Clark (2006) среди людей с нормальным весом частота жирового гепатоза достигает 35%, неалкогольного стеатогепатита – 2,7%.

В то же время, I.R. Wanless и соавт. (1990) обнаружили, что голодание, истощение организма вызывают резкое нарушение белкового обмена, из-за чего может развиваться жировой гепатоз. По мнению R.M. Craig и соавт. (1980), D.L. Hamilton и соавт. (1983), I.S. Grimm и соавт. (1992), В.А. Максимова (2008) к развитию жирового гепатоза могут привести хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушениями всасывания (панкреатит, неспецифический язвенный колит, кишечное шунтирование, резекция кишечника), онкологические болезни. F. Perez-Aguilar (2005), M. Trappoliere (2005) пришли к выводу, что кислородная недостаточность (сердечная недостаточность, анемия, дыхательная недостаточность) сопровождаются развитием жирового гепатоза. Имеются исследования, указывающие на то, что даже беременность может быть одним из факторов риска жирового гепатоза [28,56].

Каким образом выше перечисленные факторы участвуют в развитии жирового гепатоза до конца не известно. Тем не менее, имеются единичные предположения о том, что эти факторы якобы индуцируют накопление свободных радикалов и запускают целый каскад реакций, способствующий фиброзу и в дальнейшем циррозу печени.

До сих пор неизвестно, какие факторы оказывают влияние на прогноз жирового гепатоза. Многие исследователи [21,24,43] считают, что в отсутствие хронических интоксикаций и инфекций жировой гепатоз не имеет самостоятельного влияния на заболеваемость и смертность населения и течет относительно доброкачественно. При этом жировой гепатоз обнаруживается случайно при УЗИ-исследовании и клинически никак себя не проявляет, более того он в течение многих лет или всей жизни не приводит к существенному нарушению печеночно-клеточной функции.

Остаются неизученными до конца механизмы трансформации жировой дистрофии печени в неалко-

гольный стеатогепатит (НАСГ). Ряд авторов [5,12,14] рассматривают механизмы развития неалкогольного стеатогепатита в рамках метаболического синдрома и оксидативного стресса. Существующая модель патогенеза НАСГ – теория “двух ударов” – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. По мнению А.О. Буеверова и соавт. (2003), при нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени – теория “первичного удара” [15,18,26]. Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) – оксидативный стресс (теория “второго удара”). Перекисное окисление липидов в печени может приводить к образованию потенциально токсичных промежуточных продуктов, которые могут вызвать воспалительные процессы в печени [23,39], повышение секреции цитокинов, что в конечном итоге приводит к гибели печеночной клетки и ее фиброзу [6]. Но имеется ли активация перекисного окисления липидов и повышение уровня цитокинов у больного с нормальным весом, страдающего жировым гепатозом, и как это влияет на его прогноз, пока неизвестно и требует своего дальнейшего комплексного исследования. Может быть, такое исследование поможет нам дать ответ на очень важный и пока дискуссионный вопрос: почему у одних пациентов жировой гепатоз

обнаруживается только при УЗИ-исследовании и клинически никак себя не проявляет, а у других пациентов он быстро прогрессирует и ведет к развитию цирроза печени и аденокарциномы?

В литературе имеются сведения о том, что оксидативный стресс и провоспалительные цитокины индуцируют апоптоз гепатоцитов, что имеет существенное значение в механизмах фиброгенеза [16,19]. Поэтому накопление воспалительных клеток, вызванное апоптозом гепатоцитов, приводит к прогрессированию фиброза [29,30,41,59]. Более того, имеются работы [15], сообщающие о том, что когда провоцирующий фактор перестает действовать, фиброз способен разрешиться. Вероятно, что чем меньше времени существует фиброз, тем больше возможностей для его коррекции. Вот почему, уточнение всех факторов риска формирования и прогрессирования жирового гепатоза, разработка диагностического алгоритма его раннего выявления, определения риска его трансформации в фиброз, новых методов лечения этого заболевания имеет большое научно-практическое значение. Своевременная коррекция имеющихся у пациентов факторов риска фиброгенеза при жировом гепатозе будет способствовать не только улучшению здоровья данной категории пациентов, но и снижению экономических затрат, направленных на медикаментозную терапию и пособия по инвалидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. – Рига: Знание, 1984. – 285 с.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинич. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – №3. – С.2-7.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинич. персп. гастроэнтерол. и гепатол. – 2009. – №1. – С.3-8.
4. Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С.77-80.
5. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинич. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – №2. – С.12-15.
6. Мажидов А.И. Клиническое и патогенетическое значение системы перекисного окисления липидов и цитокинов у больных неалкогольным стеатогепатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала, 2008. – 15 с.
7. Максимов В.А. Жировой гепатоз: патогенез и основные принципы лечения // Мед. вестн. – 2008. – №22. – С.449.
8. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 19 с.
9. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени // Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С.74-77.
10. Северов М. Неалкогольная жировая болезнь печени // Врач. – 2002. – №10. – С.23-26.
11. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Здоровье Украины. – 2004. – №103. – С.170-171.
12. Фадеев Г.Д. “Жировая печень”: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – Т. 13. №3. – С.9-17.
13. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. – 2009. – №8. – С.37-39.
14. Andersen T., Gluud C., Franzmann M.B., et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects // J. Hepatol. – 1991. – Vol. 12. – P.224-229.
15. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – №122. – P.1525-1528.
16. Bataller R., et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic

fibrosis // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P.1383-1394.

17. Bellentani S., Tinelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver // U. Leuschner, O.F.W. James, H. Danczygier (eds.). Steatohepatitis (NASH and ASH). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 2001. – P.3-10.
18. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P.112-117.
19. Canbay A., et al. Fas enhances fibrogenesis in the bile duct ligated mouse: a link between apoptosis and fibrosis // Gastroenterology. – 2002. – №123. – P.1323-1330.
20. Cederbaum A.I., Lu Y., Wu D. Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury // Arch. Toxicol. – 2009. – Vol. 83. – P.519-548.
21. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 1. – P.5-10.
22. Day C.P., Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P.113-121.
23. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // Free. Radic. Biol. Med. – 1991. – Vol. 11. – P.81-128.
24. Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // Hepatology. – 2006. – Vol. 1. – S.99-112.
25. Grimm I.S., Schindler W., Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion // Am. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 87. – P.775-779.
26. Guma C., Viola L., Thome M., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Results of a prospective clinical controlled trial (Abstract) // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P.387.
27. Hamilton D.L., et al. Liver injury with alcoholiclike hyalin after gastroplasty for morbid obesity // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 85. – P.722-726.
28. Hin Hin Ko, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy // Can. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 1. – P.25-30.
29. Kamada Y., et al. Enhanced carbon tetrachloride induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin // Gastroenterology. – 2003. – №125. – P.1796-1807.
30. Kanno K., Tazuma S., Chayama K. AT1A deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl₄ // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – №308. – P.177-183.
31. Kimura H., Kako M., Yo K., Oda T. Alcoholic hyalins (Mallory bodies) in a case of Weber-Christian disease: electron microscopic observations of liver involvement // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78. – P.807-812.
32. Knaak H.W., Leung W.T., Stott J.B., et al. Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine // Rev. Environ. Contam. Toxicol. – 1997. – Vol. 149. – P.1-86.

33. Kuntz E. Fatty liver – a morphological and clinical review // *Med. Welt.* – 1999. – Vol. 50. – P.406-413.
34. Lefkowitz J.H. Hepatobiliary pathology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 19. – P.185-193.
35. Lieber C.S., M.D. Medical Disorders of Alcoholism // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P.1058-1065. <http://www.nejm.org/toc/nejm/333/16/>
36. Lumeng L., Crabb D.W. Alcoholic liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 16. – P.208-218.
37. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P., et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study // *Implications for treatment. Circulation.* – 1992. – Vol. 85. – P.37-45.
38. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P.2386-2390.
39. Neuschwander-Tetri B.A., Roll F.J. Chemotactic activity for human PMN generated during ethanol metabolism by rat hepatocytes: role of glutathione and glutathione peroxidase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 167. – P.1170-1176.
40. Niemela O., Parkkila S., Yla-Herttuala S., et al. Sequential acetaldehyde production, lipid peroxidation and fibrogenesis in micropig model of alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22. – P.1208-1214.
41. Oben J.A., et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters // *Gut.* – 2004. – №53. – P.438-445.
42. Oh M., Winn J., Poordad F. Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 28. №5. – P.503-522.
43. Ong J.P., Elariny H., Collantes R., et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes Surg.* – 2005. – Vol. 3. – P.310-315.
44. Osna N. Alcohol and liver disease // *Semin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 29. – P.139.
45. Paschos P., Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Hippokratia.* – 2009. – Vol. 13. №1. – P.9-19.
46. Peppercorn P.D., Reznick R.H., Wilson P., et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5 fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P.2008-2011.
47. Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterol.Hepatol.* – 2005. – Vol. 28. №7. – P.396-406.
48. Petta S., Cammà C., Scazzone C., et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P.1158-1167.
49. Reddy J.K., Rao M.S. Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. №5. – P.852-858.
50. Riley T., Sontag E., Chen P., Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – P.402-412.
51. Schulz F., Trubner K., Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 1996. – Vol. 17. №3. – P.264-268.
52. Shibata M., Kihara Y., Taguchi M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men // *Diabetes Care.* – 2007. – №30. – P.2940-2944.
53. Stefan N., Kantartzis K., Haring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver // *Endocrine Reviews.* – 2008. – №29. – P.939-960.
54. Trappoliere M. The treatment of NAFLD // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 9. №5. – P.299-304.
55. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P.1106-1110.
56. Watson W.J., Seeds J.W. Acute fatty liver of pregnancy // *Obstet.Gynecol. Surv.* – 1990. – Vol. 45. – P.585-591.
57. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3. – P.262-265.
58. Younossi Z.M. Review article: Current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P.2-12.
59. Yu C., et al. Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride induced hepatic injury and fibrogenesis // *Am. J. Pathol.* – 2003. – №163. – P.1653-1662.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: margo-shishkina5@rambler.ru, Шишкина Маргарита Геннадьевна – аспирант; Балабина Наталья Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор

© ПИРОГОВА И.Ю., ПЫШКИН С.А. – 2011
УДК 616.36-007-07

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: ИНВАЗИВНЫЕ И НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

Ирина Юрьевна Пирогова, Сергей Александрович Пышкин

(МУЗ Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск, гл. врач – к.м.н. О.Э. Фагеев, городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, руководитель – д.м.н., проф. С.А. Пышкин)

Резюме. Фиброз печени (ФП) сопровождается течением всех хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и является достоверным признаком прогрессирования поражения печени. Диагностика ФП биопсией печени инвазивна, иногда некорректна по техническим причинам. Неинвазивные способы диагностики ФП (сывороточные, ультразвуковые) не имеют противопоказаний, обладают достаточной чувствительностью и специфичностью на этапе скрининга. Насущной потребностью для скрининга и мониторинга больных ХДЗП является разработка и внедрение методов неинвазивной оценки ФП – информативных и доступных.

Ключевые слова: фиброз печени, биопсия печени, неинвазивные методы диагностики фиброза.

DIAGNOSIS OF HEPATIC FIBROSIS: INVASIVE AND NONINVASIVE METHODS

I.Yu. Pirogova, S.A. Pyshkin
(Chelyabinsk City Hospital №8)

Summary. Hepatic fibrosis (HF) is accompanied the course of all chronic diffuse diseases of liver (CDDL) and is a reliable sign of the progression of liver disease. Invasive diagnosis of HF by liver biopsy, is sometimes incorrect due to technical reasons. Non-invasive ways of diagnosis of HF (serum and ultrasound) have no contraindications, have sufficient sensitivity and specificity at the stage of screening. The urgent need for screening and monitoring the patients with CDLD is the development and introduction of the methods of noninvasive assessment of the HF - easy and informative.

Key words: liver fibrosis, liver biopsy, noninvasive diagnosis of fibrosis.

Фиброз печени (ФП) – это универсальная патофизиологическая реакция на повреждение, характеризую-

щаяся избыточным количеством экстрацеллюлярного матрикса как в результате увеличения синтеза его компонентов, так и уменьшения скорости их разрушения. ФП сопровождается течением всех хронических диффузных заболеваний печени и является достоверным признаком прогрессирования поражения печени [7,8,14,16]. Именно поэтому определение стадии фиброза является прогностически значимым и используется в клинической практике как один из важных критериев для определения тактики ведения больных, что особенно актуально при хронических вирусных гепатитах [1,2].

«Золотым стандартом» оценки выраженности ФП остается биопсия печени (БП) [35,40,41,48,50]. Гистологическое исследование позволяет уточнить причину заболевания печени, а также оценить индекс фиброза (ИФ) и индекс гистологической активности (ИГА), принять решение о тактике ведения больного, оценить естественное течение или эффективность проведенного лечения [10,17]. Наиболее распространенными и общепринятыми являются полуколичественные способы оценки выраженности ИФ по шкале METAVIR или K.G. Ishak и соавт. (1995) [27,29]. Для морфометрического анализа могут использоваться специфические окраски, направленные на выявление компонентов ВКМ.

К сожалению, БП, оставаясь «золотым стандартом» определения стадии фиброза, все-таки является инвазивным методом с определенным процентом осложнений вплоть до летальных исходов. По данным 9 исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 БП [45]. По мнению ряда авторов, результаты исследования биоптатов дают сомнительную информацию для определения показаний к противовирусной терапии. Анализированы 2084 биопсии печени, проведенных в 89 французских медицинских центрах в 1997 г. В 91% случаев проведена чрескожная ПБП, в 9% – трансвенозная. В 1,5% случаев полученный биологический материал оказался непригодным для диагностики. У 20% больных регистрировались умеренно выраженные боли после процедуры, у 3% боли были значительными, и потребовалась внутривенная анальгезия с последующей госпитализацией в случаях, когда биопсия проводилась амбулаторно. Среди осложнений преобладали вазовагусные эпизоды (39 (1,9%) больных) с 4 коллапсами, потребовавшими применения атропина. Серьезные осложнения возникли у 12 (0,58%) больных, но без летальных исходов. К серьезным осложнениям были отнесены: гемоперитонеум (1), билиарный перитонит (3), включая 1 случай при трансвенозной биопсии, пневмоторакс (1); у 3 больных были пунктированы другие органы. Пневмоторакс и прокол других органов имели место при слепой ПБП без ультразвукового контроля. Частота осложнений возрастала с количеством пассагов биопсии и иглой: 26,6% – при одном пассаге, 68% – при 2 и более. Дополнительные пассы проводились из-за того, что не был получен пригодный для исследования материал. С другой стороны, частота осложнений зависела от опыта врача, проводившего биопсию: 34,4% осложнений – у менее опытных, и 27,4% – у более опытных. При опросе после процедуры 9% больных заявили, что больше никогда не согласятся на БП. По данным аналогичного исследования, проведенного в Швейцарии в 1992 г., частота осложнений сопоставима в двух исследованиях, правда, в Швейцарии 0,3% серьезных осложнений включали летальные исходы.

БП как метод оценки фиброза печени имеет серьезные ограничения, обусловленные объективными и субъективными причинами. К объективным причинам относится нерепрезентативность биоптата (обычно это 1 на 500000 часть ткани органа), который при наличии диффузного поражения печени, может иметь разные стадии фиброза и индекса гистологической активности. Сравнение результатов парных биопсий, полученных из правой и левой доли печени больных, инфицированных вирусом HCV, показало, что расхождение на 1 балл индекса воспаления имелись в 25,0% случаев; у 14,5% боль-

ных, у которых по биопсии из одной доли печени был поставлен цирроз печени (ЦП), по биопсии из другой доли – выраженный фиброз [3]. Получение адекватного объема биоптата (длиной минимум 25мм с захватом не менее 11 портальных трактов) не гарантировано при чрескожном доступе [38]. К субъективным причинам различий в определении стадии фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога. При оценке разными специалистами-морфологами различия могут наблюдаться в 20% случаев [34,48]. Динамическое наблюдение за ФП с помощью БП затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода. Все это сделало необходимым поиск надежных неинвазивных методов диагностики ФП как при первичном обследовании, скрининге больных, так и при последующем мониторинге.

Серологические маркеры ФП разделяют на прямые (биомаркеры), отражающие метаболизм экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), и не прямые (суррогатные), свидетельствующие о нарушении функции печени при выраженном ФП или ЦП. Прямые серологические маркеры ФП классифицируются согласно их молекулярной структуре. Эти вещества непосредственно вовлечены в метаболизм ЭЦМ и включают маркеры фиброгенеза, фибролиза и ряд цитокинов. К маркерам фиброгенеза (накопления ЭЦМ) относятся карбокситерминальный пептид проколлагена I типа, аминотерминальный пептид проколлагена III типа, ТИМП, трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β), коллаген IV типа. Маркеры фибролиза (деградации ЭЦМ) представлены карбокситерминальным и аминотерминальным пептидами проколлагена IV типа и МП. Гиалуриновая кислота и ΥКЛ-40 в большей степени отражают фиброгенез, однако являются и участниками фибролиза, отражая, таким образом, ремоделирование ЭЦМ [17]. В настоящее время показана прямая корреляция между уровнем прямых сывороточных маркеров и стадией. Сывороточный уровень аминотерминального пептида проколлагена III типа коррелирует со стадией ФП при вирусном гепатите [19,21,47], однако помимо фиброза также отражает выраженность некротических изменений в ткани печени, коррелируя с ИГА [51]. Сывороточный уровень коллагена IV типа и его фрагментов значимо коррелируют со степенью ФП у больных хроническим вирусным гепатитом [17]. При хроническом гепатите С(ХГС) уровень коллагена IV типа более 110 мг/мл свидетельствует о F2 стадии ФП, а уровень более 130 мг/мл – о F3. Гиалуриновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, повышение уровня которого наблюдается при заболеваниях печени различной этиологии при наличии ФП [30]. Уровень гиалуриновой кислоты (ГК) в сыворотке менее 60 мг/л исключает значительный ФП, в том числе ЦП [39]. Уровень ГК 85 мг/л позволяет с чувствительностью 64,5% и специфичностью 91,2% указать на выраженный ФП, а уровень 110 мг/л с чувствительностью 79,2% и специфичностью 89,4% – на ЦП. Однако сывороточный уровень ГК коррелирует не только со стадией ФП, но и со степенью воспалительных изменений в печени. Маркеры фибролиза, запускающие процесс деградации ЭЦМ, опосредуются ММП, для которых в качестве антагонистов выступают специфические ТИМП. Их подразделяют на 5 типов: интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -8, -13), желатиназы (ММП-2, -9 и белок активации фибробластов), стромализины (ММП-3, -7, -10, -11), ММП мембранного типа (ММП-14, -15, -16, -17, -24, -25) и металлоэластазу (ММП-12) [18,33]. При хронических диффузных заболеваниях печени в основном изучены ММП-1 и -2 и ТИМП-1.

Повышенные уровни ММП-1 и -2 в сыворотке крови определяются только на стадии ЦП. Повышение уровня ТИМП-1 обнаруживается уже на ранних стадиях ФП, при этом также выявляется прямая связь с ИГА [22], поэтому сывороточный уровень ТИМП-1 используется для оценки фиброгенеза, связанного с выраженным воспалением в печени [52]. Соотношение ТИМП-1/ММП-1

считается более чувствительным в диагностике ФП.

Доказана ассоциация некоторых цитокинов с ФП. Так, имеется прямая корреляция между сывороточным уровнем ТФР- β и ИГА [42] и степенью ФП [36]. Уровень ТФР- β <75 нг/мл свидетельствует о стабильном течении заболевания. Тромбоцитарный фактор роста является мощным стимулом для ЗК, поэтому считается одним из ценнейших маркеров ФП [46].

Прямые сывороточные маркеры ФП важны не только в выявлении и уточнении степени ФП, но и в оценке эффективности лечения. Так, динамическая оценка уровней ГК, аминотерминального пептида проколлагена III типа и ТИМП-1 показала значимую корреляцию между достижением стойкого вирусологического ответа, нормализацией биохимических показателей и ИГА и ФП при ХГС. После противовирусной терапии при ХГС отмечается снижение уровня ТФР- β , что объясняется антифиброзным эффектом интерферона- α [23]. Таким образом, определение прямых сывороточных маркеров является перспективным в диагностике ФП, однако они имеют определенные ограничения в использовании. Во-первых, отражая уровень метаболизма ЭЦМ, сывороточная концентрация прямых маркеров увеличивается пропорционально ИГА, в связи с чем возможна «ложная» диагностика ФП при наличии выраженного воспаления в печени. Во-вторых, прямые маркеры не специфичны для заболеваний печени, и их уровень в сыворотке увеличивается при воспалении другой локализации.

К непрямому серологическим маркерам фиброза печени относят рутинные лабораторные тесты, отражающие нарушение функции печени. Они также позволяют оценить наличие ФП, особенно на стадии ЦП. Сывороточный уровень АЛТ отражает воспаление печени, однако высокая воспалительная активность всегда сопровождается фиброгенезом. Поэтому высокий уровень АЛТ характеризуется высокими показателями специфичности и чувствительности в отношении гистологических признаков как активности, так и ФП. Уровень АСТ имеет более сильную корреляционную связь с ФП, чем уровень АЛТ. Соотношение АСТ/АЛТ >1 является значимым показателем выраженной стадии ФП (в том числе ЦП).

Для улучшения диагностической точности различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации непрямых маркеров ФП. Наиболее распространенной является диагностическая панель тестов FibroTest (BioPredictive, Франция) или Fibrosure (Labcorp, США). Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики Фибро-АктиТеста (BioPredictive, Франция) предназначена для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также оценки некрвоспалительного процесса в печеночной ткани. Фибро-акти-тест рассматриваются в качестве альтернативы чрескожной ПБП у больных с ХВГ [26]. Оба теста получили широкую известность во Франции, Европе и США. В настоящее время во Франции эти тесты применяются в более чем 500 частных лабораториях и 37 общественных госпиталях. Первоначально тесты разрабатывались для больных, инфицированных ВГС и ВГВ, а затем стали применяться и при других нозологических формах хронических заболеваний печени. ФиброТест включает 5 биохимических показателей: альфа 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин. АктиТест включает перечисленные выше 5 компонентов и дополнительно АЛТ. Как известно, β 2-макро-глобулин – белок острой фазы, активизирующий звездчатые клетки, и, таким образом, ассоциированный с ФП; гаптоглобин характеризуется отрицательной ассоциацией с ФП; γ -ГТ – признак ФП, обусловленный действием эпидермального фактора роста; аполипопротеин А1 является составной частью ЭЦМ и его уровень снижается с ростом степени ФП, а повышение уровня билирубина является

проявлением печеночно-клеточной недостаточности [20]. По данным российских исследований [13], при хроническом вирусном гепатите для F1 чувствительность фибро-теста составила 70%, специфичность – 85%; для F2: чувствительность – 80%, специфичность – 100%; для F3: чувствительность – 100%, специфичность – 100%; для F4: чувствительность – 100%, специфичность – 100%. По данным акти-теста чувствительность составила 68%, специфичность – 75% для АО; чувствительность – 83%, специфичность – 82% для А1; чувствительность – 87%, специфичность – 88% для А2; чувствительность – 98%, специфичность – 97% для А3 степени гистологической активности по системе METAVIR. Благодаря применению FibroTest, число необходимых биопсий печени сокращается на 46% [28]. Несмотря на наличие ряда серологических неинвазивных маркеров ФП, в настоящее время биопсия печени остается «золотым стандартом» в диагностике и определении стадии ФП. Однако использование сывороточных маркеров ФП показано, в первую очередь, у больных, которым проведение БП сопряжено с определенными трудностями или риском (например, коагулопатия, тромбоцитопения). Важность использования сывороточных маркеров ФП очевидна у больных, у которых для верификации диагноза не требуется проведение БП (наследственный гемохроматоз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и др.). Серологические тесты ФП являются оптимальными для диагностики ФП при инфицировании 2 или 3 генотипом HCV, когда согласно международным согласительным документам для определения показаний к противовирусной терапии проведение БП является не обязательным. Большим преимуществом сывороточных маркеров ФП является возможность мониторинга длительного динамического наблюдения за степенью ФП, что определяет необходимость их внедрения в широкую клиническую практику [17]. Однако, на сегодняшний день, широкое клиническое применение наиболее информативных методов ограничено высокой стоимостью и недоступностью в первичном звене здравоохранения. Для оценки динамики ФП необходима разработка комплекса доступных неинвазивных способов.

Методы визуализации печени (УЗИ, МРТ) играют ключевую роль в диагностике стадии заболевания печени (ХГ, ЦП) в настоящее время в силу неинвазивности и доступности [37]. Они позволяют оценить форму, размеры, структуру органа, наличие или отсутствие объемных образований, провести исследования в сосудистых режимах для косвенной оценки плотности и эластичности ткани печени [47]. Применение аппаратов УЗИ с увеличением изображения с помощью цифровых технологий делает возможным визуализацию зернистости ткани печени, перипортального фиброза и других изменений, указывающих на нарушение гистоархитектоники органа. Однако описательные характеристики УЗИ подвержены большому разбросу и не позволяют дифференцировать морфологические стадии ХГ, особенно начальные. При накоплении фиброзной ткани в печени изменяются ее физические свойства – увеличивается плотность органа и сопротивление портальному кровотоку. В связи с этим перспективным в клинической практике является определение плотности или эластичности ткани печени с помощью косвенных или прямых методов. К косвенным методам определения плотности печени относят определение скорости кровотока в портальной системе, которая меняется в зависимости от плотности [15]. Кроме того, возможна оценка плотности и дисперстности (неоднородности) ткани печени с помощью амплитудной гистографии печени с калибровкой, косвенно отражающей соотношение стромально-паренхиматозных элементов органа [5]. В настоящее время для диагностики нарушений портальной гемодинамики хронических диффузных заболеваний печени широко применяется метод ультразвуковой ангиографии. Если в ранних работах, посвященных ангиологической диагностике, приводилось

описание интерпретации двухмерного изображения с оценкой качественных показателей сосудистой системы [4], то в последние годы закономерно важную роль стала играть комплексная эхография [6]. Несмотря на то, что история УЗИ-ангиологии составляет около полувека, единых методических рекомендаций о проведении УЗИ-ангиологических исследований и стандартизованных протоколов для описания результатов нет. Безусловно, метод УЗИ-диагностики имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, доступность поликлиническим лечебным учреждениям, отсутствие лучевой нагрузки и мобильность. В имеющихся публикациях данные по динамическим колебаниям количественных показателей гемодинамических нарушений остаются противоречивыми [9], нет четкой зависимости этих показателей от стадий хронических диффузных заболеваний печени. Большинство статей посвящено УЗИ в серошкальном В-режиме и исследованиям кровотока на поздних стадиях заболевания (ЦП), когда в клинической картине наблюдаются такие его осложнения, как портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, асцит.

В последние годы проведено много работ, посвященных исследованию артериального русла печени. Результаты данных исследований указывают на диагностическую значимость оценки артериальных характеристик кровотока при диагностике стадий фиброза печени. К основным количественным параметрам артериального кровотока относятся пиковая систолическая скорость (Vps), максимальная конечная диастолическая скорость (Ved), диастолическая скорость (Vd), усредненная по времени максимальная скорость (TAMX), усредненная по времени средняя скорость (TAV), индекс периферического сопротивления (ИР), индекс пульсации (ИП) и др. Указанные индексы являются углонезависимыми величинами, результат в меньшей степени зависит от опытности исследователя и в автоматическом режиме вычисляются аппаратом по следующим формулам: $ИР = Vps - Ved / Vps$. $ИП = Vps - Ved / TAMX$. По данным исследования, проведенного на Тайване, многофакторный регрессионный анализ показал, что о развитии выраженного фиброза ($F \geq 2$) и ЦП ($F4$) можно судить по индексу пульсации селезеночной артерии (ИПСА) и средней скорости кровотока (СКВВ) в воротной вене. При оптимизации порогового уровня этих показателей, правильный диагноз удается поставить у 54% больных с выраженным фиброзом и у 74% больных ЦП. По данным Ч.С. Павлова и соавт. (2009), прогностическая ценность площади под кривой ССВВ при циррозе печени составила 77,4% (AUROC 0,774; 95% ДИ 0,601–0,946; $p=0,011$), а при выраженном фиброзе – 65,3% (AUROC 0,653; 95% ДИ 0,525–0,781; $p=0,021$). Прогностическая ценность площади под кривой ИПСА при циррозе печени составила 82,7% (AUROC 0,827; 95% ДИ 0,683–0,971; $p<0,001$), а при выраженном фиброзе – 76,1% (AUROC 0,761; 95% ДИ 0,597–0,925; $p=0,04$). К прямым методам оценки плотности печени относят магнитнорезонансную эластографию – МРЭ. По данным проведенных исследований, чувствительность и специфичность определения всех стадий фиброза составила 98 и 99% соответственно. МРЭ позволяет дифференцировать выраженный и тяжелый фиброз (F II–IV) от минимального (чувствительность 86%, специфичность 85%) Несомненным достоинством метода является возможность оценить плотность печени в целом как органа, недостатком – дороговизну и сложность выполнения.

К прямым методам оценки фиброза печени относят ультразвуковую эластометрию печени (УЭМ) с помощью аппарата FibroScan (EchoSens, Франция), определяемой в кПа. Метод УЭМ позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и по результатам компьютерного анализа судить об изменении эластических свойств печени и темпов прогрессирования фиброза. Теоретической предпосылкой для разработки УЭМ послужил клинический опыт расщиповки уплотнения печени при пальпации в пользу

выраженного фиброза или цирроза печени. Аппарат «Фиброскан» («Echosens», Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию печеночной ткани в среднем составляет 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. По этому методу исследования получено достаточное количество данных, полученных в контролируемых исследованиях [34]. По данным метаанализа 9-ти исследований, в которых сравнивалась диагностическая точность УЭМ и БП, у больных ЦП, суммарная диагностическая чувствительность УЭМ составила 87%, специфичность – 91%, отношение правдоподобия положительного результата – 11,7, отрицательного результата – 0,14. При умеренном и тяжелом фиброзе (F II–IV) суммарная диагностическая чувствительность УЭП составила 70%, специфичность – 84%, отношение правдоподобия положительного результата – 4,2, отрицательного результата – 0,31. Основной причиной разброса данных по вышеуказанным критериям является разный уровень пороговых значений, используемых авторами для определения стадий ФП. Метод обладает меньшей чувствительностью, чем МРТ, определяя эластичность ткани печени в столбике ткани, в 500 раз превышающем объем биоптата печени, но все же значительно меньше, чем весь орган. К достоинствам метода следует отнести простоту, неинвазивность, низкую стоимость, а также клиническую значимость (прогнозирование осложнений портальной гипертензии при циррозе печени, формирования гепатоцеллюлярной карциномы). Это определяет широкие показания к проведению метода: скрининг, мониторинг на фоне лечения и без него [24,25]. Ограничениями к проведению метода является наличие асцита, избыточная жировая клетчатка, узкие межреберные промежутки у больного. Результаты российских исследований [13] также подтвердили высокую диагностическую точность (более 80% по всем группам) и воспроизводимость результата другим оператором. Для клинического использования рекомендованы следующие пороговые значения эластичности: 5,8 кПа – для определения границы между стадиями F0 и F1 (METAVIR); 7,2 кПа – для разграничения стадий F1 и F2; 9,5 кПа – стадий F2 и F3; 12,5 кПа – для определения границы между тяжелым фиброзом и циррозом печени – F4. При этом диагностическая точность метода при использовании указанных выше критериев составила 88,6% для установления отсутствия фиброза, 79,6% – для стадии F1; 86,4% – F2; 90,9% – F3 и 95,5% при наличии цирроза печени [7]. По данным Ч.С. Павлова и соавт. (2008), максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных ХВГ со стадией фиброза F3 – 92,5% (AUROC 0,92) и F4 – 96% (AUROC 0,96), что сопоставимо с результатами полуквантитативной морфологической оценки по системе METAVIR. Средний показатель эластичности печени составил $3,5 \pm 0,5$ кПа для F0 и $6,5 \pm 1,5$ для F1 стадии фиброза соответственно. Чувствительность эластометрии для стадии F1 фиброза составила 66%, специфичность – 83%. Факторы, влияющие на диагностическую точность эластометрии: возраст больного <50 лет OR 0,96 (95% CI 0,95–0,97; $p<0,0001$); ИМТ <25 кг/м² OR 0,19 (95% CI 0,12–0,29; $p<0,0001$); отсутствие стеатоза по данным морфологического исследования ткани печени OR 1,006 (95% CI 1,002–1,009; $p<0,0001$). Эластометрия оказалась неинформативной у 6% больных (ИМТ >28 кг/м²) [10]. Таким образом, эластометрия позволяет неинвазивно оценить стадию фиброза печени как при первичном обследовании, так и при мониторинге больного на фоне лечения и без него.

Широкое распространение и неопределенный прогноз ХВГ В и С трактует необходимость выработки оптимальной диагностической и лечебной тактики для каждого больного. Для улучшения долгосрочного прогноза необходима диагностика и мониторинг стадии ФП в условиях естественного течения или на фоне проводимой терапии. Инвазивная диагностика стадии ФП и ИГА не всегда применима. Насущной потребностью для скрининга и мониторинга больных в

амбулаторных условиях стала разработка и внедрение методов неинвазивной оценки ФП – информативных и доступных.

Опыт применения сывороточных тестов оценки фиброза и ультразвуковых методик свидетельствует о необходимости их комбинации для большей диагностической точности, чувствительности и специфичности методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – С.59.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтерра, 2003. – С.459-464.
3. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем? // Клинич. гастроэнтерология и гепатология. – 2008. – Т. 1. №2. – С.72-75.
4. Камалов Ю.Р. Значение ультразвукового исследования при хронических диффузных заболеваниях печени: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 247 с.
5. Кинзерская М.Л. Клинико-функциональные взаимосвязи ремоделирования миокарда со структурно-функциональными характеристиками печени и печеночного кровотока при хронической сердечной недостаточности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2008. – 46 с.
6. Кунцевич Г.И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной сосудистой хирургии. – Минск: Кавалер Паблишерс, 1999. – 178 с.
7. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
8. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: ГЭОТАР, ГОД. – 423 с.
9. Митков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. – М.: Видар, 2000. – 152 с.
10. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. XV, №2. – С.13-20.
11. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Золотаревский В.Б. и др. Эластометрия у больных ХГС на ранних стадиях фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17. №5. – С.90. – Прил. 30.
12. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Оценка фиброза печени у больных НАСГ с использованием метода эластометрии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18. №1. – С.65. – Прил. 31.
13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Коновалова О.Н. и др. Результаты первого Российского сравнительного исследования чувствительности и специфичности эластометрии и фибро-теста у больных хроническими вирусными гепатитам // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – Т. 18. №1. – С.36. – Прил. 31.
14. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1998. – 331 с.
15. Сюткин В.Е., Милехин А.П., Грибунов В.П. Возможности пункционной биопсии при хронических диффузных заболеваниях печени // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С.28-31.
16. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: Гэотар, 1999. – 892 с.
17. Afdhal N.H., Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P.1160-1174.
18. Aparicio T., Lehy T. Metalloproteinases matricielles en pathologie digestive // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1999. – Vol. 23. – P.330-341.
19. Babbs C., Hunt L.P., Haboubi N.Y., et al. Type III procollagen peptide: a marker of disease activity and prognosis in primary biliary cirrhosis // Lancet. – 1988. – Vol. I. – P.1021-1024.
20. Bacq Y., Schillio Y., Brechot J.F., et al. Decrease of haptoglobin levels in patients with chronic viral hepatitis C // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1993. – Vol. 17. – P.364-369.
21. Bensen K.D., Horslev-Petersen K., Junker P., et al. Serum aminoterminal procollagen type III in acute viral hepatitis. A long term followup study // Liver. – 1987. – Vol. 7. – P.96-105.
22. Boeker R.H., Haberkorn C.I., Michels D., et al. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 316. – P.71-81.
23. Castilla A., Porieto J., Fausto N. Transforming growth factor beta 1 and alpha in chronic liver disease. Effects of interferon alpha therapy // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P.933-940.
24. Castells L. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma // Liver. – 1995. – Vol. 15. №3. – P.159-163.
25. Castera L., Foucher J., Bertet J., et al. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. №2. – P.373-374.
26. Das S.K., Vasudevan D.M. Genesis of hepatic fibrosis and its biochemical markers // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2008. – Vol. 68. №4. – P.260-269.
27. Desmet V.J. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P.860-867.
28. International interferon- α hepatocellular carcinoma study group Effect of interferon- α on the progressing of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P.1535-1539.
29. Islam S., Antonosson L., Westing J., et al. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standart biochemical serum markers // PMD: 16109665 [PubMed-index for MEDLINE]
30. Fabris C., Falletti E., Federico E., et al. A comparison of four markers of fibrosis in diagnosis of cirrhosis // Ann. Clin. Biochem. – 1997. – Vol. 34. – P.151-155.
31. Farci P. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. №2. – P.98-104.
32. Fornis X., Ampurdanes S., Llovet G.M., et al. Identification of Chronic Hepatitis C Patients Without Hepatic Fibrosis by a Simple Predictive Model // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. №4. – P.986-992.
33. Friedman S.L., Maher J.J., Montgomery B. Mechanisms and Therapy of Hepatic Fibrosis: Report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference // Hepatology. – 2000. – Vol. 32. №6. – P.1403-1408.
34. Jeantet D., Chemin I., Mandrand B., et al. Cloning and expression of surface antigens from occult chronic hepatitis B virus infections and their recognition by commercial detection assays // J. Med. Virol. – 2004. – Vol. 73. – P.508-515.
35. James L., Boyer M., Eugene B., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C // Hepatology. – 2002. – №5. – P.1235-1242.
36. Karner T., Kropf J., Gressner A.M. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value // J.Hepatol. – 1996. – Vol. 25. – P.684-688.
37. Kawatani T., Suou T., Tajima F., et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies // Eur J Haematol. – 2001. – Vol. 67. – P.45-50.
38. Loc A.S., McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P.857-861.
39. McMahon B.J. Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis // Viral Hepatitis / ed. by R.A. Wilson. – New York: Marcel Dekker, 1997. – P.315-330.
40. Menghini G., Carnevali O., Orlandi F., et al. Valore diagnostico e dottrinario della punture biopsia epatica; considerazioni sulla nostra esperienza nel corso degli ultimi quattro anni // Progresso Med. – 1953. – Vol. 9. – P.1493.
41. Murawaki Y., Ikuta Y., Nishimura Y., et al. Serum markers for connective tissue turnover in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C: a comparative analysis // J. Hepatol. –

1995. – Vol. 23. – P.145-152.

42. Neumann A.U. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // Science. – 1998. – Vol. 282. №5386. – P.103-107.

43. Par A., Par G. Liver fibrosis: patho-physiology, diagnosis and treatment // Orv. Hetil. – 2005. – Vol. 146. №1. – P.3-13.

44. Pawlotsky J.M., Coquerel L., Durantel D. HCV reserch 20 years after discovery: a summary of the 16 international simposium on the 16 international symposium on hepatitis C virus and related viruses // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. №1. – P.6-12.

45. Poynard T., Imbert-Bismut F., Ratziu V., et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by Hepatitis C Virus: Longitudinal validation in a randomized trial // J. Viral Hepatitis. – 2002. – Vol. 9. – P.128-133.

46. Rosenberg W.M.C., Voelker M., Thiel, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P.1704-1713.

47. Seeff L.B., Hollinger F.B., Alter H.J. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C

hepatitis: A National Heat, Lung, and Blood Institute Collaborative Study // Hepatology. – 2001. – Vol. 33. – P.455-463.

48. Shiffman M.L. Natural history and risk factor for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellularcancer before liver transplantation // Liver Transpl. – 2003. – Vol. 9. – P.S14-S20.

49. Spaulding A., Green C., Davidson K., et al. Hepatitis C in state correctional facilities // Prev. Med. – 1999. – Vol. 28. – P.92-100.

50. Thimme R., et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 194. №10. – P.1395-1406.

51. Westin J., Nordlinder H., Lagging M., et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 37. – P.837-842.

52. Vogt M., Lang T., Frosner J., et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children, why underwent cardiac surgery before the implementation of blood - donor screening // New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P.866-870.

Информация об авторах: 454071, г.Челябинск, ул.Горького, 28, МУЗ ГКБ № 8, городской центр хирургии печени и поджелудочной железы, тел. (8351) 7723833, e-mail: irina_pirogova@inbox.ru, Пышкин Сергей Александрович – д.м.н., профессор, руководитель центра, заслуженный врач Российской Федерации; Пирогова Ирина Юрьевна – к.м.н., гастроэнтеролог-гепатолог

© ХАНТАКОВА Е.А., ХАМНУЕВА Л.Ю., ОРЛОВА Г.М. – 2011

УДК 616.379-008.64-008.9.62

СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Екатерина Александровна Хантакова, 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 статье проведен анализ литературы, посвященной проблеме нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом 1 типа. Обсуждается связь нарушения минерального обмена с развитием и прогрессированием диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 тип, диабетическая нефропатия, фосфорно-кальциевый обмен.

STATE OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES OF THE 1ST TYPE: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIPS WITH RENAL IMPAIRMENT

E.A. Khantakova, L.Yu. Khamnueva, G.M. Orlova (Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper analyzes the literature on the problem of violation of phosphorus-calcium metabolism in patients with type 1 diabetes. The relationship of disorders of mineral metabolism with the development and progression of diabetic nephropathy is discussed.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, phosphorus-calcium metabolism.

Диабетическая нефропатия (ДН) – тяжелое микро-сосудистое осложнение сахарного диабета (СД), приводящее в конечном итоге своего развития к терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). Рост заболеваемости СД, наряду с заболеваниями почек другой этиологии, определяют прогрессирующее увеличение больных с хронической болезнью почек (ХБП). Отмечена прямая корреляция частоты выявления ДН с длительностью диабета: при длительности до 10 лет доля больных с ДН составляет 5-6%, до 20 лет – 25-30%, до 30 лет – 35-40% [10]. В настоящее время в России применяется клиническая классификация стадий ДН: 1 стадия – стадия микроальбуминурии, 2 стадия – протеинурии, 3 – стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) [30]. По данным одномоментного исследования, проведенного ФГУ Эндокринологическим научным центром в 2007 году, у больных СД 1 типа при длительности заболевания более 20 лет частота развития ДН на стадии микроальбуминурии составила 14,2%, протеинурии – 16,3%, стадии ХПН – 41,9% [17]. Определена зависимость развития ХПН от клиничко-

иммунологического субтипа СД 1 типа: при субтипе 1 (быстро прогрессирующем) наблюдается раннее развитие ХПН, по сравнению с субтипом 2 (медленно прогрессирующим) [12].

При прогрессировании ДН происходит нарушение всех этапов регуляции фосфорно-кальциевого обмена, приводящее не только к деструктивным изменениям костной системы, но и к поражению других органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы. Пусковым моментом развития нарушений фосфорно-кальциевого обмена при СД является дисбаланс электролитов – кальция (Са) и фосфора (Р) вследствие прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Определено прямое влияние ДН на состояние фосфорно-кальциевого обмена у больных СД 1 типа: на стадии микроальбуминурии (МАУ) уровни общего Са, ионизированного Са (Са²⁺), неорганического Р, паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ) не отличаются от таковых показателей в контрольной группе; на стадии протеинурии наблюдается тенденция к снижению уровня Са и повышению неорганическо-

го Р, ПТГ и КТ; на стадии ХПН отмечается повышение уровней Са, Р, ПТГ и КТ [27]. В тоже время, в литературе встречаются другие мнения по поводу сроков манифестации нарушений фосфорно-кальциевого обмена при СД. В исследовании К.Ф. Вартамян [4], при сравнении больных СД 1 типа с контрольной группой, не зафиксировано различий в содержании средних значений общего Са, Са²⁺, неорганического Р, ПТГ в сыворотке крови, отмечен стимулирующий эффект мужских половых гормонов на фосфорно-кальциевый обмен у больных СД мужского пола. О.В. Проняковой [21] проведено обследование группы больных СД 1 типа, где показано, что уровни общего Са и Са²⁺ у больных находились в пределах нормы, у 21% больных зафиксирована гипофосфатемия, связанная с возрастными изменениями. В исследовании Я.В. Гирш [9], значимое снижение концентрации общего Са и Са²⁺ у детей с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой детей наблюдалось с развитием различных осложнений диабета, при этом уровень неорганического Р в сравниваемых группах значимо не отличался; определена зависимость уровня секреции ПТГ от длительности сахарного диабета. В противоположность этому, снижение уровня Са и повышение уровня Р зафиксировано у больных СД 1 типа на фоне развития остеопении и остеопороза [16].

В настоящее время проблема остеопенического синдрома у больных сахарным диабетом (СД) представляет большой интерес для исследователей. В исследовании, проведенном Л.Я. Рожинской [22], при обследовании 94 больных СД 1 типа не обнаружено снижения минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника. В то же время, отмечены высокие значения маркеров костной резорбции и низкий уровень остеокальцина по сравнению с контрольной группой. По результатам других наблюдений выявлена широкая распространенность остеопении и остеопороза среди больных СД [4,9,13,16,21,29]. В настоящее время, в общей структуре осложнений СД, патология костной ткани занимает третье место [9] и характеризуется как позднее осложнение диабета [20,21]. Частота распространения остеопенического синдрома у больных СД 1 типа колеблется в широких пределах – от 32,6 до 63% [9,20,21]. Снижение минеральной плотности костной ткани выявлено более чем у 60% больных СД 1 типа, причем, не обнаружено зависимости частоты развития патологии от полового признака [16,21]. Частота распространения остеопороза у больных СД в молодом возрасте составляет от 37 до 43 % [6]. В исследовании К.Ф. Вартамян [4], снижение минеральной плотности костной ткани зафиксировано у 54% больных СД независимо от типа диабета. В дополнение к этому, СД 1 типа относят к самостоятельным факторам, значительно утяжеляющим изменения костной системы у больных с ХБП. В исследовании в этой группе больных на 3-4 стадиях ХБП остеодистрофия, медиакальциноз встречались практически в 10 раз чаще, чем у больных без диабета, а на 3-5 стадиях ХБП – наблюдалась чаще кальцификация сосудов, чем у больных без диабета [13].

Патологические изменения костной системы при СД 1 типа представляют собой довольно сложный процесс и их формированию способствуют множество факторов. Установлено, что у детей с СД 1 типа в 51% случаях патология костной ткани сочетается с ДН [9]. Также, у больных СД 1 типа выявлено существование прямой зависимости между минеральной плотностью костной ткани и уровнем микроальбуминурии: выраженность патологии костной ткани возрастает по мере увеличения потери белка [21]. Ряд авторов в первопричине патологии костной ткани у больных СД рассматривают развитие абсолютного дефицита инсулина, обладающего анаболическим эффектом, в том числе и на костную ткань [5,29]. При формировании инсулиновой недостаточности происходит развитие дисбаланса между механизмами резорбции и формированием костной ткани [4]. Выделяют также другие немаловажные причины

развития остеопенического синдрома при СД. Среди них – развитие хронической гипергликемии, оказывающей тормозящий эффект на остеообласть, патологии микрососудистого русла, ухудшающая питание костной ткани, а также овариальная недостаточность [29]. Определена зависимость выраженности костной патологии у больных СД от возраста дебюта [9,21], длительности [4] и качества компенсации углеводного обмена [16,19].

Развитие остеопении и остеопороза наблюдается у больных СД на фоне прогрессирования ДН при развитии нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Развитие гиперфосфатемии и гипокальциемии, обусловленное прогрессирующим снижением СКФ, наблюдается уже на ранних стадиях ХБП [1,8,13,24,33]. В исследовании М.М. Волкова [8], показано, что тенденция к снижению уровня ионизированного Са наблюдается параллельно утяжелению ХБП, а кривая уровня Р в крови приобретает U-образную форму на различных стадиях почечной недостаточности: на стадии 2 отмечалось снижение, а с 4-й стадии – повышение уровня Р.

По мере прогрессирования ХБП происходит стойкое нарастание гиперфосфатемии. Высокий уровень Р в крови снижает активность почечной 1 α -гидроксилазы, необходимой для превращения кальцитриола в активную форму витамина D₃-кальцитриола [1,40]. В исследованиях М.Л. Melamed, R.J.L. Martin и R. Agarwal показано, что при ХБП витамин D имеет ренопротективный эффект, в том числе и на ДН [31,41,42]. Вследствие уменьшения секреции и снижения активности кальцитриола, необходимого для всасывания Са в кишечнике, идет нарастание гипокальциемии, что в свою очередь является мощным стимулом для образования ПТГ. Повышенная продукция ПТГ в данной ситуации представляет собой компенсаторную реакцию. По данным Muntner P. с соавт. [45], у больных с ХБП при СКФ 60, 45-59 и 30-44 мл/мин статистически значимый высокий уровень интактного ПТГ составлял соответственно 8,2%, 19,3% и 38,3% случаев. В литературе описаны также другие механизмы, приводящие к снижению уровня Са в крови при ХБП. Гиперфосфатемия может уменьшать чувствительность рецепторов к ПТГ, что в свою очередь приводит к снижению активности остеокластов [25]. Развитию гипокальциемического синдрома также способствует повышенная секреция КТ, который является антагонистом ПТГ [14], и присутствие уремических токсинов, снижающих всасывание Са [25]. Высокий уровень ПТГ приводит к повышению экскретируемой фракции Р, временно снижая концентрацию Р в сыворотке крови [23]. В почках ПТГ повышает реабсорбцию Са в дистальных канальцах и стимулирует образование в проксимальных канальцах кальцитриола [14]. Таким образом, эффекты ПТГ, реализуемые в почечной ткани, направлены на повышение содержания Са в сыворотке крови. Помимо почек, к главным органам-мишеням ПТГ относятся костная ткань и кишечник [3]. В костной ткани гиперкальциемическое действие ПТГ реализуется за счет повышения активности остеокластов, а в кишечнике – за счет повышения всасывания Са [14].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена сопровождается повышением уровня гормона – фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), синтезируемого остеоцитами [36] и открытым сравнительно недавно [47]. Он обладает рядом эффектов, усугубляющих нарушения фосфорно-кальциевого обмена: снижает синтез кальцитриола путем ингибирования 1 α -гидроксилазы почек, обладает фосфатурическим эффектом [32], стимулирует продукцию ПТГ [51]. В исследовании О.М. Gutierrez с соавт. [36] у больных с ХБП показана взаимосвязь высокого уровня FGF-23 в сыворотке крови с увеличением частоты развития гипертрофии левого желудочка. Помимо этого, выявлена положительная корреляция высоких концентраций данного гормона с увеличением смертности больных с ХБП [38]. Длительная стимуляция выработки большого количества ПТГ приводит к гиперплазии паращитовидных желез. Первоначально

гиперплазия носит диффузный характер, с постепенным переходом впоследствии в нодулярную [24]. В конечном итоге эти процессы приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), который формируется как компенсаторный, приспособительный механизм в ответ на хроническую гипокальциемию [15].

Согласно различным исследованиям, частота встречаемости ВГПТ на терминальной стадии ХПН различного генеза находится в пределах 40-95% [2,18,49]. Отмечается более «агрессивное» течение ВГПТ при СД [26]. ВГПТ запускает тяжелые патологические процессы в организме, значительно сокращая продолжительность жизни больных: деструктивные изменения костной системы (почечную остеопатию) [24,28,46,50], прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [8] (кальцификацию сосудов и клапанов сердца [24,40,45], артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка [43,48]), нарушения иммунной системы [37], кальцификацию мягких тканей [11,14,45]. В основе развития почечной остеопатии лежат процессы снижения минерализации и повышения скорости ремоделирования костей, остеосклероз и остеомалиция [1]. Различают несколько вариантов костных изменений, протекающих в рамках почечной остеопатии: адинамическая костная болезнь, низкооборотная остеомалиция, фиброзный остит и смешанная форма [25]. В исследовании R. Murakami с соавт. [46] показано положительное влияние на течение почечной остеопатии хорошей компенсации углеводного обмена у больных СД. Кальцификация со-

судов и сердечных клапанов происходит в результате превращения миоцитов сосудов в остеобластоподобные клетки, продуцирующих костную ткань [36], при этом скорость кальцификации повышается под действием некоторых уремических факторов [44]. По данным Г.В. Волгиной [7], развивающиеся патологические процессы на фоне ВГПТ практически не поддаются коррекции гемодиализом. Поэтому проблема ранней коррекции и лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена актуальна в настоящее время. Лечебные мероприятия включают в себя гипофосфатную диету (ограничение продуктов, богатых фосфором), медикаментозные мероприятия: препараты, связывающие фосфаты (соли кальция), активные метаболиты витамина D₃ [31,39,45] и новый класс препаратов, повышающих чувствительность паращитовидных желез к Ca²⁺ крови – кальци-миметики, действие которых изучается в настоящее время [1,7,34,35,52].

Таким образом, в проанализированной литературе активно изучается проблема нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных сахарным диабетом на фоне хронической болезни почек. Исследование этой проблемы может внести дополнительный вклад в патогенез диабетической нефропатии. Ранняя диагностика, своевременное назначение корректирующей терапии и, в дальнейшем, адекватный контроль нарушений фосфорно-кальциевого обмена позволят значительно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Королева Е.А. Альфакальцидол в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической болезнью почек // Рус. мед. журнал. – 2008. – Т. 16. №7. – С.463-465.
2. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. №2. – С.147-151.
3. Брызгалова С.М., Брызгалов Р.Н. Ретроспективный анализ диагностических ошибок при гиперпаратиреозе // Материалы III Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Самара, 1994. – С.116-118.
4. Вартанян К.Ф. Оптимизация диагностики и терапии диабетической остеопатии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 40 с.
5. Варшавский И.М., Корымасов Е.А., Шинкин В.М. и др. Диабетическая остеоартропатия // Вестник хирургии. – 1994. – №3/4. – С.110-115.
6. Витвицкий З.Я., Парацук П.В., Ветошук В.И., Рыжик В.Н. Значение рентгеноденситометрии в оценке нарушения насыщенности минеральными солями костной ткани у больных сахарным диабетом // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1992. – №4. – С.33-35.
7. Волгина Г.В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. – 2004. – №2. – С.116-124.
8. Волков М.М. Значимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии костной и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хронической болезнью почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 51 с.
9. Гири Я.В. Клинико-патогенетические особенности костных осложнений и нарушения кальций-фосфорного обмена у детей и подростков при сахарном диабете 1 типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Екатеринбург, 2006. – 45 с.
10. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // Нефрология. – 2002. – Т. 6. №1. – С.16-22.
11. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки // Нефрология: Рук-во для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой – М.: Медицина, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – С.62-75.
12. Жук Е.А., Галенок В.А. Клинико-иммунологические субтипы сахарного диабета типа 1 // Тер. архив. – 2002. – №10. – С.15-20.
13. Ильина А.Н. Вторичный гиперпаратиреоз и остеопе-

нический синдром у пациентов с хронической болезнью почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 20 с.

14. Калинин А.П., Фексон Э.Г. Вторичный гиперпаратиреоз (патогенез, клиника, диагностика, лечение, лекция) // Пробл. эндокр. – 1990. – Т. 36. №2. – С.55-58.

15. Калинин А.П., Фексон Э.Г. Лабораторная диагностика вторичного гиперпаратиреоза (обзор литературы) // Лаб. дело. – 1991. – №10. – С.4-9.

16. Косарева О.В. Минеральная плотность костной ткани и кальций – фосфорный обмен у больных сахарным диабетом типа 1 // Пробл. эндокр. – 2003. – Т. 49. №5. – С.3-5.

17. Кошель Л.В. Предикторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 21 с.

18. Кузина Н.Ю., Орлова Г.М. Некоторые эффекты вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10. №2. – С.140-143.

19. Куликова А. Поражение костно-суставного аппарата нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Врач. – 2007. – №10. – С.71-74.

20. Некрасова М.Р. Вторичный остеопенический синдром в Западно-Сибирском регионе (диагностика, лечение и профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тюмень, 2006. – 42 с.

21. Пронякова О.В. Остеопенический синдром при сахарном диабете типа 1 и методы коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2004. – 22 с.

22. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей. – М.: Мокеев, 2000. – 195 с.

23. Смирнов А.В., Волков М.М., Галкина О.В. и др. Взаимосвязь уровней витамина D, паратгормона, кальция, фосфатов в крови у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих терапию, замещающую функцию почек // Тер. архив. – 2009. – №8. – С.49-52.

24. Смирнов А.В., Волков М.М., Добронравов В.А. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек // Нефрология. – 2009. – Т. 13. №2. – С.15-34.

25. Сморищев В.Н., Кузнецов Н.С., Рожинская Л.Я. и др. Вторичный гиперпаратиреоз у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Пробл. эндокр. – 2003. – Т. 49. №2. – С.31-37.

26. Тотоева З.Н. Нарушения костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом, находящихся на хроническом гемодиализе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 25 с.

27. Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М., Балаболкин М.И. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и секреция кальцийрегулирующих гормонов при диабетической нефропатии // Тер. архив. – 1994. – Т. 66. №10. – С.21-25.
28. Хори Б., Дрюке Т. Взаимосвязь парацитовидных желез и костной ткани в условиях уремии: новое понимание старой проблемы // Международный нефрологический симпозиум. – М., 1998. – С.32-37.
29. Шалина М.А. Остеопенический синдром у женщин с сахарным диабетом 1 типа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV. №4. – С.35-40.
30. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 482 с.
31. Agarwal R., Vitamin D. Proteinuria, Diabetic Nephropathy, and Progression of CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. №9. – P.1523-1528.
32. Bai K., Miao D., Li J., et al. Transgenic mice overexpressed human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P.5269-5279.
33. Capusa C., Mircescu G., Andreiana I. The management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. One center experience // Acta endocrinol. – 2005. – Vol. 1. № 2. – P.181-200.
34. Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T., et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. №1. – P.328-335.
35. Goto S., Fujii H., Matsui Y., et al. Marked increase in bone formation markers after cinacalcet treatment by mechanisms distinct from hungry bone syndrome in a haemodialysis patient // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2010. – Vol. 3. №1. – P.71-73.
36. Gutierrez O.M., Januzzi J.L., Isakova T., et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease // Circulation. – 2009. – Vol. 119. №5. – P.2545-2552.
37. Horl W.H. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. №5. – P.2-8.
38. Ix J.H., Shlipak M.G., Wassel C.L., Whooley M.A. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. №3. – P.993-997.
39. Kovesdy C.P., Ahmadzadeh S., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K. Association of Activated Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease // Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168. №4. – P.397-403.
40. Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis) // Nefrologia. – 2008. – Vol. 28. №3. – P.67-78.
41. Martin R. J. L., McKnight A.J., Patterson C.C., et al. A rare haplotype of the vitamin D receptor gene is protective against diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. №2. – P.497-503.
42. Melamed M. L., Astor B., Michos E.D., et al. 25-Hydroxyvitamin D Levels, Race, and the Progression of Kidney Disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. №12. – P.2631-2639.
43. Michitaka N., Kazuki H., Takuro S., et al. Marked improvement of left ventricular function after parathyroidectomy in a hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism and left ventricular dysfunction // Circ. J. – 2003. – Vol. 67. №3. – P.269-272.
44. Moe S. M., Chen N.X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. №6. – P.560-567.
45. Muntner P., Jones T.M., Hyre A.D., et al. Association of Serum Intact Parathyroid Hormone with Lower Estimated Glomerular Filtration Rate // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. №1. – P.186-194.
46. Murakami R., Murakami S., Tsushima R., et al. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. №1. – P.315-320.
47. Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M., et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 10. №2. – P.1093.
48. Randon R.B., Rohde L.E., Comerlato L., et al. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis // Braz. J. Med. and Biol. Res. – 2005. – Vol. 38. №9. – P.1409-1416.
49. Schomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: use of vitamin D metabolites // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. №5. – P.18-24.
50. Sprague S.M., Coyne D. Control of Secondary Hyperparathyroidism by Vitamin D Receptor Agonists in Chronic Kidney Disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. №3. – P.512-518.
51. Stubbs J., Liu S., Quarles L.D. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease // Semin Dial. – 2007. – Vol. 20. №4. – P.302-308.
52. Yokoyama K. Cinacalcet Hydrochloride in Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. №9. – P.1405-1408.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, e-mail: hantakovaeva@mail.ru, тел. (3952) 40-78-84, Хантакова Екатерина Александровна – аспирант; Хамнуева Лариса Юрьевна – д.м.н., заведующая кафедрой; Орлова Галина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой.

© ГАЛЕЕВ Ю.М., ПОПОВ М.В., САЛАТО О.В. – 2011
УДК 617.3-616.36

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Юрий Маратович Галеев, Михаил Васильевич Попов, Олег Викторович Салато
(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Представлен обзор современных литературных данных о методах исследования распространения бактериальных клеток в живом организме. Показаны возможности, преимущества и недостатки каждой группы методов. Наиболее информативными в этой области являются методы ядерной медицины, которые позволяют регистрировать процессы бактериальной транслокации и перитонеальной резорбции микроорганизмов в динамике, определять временные и количественные параметры процесса миграции, а также визуализировать маршруты распространения бактерий, как это показано на примере оригинального метода бактериальной сцинтиграфии.

Ключевые слова: бактериальная транслокация, перитонеальная резорбция, ядерная медицина, *E. coli*, технеций-99m, бактериальная сцинтиграфия.

THE METHODS OF INVESTIGATION OF BACTERIAL CELLS PREVALANCE

Yu.M. Galeev, M.V. Popov, O.V. Salato
(Research Centre of Reparative and Restorative Surgery, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. The review of modern literary data about research methods of bacterial cells prevalence in organisms is presented. Possibilities, advantages and lacks of each group of methods are shown. The most informative in this area are the methods of nuclear medicine which allow to register processes of bacterial translocation and peritoneal resorption of microorganisms in dynamics, to define time and quantitative parameters of migration process, and also to visualise routes of bacteria spreading as it is shown on the example of original method of bacterial scintigraphy.

Key words: bacterial translocation, peritoneal resorption, nuclear medicine, *E. coli*, technetium-99m, bacterial scintigraphy.

Роль бактерий в физиологии и патологии человека диктует необходимость изучения их взаимодействия с организмом носителя. Нарушение симбиотических взаимодействий микроорганизмов с макроорганизмом [51] приводит к развитию сложных патофизиологических процессов [1].

В настоящее время микробный фактор при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях считается пусковым механизмом тяжелых, зачастую необратимых нарушений внутренней среды организма. Одним из направлений исследований в этом области является изучение распространения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в макроорганизме при различных патологических состояниях. Так, например, повышение проницаемости кишечной стенки и поступление бактериальных клеток в системный кровоток характеризуется термином бактериальная транслокация и рассматривается в настоящее время одним из ведущих факторов эндотоксикоза при перитоните [8], кишечной непроходимости [18,57], остром панкреатите [43], травматическом повреждении органов живота, груди [11] и опорно-двигательного аппарата [7], термической травме [38], сепсисе [52], стрессе [6], патологии печени и желчевыводящих путей [23], спленэктомии [48,49], ишемии и реперфузии кишечника [14,44], раневой инфекции [8,16], шоке [47].

Проникновение микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в лимфатические пути и кровеносное русло обуславливает развитие послеоперационных осложнений [12], интоксикации [50], инфекционно-токсического шока [31], абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [17].

Для изучения процесса распространения бактериальных клеток, в том числе и транслокации бактерий, в организме человека и животных существует огромный арсенал методов исследования. Среди них наиболее значимы: бактериологические [18], патоморфологические [13,27], иммунологические [42], микро- и ультраскопические [46,57], электронная микроскопия [39], а также радиологические методы [19], в том числе, с использованием меченых бактерий [5,16,29,37].

Применение бактериологических методов позволяет определить наличие микроорганизмов в исследуемом материале, их вид и концентрацию. Примером такого исследования является работа К.Х. Алмагамбетова и соавт. (1991). Авторы в эксперименте на животных моделировали состояние клинической смерти посредством острой кровопотери с последующей реинфузией и выполнением реанимационных мероприятий. В различные сроки после перенесенной клинической смерти выполняли эвтаназию животных и проводили микробиологическое исследование внутренних органов, содержимого тонкой кишки и фекалий с идентификацией выделенных микроорганизмов. В результатах работы было показано сходство видоспецифичности бактерий, обнаруженных в мезентериальных лимфатических узлах, печени, селезенке и крови с бактериями, высеянными из содержимого тонкой кишки и фекалий [2].

Существенным недостатком данного метода является то, что при посевах образцов возможно определить только те бактерии, которые сохранили способность к росту и находятся в большом количестве в исследуемом материале. Давно известен факт, что бактерии, проходя через биологические барьеры и попадая в кровь либо лимфу, подвергаются атаке со стороны иммунной системы. В этой связи при наличии бактериальных кле-

ток в кровотоке не всегда возможно зарегистрировать системную бактериемию [32]. Так, у пациентов с различного вида хирургической патологией и клинически выраженным эндотоксикозом бактериemia бактериологическими методами подтверждается лишь в 30-50% наблюдений [9,15].

Патоморфологические методы позволяют оценить степень структурных изменений в органах и тканях (стенка тонкой кишки, мезентериальные лимфоузлы, печень, брюшина), вызванных процессами миграции бактерий [26].

Так, в исследованиях R. Antequera и соавт. (2000) были продемонстрированы патогистологические изменения стенки тонкой кишки в условиях механической непроходимости кишечника. Было показано, что спустя 24 ч после моделирования обтурационной непроходимости кишечника в 100% случаев происходят гистологические и ультраструктурные изменения стенки тонкой кишки и в это же время в отдельных гистологических срезах ткани печени определяются бактериальные клетки [27].

Данные исследования, особенно в динамике, безусловно, представляют ценную информацию о патогенезе заболевания, последовательности и обратимости структурных изменений в исследуемых тканях, но о маршрутах распространения бактерий позволяют судить лишь косвенно.

К непрямым методам, подтверждающим поступление микрофлоры в системный кровоток, относятся иммунологические, основанные на динамической регистрации титра специфических антител и характера изменений иммуно-секреторной системы кишечника [25,59].

Иммунологические методики основаны на известном факте, что IgA, продуцируемый В-лимфоцитами кишечника, блокирует адгезивные антигенные комплексы бактерий, способствуя их фагоцитозу макрофагами и лейкоцитами и предотвращая свободное перемещение бактериальных клеток и их фрагментов через барьер слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Таким образом, по уровню содержания IgA в просвете кишечника можно судить о состоятельности «секреторной» кишечной иммунной системы и косвенно о степени транслокации кишечной микрофлоры в кровоток [9,59].

Так в исследованиях U. Hofer и соавт. (2010) в эксперименте на мышах была оценена степень бактериальной транслокации в условиях ВИЧ-инфекции по уровню бактериального липополисахарида в плазме крови. Было установлено, что уровень этого эндотоксина бактериальной клетки в кровотоке может считаться маркером состояния кишечного барьера и бактериальной транслокации [42].

Микро- и ультраскопическими методами возможно определить структурные изменения на тканевом уровне, обусловленные процессами распространения бактерий. В этом направлении особый интерес представляют исследования S. Samell и соавт. (2002), посвященные прижизненной микроскопии процессов транслокации бактерий в условиях острой кишечной непроходимости посредством использования *E. coli* с внедренным зеленым флуоресцентным белком [57]. Результатом такого исследования явилась визуализация процессов транслокации бактерий через кишечный барьер.

Однако серьезным недостатком названного метода является ограничение области исследования, т.к. микроскопия подразумевает исследование процесса

бактериальной транслокации лишь на ограниченном участке. При микро- и ультраскопической визуализации меченных флюоресцентным индикатором бактерий в отдельно взятых органах и тканях трудно представить картину путей развития бактериемии в условиях всего организма.

Метод электронной микроскопии позволяет определить структурную дезорганизацию тканей на клеточном уровне, приводящую к транслокации условно-патогенной микрофлоры, а также наличие бактериальных клеток в структурах кишечного эпителиального барьера, как это было показано в исследованиях В.Г. Середина (1988) на примере острой кишечной непроходимости [22].

Ранее в работах Б.В. Втюрина и соавт. (1976) было продемонстрировано, что при тяжелой ожоговой травме уже в ранние сроки (первые 5 суток) происходит структурно-функциональная дезорганизация энтероцитарного барьера и инвазия кишечной микрофлоры вглубь слизистой оболочки [4]. Отличительной особенностью данного метода является высокая точность в определении структурных изменений, но он не позволяет оценить процесс перемещения бактерий на системном уровне.

Все вышеперечисленные методы исследования распространения бактериальных клеток наряду с уникальными отличительными особенностями обладают рядом схожих недостатков. Это либо косвенная оценка процесса бактериальной транслокации, либо невозможность его исследования на системном уровне.

С этих позиций методы ядерной медицины в изучении механизмов и маршрутов распространения бактерий не обладают вышеописанными недостатками. Во-первых, потому что позволяют отслеживать непосредственно бактериальные клетки с включенным в их структуры радионуклидом, а во-вторых, появляется возможность оценивать этот процесс на системном уровне. Кроме того, одно из неоспоримых преимуществ методов ядерной медицины продемонстрировано на раневой модели Б.А. Бердичевским и соавт. (1993), где в эксперименте было показано, что радиоизотопные методы исследования позволяют регистрировать транслокацию бактерий на стадии отсутствия роста микрофлоры при бактериологическом исследовании и при отсутствии локального деструктивного процесса при патогистологическом исследовании [3].

Первое применение радионуклидных индикаторов относят к 1911 году и связывают с именем Георга Хевеши, работы которого впоследствии были удостоены Нобелевской премии за использование радионуклидов в качестве индикаторов в биологии [60]. Идеи Георга Хевеши получили широкое распространение в результате открытия Ф. Жолио и И. Жолио-Кюри искусственной радиоактивности в 1934 году, что позволило в дальнейшем создавать радиоактивные изотопы искусственным путем [10]. Благодаря этому они стали повсеместно использоваться в исследовательской работе в качестве индикаторов. Наряду с множеством других субстратов для маркировки, идея метки бактериальных клеток радионуклидом выглядела привлекательно. Теоретическую возможность этого в 40-х годах высказывал в своих работах советский ученый Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский [20].

Первые опубликованные свидетельства маркировки бактериальных клеток радионуклидами датируются 1950-ми годами. Так, в работе F.B. Schweinburg и соавт. (1950) с применением бактерий *E. coli*, меченных радиоактивным изотопом, была продемонстрирована возможность поступления бактерий из просвета кишечника в кровотоки [58].

В то же время французские ученые, занимавшиеся оценкой эффективности вакцинации при туберкулезе, сообщили о применении с этой целью микобактерий туберкулеза маркированных радиоактивным фосфором [34].

В 1960-1970 годы широко дискутировался вопрос о выборе бета- или гамма-излучающих изотопов для маркировки бактерий с позиций обработки радиоактивных отходов и уменьшения лучевой нагрузки на исследователя [37,45], но с внедрением в широкую практику в 1980-е годы технеция-99m вопрос выбора радионуклидного индикатора для маркировки бактерий был решен именно в его пользу. Неоспоримым является тот факт, что технеций-99m является наиболее приемлемым гамма-излучающим изотопом для метки молекулярных и клеточных структур, т.к. обладает рядом преимуществ: прост в получении, относительно дешев, имеет оптимальный период полураспада для проведения исследований в живых системах и характеризуется относительной простотой обработки радиоактивных отходов [55].

Таким образом, в 1980-1990 годы технеций-99m стал широко использоваться в качестве индикатора при маркировке бактерий. Методики того времени предполагали накопление радиоиндикатора бактериями в ходе естественного метаболизма клетки [33], при этом выход меченых бактериальных клеток не был высок и достигал нескольких десятков процентов.

Дальнейшее совершенствование методик метки бактериальных клеток радионуклидами предусматривало использование восстанавливающих реагентов, что позволило значительно увеличить выход меченых микроорганизмов. Так S.O. Diniz и соавт. (1999) было сообщено о 98% выходе меченых технецием-99m бактерий *E. coli* [36].

В дальнейшем эта работа положила начало большому блоку исследований процессов бактериальной транслокации, выполненному группой ученых Федерального университета Минас-Жерайс и Школы медицинских наук Рио-де-Жанейро (Бразилия).

В 2002 и 2004 годы ими были опубликованы работы по исследованию фагоцитарной активности органа здоровых и спленэктомированных животных с аутоотрансплантацией селезеночной ткани и без нее. Меченые технецием-99m бактерии *E. coli* вводили экспериментальным животным внутривенно. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что аутоотрансплантация ткани селезенки сохраняет фагоцитарную функцию организма [48], а также, что у спленэктомированных животных без аутоотрансплантации, в отличие от животных с сохраненной селезенкой, системная бактериемия более выражена и сохраняется дольше [49].

В 2004 году авторы сообщили об исследовании бактериальной транслокации в условиях ишемии и реперфузии кишечника с использованием меченых технецием-99m бактерий *E. coli* в эксперименте. Результаты продемонстрировали транслокацию бактерий *E. coli* в экстрагестинальные органы спустя 24 ч после восстановления мезентериального кровотока, которому предшествовала 45 минутная ишемия кишечника [44].

В 2005 году были опубликованы результаты работы, посвященной исследованию функциональной активности Купферовских клеток печени экспериментального животного в условиях моделированной механической желтухи. Меченые технецием-99m бактерии *E. coli* вводили животным внутривенно. Результаты продемонстрировали, что в условиях обструкции общего желчного протока значительно снижается барьерная функция печени. Аккумуляция клетками печени из кровотока бактерий *E. coli*, меченных технецием-99m, была значимо ниже в группе с моделированной механической желтухой в сравнении с группой контроля. Так же было продемонстрировано, что в условиях развивающейся фагоцитарной недостаточности клеток печени, накопление меченых радионуклидом бактерий происходило преимущественно клетками легочной ткани и в меньшей степени клетками селезеночной ткани [35]. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали повышенный риск бактериальных инфекций в

условиях механической желтухи.

В 2006 году было сообщено о влиянии глутамина на процесс бактериальной транслокации в условиях обтурационной непроходимости кишечника. Исследование было выполнено с использованием меченых технецием-99m бактерий *E. coli*, которые вводили в подвздошную кишку. Полученные данные свидетельствовали, что при использовании глутамина при обтурационной непроходимости кишечника значительно снижается количество меченых радионуклидом бактерий, поступающих из просвета тонкой кишки в кровоток, печень, легкие и селезенку, при этом определяется прямая корреляция с дозой используемой аминокислоты [53].

В 2007 году на аналогичной модели было исследовано влияние аргинина на процесс бактериальной транслокации и получены аналогичные результаты, свидетельствующие, что использование аргинина в условиях обтурационной непроходимости кишечника значительно снижает количество транслоцируемых кишечных бактерий в кровоток [56].

В 2008 году с использованием меченых технецием-99m бактерий *E. coli* были исследованы процессы бактериальной резорбции из брюшной полости у животных после лапаротомии и животных с повышенным внутрибрюшным давлением (10 и 20 мм рт.ст.). Результаты продемонстрировали, что повышение внутрибрюшного давления увеличивает количество бактерий, аккумулированных печенью, в связи с чем обосновано поддержание низкого внутрибрюшного давления у пациентов с подозрением на перитонит во время лапароскопического исследования, которое сопровождается искусственным пневмоперитонеумом [54].

В 2010 году было сообщено об исследовании бактериальной резорбции из брюшной полости при перитоните и влияние на этот процесс санации брюшной полости дезинфицирующим раствором (povidone-iodine). Полученные данные свидетельствовали, что использование этого дезинфицирующего раствора в сравнении с физиологическим раствором снижает резорбцию брюшной меченых бактериальных клеток. Вместе с этим установлено, что используемый дезинфицирующий раствор отрицательно влияет на функцию фагоцитоза, т.к. количество жизнеспособных бактерий, определяемых в кровотоке экспериментальных животных, было больше в сравнении с группой, где для санации брюшной полости использовался физиологический раствор [28].

В том же 2010 году были опубликованы данные о влиянии живых и убитых нагреванием дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* на процесс бактериальной транслокации в условиях механической непроходимости кишечника. Полученные результаты свидетельствовали о том, что наличие дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae* в кишечнике у животных с обтурационной кишечной непроходимостью подавляет процесс транслокации бактерий, при этом наиболее эффективным является живая культура [40].

Перечисленные работы демонстрируют эффективность использования меченых радионуклидом бактерий, в частности *E. coli*, маркированной технецием-99m, в исследовании механизмов бактериальной инфекции. Однако определяющим недостатком этих работ является то, что авторы для регистрации распространения бактерий использовали радиометрию, которая не позволяет визуализировать процесс распространения бактериальных клеток в динамике на протяжении проводимого исследования. Несмотря на недостатки метода, широкое применение меченых радионуклидом бактерий в исследовательской работе, определило современные тенденции развития ядерной медицины в этом направлении, являясь предпосылками к созданию метода бактериальной скинтиграфии. Фактически этот метод представляет собой отдельное направление в ядерной медицине, которое направлено на визуализацию маршрутов распространения меченых радионуклидом бактерий, а также на количественную оценку процессов миграции.

В отечественной литературе подобные исследования не описаны, а в зарубежной встречаются лишь единичные сообщения [30,41].

Разработка метода бактериальной скинтиграфии была выполнена в Научном центре реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН. На начальном этапе в исследованиях А.В. Шелехова (1998) была предпринята попытка маркировки бактерий *E. coli* технецием-99m. Полученный бактериально-изотопный комплекс был применен в серии экспериментов по исследованию процессов бактериальной резорбции при перитоните. Было показано, что приоритетными областями распределения возбудителя инфекционно-воспалительного процесса при распространенном перитоните являются левый латеральный канал и поддиафрагмальные пространства, а основной коллектор перитонеальной резорбции – левое поддиафрагмальное пространство [24].

Далее в исследованиях Ю.М. Галева (2001) произошло становление методики метки бактерий *E. coli* технецием-99m. Были разработаны основные принципы контроля качества получаемого бактериально-изотопного комплекса на этапе маркировки бактериальных клеток и этапе их очистки от несвязанного радионуклида. В серии стендовых экспериментов было документально подтверждено внутриклеточное расположение радионуклидной метки в бактериях. В ходе скинтиграфии были разработаны критерии количественной оценки процесса распространения меченых бактериальных клеток. В результате проведенных исследований скинтиграфическая визуализация в совокупности с количественной оценкой позволили изучить процессы транслокации бактерий из просвета кишечника и их резорбции из брюшной полости в условиях распространенного перитонита. Было показано, что в процессе развития перитонита происходит смена приоритета очагов бактериальной интоксикации от перитонеального к интестиногенному [5].

В исследованиях А.Г. Кувшинова (2004) были продемонстрированы временные характеристики транслокации кишечной микрофлоры при остром нарушении магистрального мезентериального кровотока и реперфузии [14].

В работе О.В. Салато (2006) были предприняты дальнейшие исследования процесса маркировки бактериальных клеток технецием, в результате которых было показано влияние восстанавливающих реагентов и количества радионуклида на его эффективное включение во внутриклеточные структуры бактерий *E. coli*. В итоге была разработана модифицированная методика маркировки бактерий *E. coli* технецием-99m, позволяющая получать препарат с требуемой удельной радиоактивностью, благодаря чему появилась возможность выполнять эксперименты на мелких лабораторных животных (крысы). По результатам скинтиграфического исследования были установлены временные характеристики и визуально определены маршруты распространения кишечной микрофлоры при обтурационной и странгуляционной непроходимости кишечника [21].

В заключение необходимо отметить, что на современном этапе развития медицинской науки безусловным лидером в исследованиях процессов распространения бактериальных клеток при различных патологических процессах являются методы ядерной медицины. Об этом свидетельствуют многочисленные данные литературы, а также наш многолетний опыт в этой области, накопленный в ходе разработки бактериальной скинтиграфии. Приоритетность данного метода в исследовании процессов миграции бактерий определяется, прежде всего, способностью визуализации маршрутов транслокации и резорбции микроорганизмов, а также возможностью оценки временных и количественных параметров процесса миграции. Кроме того, универсальность метода, т.е. возможность его применения на моделях других патологических процессов, открывает

перспективы дальнейшего использования бактериальной сцинтиграфии для исследования процессов мигра-

ции микроорганизмов при различных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова А.А., Авакян Л.А. Значение бактериальной транслокации и её роль в формировании симбиотических отношений с макроорганизмом // Национальная академия наук Армении. – 2008. – Т. 108, №3 – С.262-269.
2. Алмагамбетов К.Х., Бондаренко В.М. Моделирование транслокации кишечной микрофлоры на конвенциональных животных // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 1991. – №8. – С.11-17.
3. Бердичевский Б.А. Значение аутогенного инфицирования в развитии послеоперационных осложнений // Хирургия. – 1993. – №5. – С.63-66.
4. Втюрин Б.В. Каем Р.И. О механизмах кишечной бактериальной интоксикации при тяжелой ожоговой травме // Архив патологии. – 1976. – №6. – С.27-33.
5. Галеев Ю.М. Сравнительное исследование бактериальной транслокации в условиях экспериментального перитонита методом динамической гамма-сцинтиграфии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2001. – 23 с.
6. Гриценко В.А. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммунизационного стресса // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – №2. – С.37-41.
7. Ерюхин И.А. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, №5. – С.120-124.
8. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. – М.: Питер, 2003. – 864 с.
9. Ерюхин И. А., Ханевич М.Д., Петров В.П. Кишечная непроходимость. – СПб.: Питер, 1999. – 448 с.
10. Зеленин К.Н., Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Нобелевские премии по химии за 100 лет. – СПб.: Гуманистика, 2003. – 872 с.
11. Кобиашвили М.Г., Ерюхин И.А., Гаврилин С.В. Морфофункциональная характеристика энтеральной недостаточности и способы нутриционной поддержки у пострадавших с тяжелой травмой // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162 №2. – С.49-53.
12. Козлова М.Н. Коррекция клинико-иммунологических нарушений после операций с искусственным кровообращением внутривенным иммуноглобулином «габриглобин»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 28 с.
13. Крулянский Ю.М. Бактериальная транслокация при obturационной непроходимости кишечника (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
14. Кувишинов А.Г. Закономерности развития бактериальной транслокации при ранних ишемических и реперфузионных повреждениях тонкой кишки, вызванных острым нарушением магистрального кровотока: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2004. – 26 с.
15. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Кишечная непроходимость. Патологическая физиология. Диагностика и хирургическая тактика // Неотложная хирургическая гастроэнтерология руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – С.111-244.
16. Никитенко В.И. Взаимоотношения макроорганизма и бактерий в ране и тканях человека и животных // Хирургия. – 1990. – №9. – С.94-98.
17. Парахонский А.П. Роль бактериальной транслокации в развитии хирургического сепсиса // Успехи современного естествознания. – 2007. – №7. – С.77-83.
18. Пеев Б.И., Довженко А.Н. Бактериальная транслокация и нарушение моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки в послеоперационном периоде у больных с острой кишечной непроходимостью // Украинский журнал хирургии. – 2009. – №4. – С.113-116.
19. Пискарев А.В., Нестеренко В.С. Снижение бактериальной интоксикации после радиационно-термического поражения при восстановлении моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – №3. – С.41-42.
20. Рокитянский Я.Г., Гончаров В.А., Нехотин В.В. Рассекреченный зубр. Новое о Н.В. Тимофееве-Ресовском // Вестник РАН. – 2001. – №6. – С.636-649.
21. Салато О.В. Исследование бактериальной транслокации в условиях механической кишечной непроходимости

- методом сцинтиграфии (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 23 с.
22. Середин В.Г. Миграция анаэробных бактерий в стенке тонкой кишки при её острой непроходимости // Клиническая хирургия. – 1988. – №4. – С.37-39.
23. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колонопроктол. – 2009. – Т. 19, №6. – С.73-81.
24. Шелехов А.В. Исследование перитонеальной резорбции методом динамической гамма-сцинтиграфии в условиях экспериментального перитонита: Дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1998. – 121 с.
25. Юлдашев А.Ю. Морфофизиологическая характеристика иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки // Морфология. – 1993. – Т. 105, №9-10. – С.181.
26. Akca M.N., Capan M.Y., Gundogdu C., et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction // The Journal of international medical research. – 1996. – Vol. 24, №1. – P.17-26.
27. Antequera R., Bretaña A., Cirac A., et al. Disruption of the intestinal barrier and bacterial translocation in an experimental model of intestinal obstruction // Acta científica venezolana. – 2000. – Vol. 51, №1. – P.18-26.
28. Araujo I.D., Grossi G.C., Diniz S.O., et al. Effects of the povidone-iodine (PVPI) in treatment of bacterial peritonitis induced in rats // Acta. Cir. Bras. – 2010. – Vol. 25, №4. – P.322-327.
29. Araujo I.D., Sarmiento G.M.A., Grossi X.G.C., et al. Pulmonary phagocyte depression induced by an acid or alkaline solution in a rat model of peritonitis // Surg. Infect. (Larchmt). – 2007. – Vol. 8, №6. – P.599-604.
30. Arden W.A., Yacko M.A., Jay M., et al. Scintigraphic evaluation of bacterial translocation during hemorrhagic shock // J. Surg. Res. – 1993. – Vol. 54, №2. – P.102-106.
31. Astiz M.E., Saha D.C., Carpati C.M., Rackow E.C. Induction of endotoxin tolerance with monophosphoryl lipid A in peritonitis: importance of localized therapy // J. Lab. Clin. Med. – 1994. – Vol. 123, №1. – P.89-93.
32. Berg R.D., Gautreaux M.D., Deitch E.A. T lymphocytes in host defense against bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Infection and immunity. – 1994. – Vol. 62, №7. – P.2874-2884.
33. Bernardo-Filho M., Pereira J.A., Boasquevisque E.M., Hassón-Voloch A. Technetium-99m distribution into Klebsiella pneumoniae // American journal of physiologic imaging. – 1991. – Vol. 6, №4. – P.176-182.
34. Bonet-Maury P, Deysine A. Preparation of bacteria labeled with radiophosphorus // Ann. Inst. Pasteur (Paris). – 1953. – Vol. 84, №6. – P.1052-1055.
35. Diniz S.O.F., Barbosa A.J.A., Araujo I.D., et al. Evaluation of the Phagocitary Capacity of the Mononuclear System in an Experimental Model of Obstructive Jaundice Employing Tc-99m Escherichia coli // Brazilian archives of biology and technology. – 2005. – Vol. 48. – P.37-43.
36. Diniz S.O.F., Resende B.M., Nunan E.A., et al. Technetium 99m labelled Escherichia coli // Applied radiation and isotopes. – 1999. – Vol. 51, №1. – P.33-36.
37. Flossmann K.D., Rohrmann B., Hubald J., Finsterbusch L. Problems in the use of radioactively marked bacteria in animal experiments. 1. Labeling of Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica and Salmonella dublin with 3H, 14C, 32P, 59Fe, 99mTc, 125I // Archiv für experimentelle Veterinärmedizin. – 1977. – Vol. 31, №1. – P.145-159.
38. Fu W.L., Xiao G.X., Yue X.L., et al. Tracing method study of bacterial translocation in vivo // World. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6, №1. – P.153-155.
39. Gencay C., Kilicoglu S.S., Kismet K., et al. Effect of honey on bacterial translocation and intestinal morphology in obstructive jaundice // World. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, №21. – P.3410-3415.
40. Generoso S.V., Viana M., Santos R., et al. Saccharomyces cerevisiae strain UFMG 905 protects against bacterial translocation, preserves gut barrier integrity and stimulates the immune system in a murine intestinal obstruction model // Arch. Microbiol. – 2010. – Vol. 192, №6. – P.477-484.

41. Gianotti L., Bergamo C., Braga M., et al. In vivo evaluation of timing, degree, and distribution of bacterial translocation following experimental small bowel transplantation // *Transplantation*. – 1995. – Vol. 60. №9. – P.891-896.
42. Hofer U., Schlaepfer E., Baenziger S., et al. Inadequate Clearance of Translocated Bacterial Products in HIV-Infected Humanized Mice // *PLoS Pathogens*. – 2010. – Vol. 6. – P.1-10.
43. Hongo H., Takano H., Imai A., et al. Pancreatic phospholipase A2 induces bacterial translocation in rats. // *Immunopharmacology and immunotoxicology*. – 1999. – Vol. 21. №4. – P.717-726.
44. João S.A., Alencar S.S.S., Medeiros A.C., et al. Translocation of 99m technetium labelled bacteria after intestinal ischemia and Reperfusion // *Acta cirurgica Brasileira*. – 2004. – Vol. 19. №4. – P.328-333.
45. Kishore R. Radiolabeled microorganisms: comparison of different radioisotopic labels // *Rev. Infect. Dis.* – 1981. – Vol. 3. №6. – P.1179-1185.
46. Leevy W.M., Serazin N., Smith B.D. Optical Imaging of Bacterial Infection Models // *Drug. Discov. Today. Dis. Models*. – 2007. – Vol. 4. №3. – P.91-97.
47. Ljungdahl M., Lundholm M., Katouli M., et al. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2000. – Vol. 35. №4. – P.389-397.
48. Marques R.G., Petroianu A., Oliveira M.B., et al. Bacterial clearance after total splenectomy and splenic autotransplantation in rats // *Appl. Radiat. Isot.* – 2002. – Vol. 57. №6. – P.767-771.
49. Marques R.G., Petroianu A., Oliveira M.B.N., et al. Evaluation of possible failure of the mononuclear phagocyte system after total splenectomy in rats // *Brazilian archives of biology and technology*. – 2004. – Vol. 47. №2. – P.199-204.
50. Menestrina G., Moser C., Pellet S., Welch R. Pore-formation by *Escherichia coli* hemolysin (HlyA) and other members of the RTX toxins family // *Toxicology*. – 1994. – Vol. 87. №13. – P.249-267.
51. Michel J.V., Harmsen H.J.M., Eveline S.J.M. de Bont, Tissing W.E. Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis // *PLoS Pathogens*. – 2010. – Vol. 6. №5. – P.1-7.
52. Naaber P. Smidt I., Tamme K., et al. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis // *J. Med. microbiol.* – 2000. – Vol. 49. №5. – P.431-439.
53. Oliveira M.A., Lemos D.S., Diniz S.O., et al. Prevention of bacterial translocation using glutamine: a new strategy of investigation // *Nutrition*. – 2006. – Vol. 22. №6. – P.419-424.
54. Pitombo M.B., Faria C.A., Bernardo L.C., et al. Dissemination of bacteria labeled with technetium-99m after laparotomy and abdominal insufflation with different CO2 pressures on rats // *Acta. Cir. Bras.* – 2008. – Vol. 23. №1. – P.48-54.
55. Plokowski M.C., Beck G., Bernardo Filho M., et al. Evaluation of the 99mtechnetium labelling effect on *Pseudomonas aeruginosa* surface properties // *Ann. Inst. Pasteur. Microbiol.* – 1987. – Vol. 138. №4. – P.415-426.
56. Quirino I.E., Correia M.I., Cardoso V.N. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats // *Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 26. №3. – P.335-340.
57. Samell S., Keese M., Kleczka M., et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo – a new animal model // *BMC surgery*. – 2002. – Vol. 2. №6. – P.39-44.
58. Schweinburg F.B., Seligman A.M., Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria; a study based on the use of radioactive *Escherichia coli* // *N. Engl. J. Med.* – 1950. – Vol. 242. №19. – P.747-751.
59. Spaeth G., Gottwald T., Specian R.D., et al. Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats // *Annals of surgery*. – 1994. – Vol. 220. №6. – P.798-808.
60. Thomas J.R. The uses of radiotracers in the life sciences // *Rep. Prog. Phys.* – 2009. – Vol. 72. №1. – P.1-23.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, НЦРВХ СО РАМН. тел. раб. (3952) 290382. e-mail: salatoov@mail.ru, Галеев Юрий Маратович – заместитель директора НЦРВХ СО РАМН по развитию, к.м.н.; Попов Михаил Васильевич – старший научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, к.м.н.; Салато Олег Викторович – младший научный сотрудник НЦРВХ СО РАМН, к.м.н.

© АНИКИНА Е.А., БАЛАБИНА Н.М. – 2011
УДК 616.839-071-053.7

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Екатерина Андреевна Аникина, 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. Синдром вегетативной дисфункции (СВД) является широко распространенным заболеванием, который наиболее часто формируется у молодых людей. Несмотря на большие экономические потери, к которым приводит СВД, до сих пор не изучены факторы риска развития и особенности клинического течения СВД в молодом возрасте. Поэтому изучение распространенности, факторов риска и клинического течения СВД у учащихся средне-специальных учебных заведений имеет важное научное и медико-экономическое значение.

Ключевые слова: синдром вегетативной дисфункции, факторы риска.

PREVALENCE, RISK FACTORS AND CLINICAL COURSE OF VEGETATIVE DYSFUNCTION SYNDROME

E.A. Anikina, N.M. Balabina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Vegetative dysfunction syndrome (VDS) is a widespread disease which is most often formed in young people. Despite considerable economic losses caused by VDS, the risk factors and clinical features of VDS at a young age have not been studied yet. Therefore, the study of prevalence of risk factors and clinical course of VDS among students of mid-special institutions has an important scientific and medical-economic value.

Key words: vegetative dysfunction syndrome, risk factors.

Среди наиболее частых соматических диагнозов, выставляемых врачами общей практики и участковыми терапевтами лицам молодого возраста, является синдром вегетативной дисфункции (СВД). Синонимы СВД – вегетососудистая дистония и соматоформная вегета-

тивная дисфункция (код F45.3).

Вегетативные нарушения являются одной из актуальнейших проблем современной медицины, что, прежде всего, обусловлено их значительной распространенностью. По данным эпидемиологических исследо-

ваний, распространенность синдрома вегетативных дисфункций (СВД) весьма значительна и колеблется от 12,1 до 82% в популяции [5,9,11,12,14]. Такие противоречивые сведения о частоте этой нозологии можно объяснить различными взглядами на сущность заболевания, а также недостаточно однородными подходами практических врачей к критериям диагноза и его терминологическому оформлению (очень часто понятия “нейроциркуляторная дистония” и “синдром вегетативной дисфункции” на практике неправомерно используют как синонимы). Кроме того, терминологические неточности не позволяют правильно сравнивать клинические проявления, затрудняют создание дифференцированных схем лечения, нарушают преемственность ведения больных с этой патологией [38,51,60,61].

Заболевание встречается в любом возрасте, но наиболее часто в молодом, преимущественно у женщин, которые болеют в 2-4 раза чаще, чем мужчины [17,22,53]. Юношеский возраст – один из критических этапов в жизни человека, характеризующийся завершением процесса развития организма и становлением в психологическом и социальном плане. В силу анатомо-физиологических особенностей, характерных для этого периода, организм становится наиболее уязвимым и незащищенным к воздействию различных факторов внешней среды [15,40,56]. В развитии СВД у молодых людей особое значение имеет определенная адаптационная уязвимость периода гормональной перестройки, являющегося самостоятельным мощным стрессовым фактором. У молодых людей в это время наблюдается физиологическая катехоламинергическая и симпатикотоническая гиперактивность и воздействие любого неблагоприятного фактора ведет к появлению разнообразных моторно-вегетативно-трофических нарушений сердца и сосудов [10,54]. До сих пор, отсутствуют точные сведения о распространенности СВД у учащихся средне-специальных учреждений. Современная образовательная среда предъявляет достаточно высокие требования к учащимся, зачастую превышающие их психофизиологические возможности, и может способствовать, таким образом, возникновению функциональных нарушений со стороны различных органов и систем. Студенты колледжей – это особый социальный слой населения. Большие интеллектуальные нагрузки, резкие изменения привычного образа жизни, формирование межличностных отношений вне семьи, необходимость адаптации к новым условиям труда, проживания и питания позволяет отнести их к группе значительного риска развития заболеваний [39,67]. Постоянные психические и физические перегрузки у учащихся средне-специальных учреждений, нарушения режима труда, отдыха, питания, а также новая климатогеографическая среда [5,23,65], возможно, могут привести к срыву процесса адаптации, развитию различных функциональных нарушений и заболеваний, снижающих эффективность учебного процесса [3,59]. Выявление признаков такой дезадаптации на ранних стадиях развития СВД может позволить начать профилактические мероприятия и вовремя провести коррекцию нарушенного состояния, а, возможно, и предупредить трансформацию СВД в органическую патологию.

С данной нозологией особенно часто приходится встречаться врачам общей практики, кардиологам, неврологам. Среди больных терапевтического и кардиологического профилей, по сводным данным разных авторов, эта патология выявляется в 30-50% случаев [2,10,13,42,45,57]. До настоящего времени значимых показателей заболеваемости СВД нет. Данное обстоятельство, во-первых, связано с тем, что не все больные обра-

щаются к врачу, большинство из них либо не обращают должного внимания на имеющиеся у них симптомы, либо занимается самолечением [16,18,21,34]. Во-вторых, изучение истинной распространенности СВД в популяции затруднено из-за отсутствия четкого определения и “золотого” диагностического стандарта [1,6,24,40,63]. Нет достоверных сведений и о частоте трансформации СВД в гипертоническую болезнь, в бронхиальную астму и другие заболевания [25,28,34,40,44].

До настоящего времени среди врачей нет единого мнения, кто именно должен лечить таких больных: терапевт, невролог, кардиолог, эндокринолог, психолог или психиатр. Это в первую очередь обусловлено обилием жалоб, которые предъявляет данная категория больных. Часть врачей относится скептически к диагнозу СВД, не считая его даже самостоятельным заболеванием. Так, ряд авторов считают, что синдром вегетативной дисфункции является обобщающим термином, который включает в себя все локальные нарушения сегментарного характера и генерализованные проявления надсегментарного уровня и системные нарушения в работе внутренних органов (сердечно-сосудистой, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и др.) [30,38]. Однако некоторые авторы утверждают, что синдром вегетативной дисфункции может выступать и как самостоятельная нозологическая форма, т.к. она имеет свою этиологию, патогенез, факторы риска [3,7,15,51]. Некоторые врачи, проводя поверхностный опрос и осмотр больного, выставляют этот диагноз практически каждому второму молодому человеку, не желая вникать в суть проблемы, или не имея на это времени.

Само определение СВД говорит о том, что в основе этого заболевания лежит дисфункция вегетативной нервной системы. Вегетативная система регулирует деятельность внутренних органов и функционально делится на 2 части: симпатическую и парасимпатическую. Как правило, симпатические нервные окончания усиливают деятельность органов, а парасимпатические, наоборот, – ослабляют (табл. 1).

Таблица 1

Влияние симпатических и парасимпатических нервов на функции органов

Орган	Симпатические нервы	Парасимпатические нервы
Сердце	Учащают сердцебиение	урежает сердцебиение
Сосуды, кроме коронарных	суживают	не иннервируется
Коронарные сосуды	расширяют	суживают
Железы, кроме потовых	ослабляют секрецию	усиливают секрецию
Потовые железы	усиливают секрецию	не иннервируется
Мускулатура внутренних органов (бронхи, желудочно-кишечный тракт, мочевого пузыря)	расслабляет	сокращает
Сфинктеры	усиливает тонус	расслабляет

Практически любой фактор, который по силе своего воздействия превышает функциональные возможности вегетативной нервной системы, может способствовать развитию СВД. В то же время, несмотря на большое количество работ по данному вопросу, недостаточно изучен вклад различных факторов риска в формирование СВД у лиц молодого возраста. Так, некоторые авторы пишут, что ведущая роль в этиологии вегетативных дисфункций принадлежит стрессу. Другие авторы [34,35,52] утверждают, что пусковым механизмом СВД является перинатальная патология в виде неблагоприятного течения беременности и родов, способствующего нарушению созревания клеточных структур надсегментарного аппарата, натальным травмам ЦНС и шейного отдела позвоночника (гипертензионно-гидроцефальный синдром, вертебрально-базиллярная недостаточность). Большинство исследователей пишут о том, что СВД полиэтиологичен, при этом среди множества причин, приводящих к этому состоянию, можно

выделять как врожденные, так и приобретенные особенности [11,14,36,50,58].

Не изучено влияние на развитие СВД социально значимых факторов. Некоторые авторы [22,23,55] сообщают о том, что психоэмоциональное напряжение у лиц молодого возраста, связанное с неблагоприятной домашней обстановкой, конфликты с преподавателями, умственное и физическое переутомление может привести к развитию СВД [59,64,66]. Другие авторы не считают социальные факторы решающими в развитии этой нозологии [17,22,49]. Между тем, выяснение этих факторов риска, способствующих развитию СВД и выяснению роли вегетативной дисфункции при этом заболевании, могло бы помочь разработать мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику СВД, и улучшить качество жизни таких больных.

При формировании СВД преобладающей будет либо симпатическая (симпатикотония) либо парасимпатическая система (ваготония). Исходя из этого, у больных наблюдаются самые разнообразные жалобы. Основной клинической особенностью больных СВД является наличие у них многочисленных жалоб, многообразие различных симптомов и синдромов, что обусловлено особенностями патогенеза, вовлечением в процесс гипоталамических структур. Г.М. Покалев описывает у больных СВД около 150 симптомов и 32 синдрома клинических нарушений в зависимости от преобладания нарушений со стороны симпатической и парасимпатической нервной систем. Клиническая картина характеризуется яркой выраженностью и обилием жалоб неспецифического характера [38,43,51]. Клинические симптомы СВД, как правило, диффузные, захватывают одновременно несколько систем, но их выраженность может быть различной. Авторы выделяют множество рабочих классификаций клинического течения СВД. Основные синдромы, встречающиеся в данной нозологии, можно распределить на 4 группы:

1. Вегетативная дисфункция, включающая особенности вегетативного статуса, кардиальный синдром.
2. Сосудистая дистония (синдром цереброваскулярных нарушений).
3. Психологический синдром (синонимы: синдром адаптационных нарушений, астенический синдром, синдром психических нарушений).
4. Другие синдромы (гипервентиляционный или респираторный синдром, нейрогастральный синдром, синдром обменно-тканевых и периферических сосудистых нарушений и др.).

Наиболее часто СВД проявляется изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, реже пищеварительной системы. Разновидность СВД с преобладанием жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы носит название нейроциркуляторной дистонии (НЦД) или СВД кардиального типа. Различные боли в прекардиальной области встречаются почти у всех больных СВД (от 80 до 100%). Именно они обуславливают гипердиагностику органической патологии сердца, что в свою очередь чревато серьёзными последствиями: отлучение от занятий физкультурой и спортом, освобождение от воинской службы, предостережение относительно беременности и родов, легкомысленное удаление миндалин, ненужное назначение тиреостатических, противовоспалительных, антиангинальных и других средств [37,41,55,62]. Данные о механизмах возникновения данного синдрома, особенности его течения до конца весьма противоречивы и неоднозначны и требуют дальнейшего изучения. Среди ведущих кардиальных синдромов следует выделить: кардиалгический, тахикардальный, брадикардический, аритмический, гиперкинетический, встречающиеся с различной частотой у больных СВД. Выраженность болевых ощущений разнообразна – от просто неприятных до «мучительных и невыносимых», лишающих человека сна и отдыха. Часто эти боли сопровождаются страхом смерти. Весьма разнообразны оттенки болевых ощущений – ноющая (61%), колющая,

режущая (88%), щемящая, сжимающая (25%), грызущая, саднящая, ощущение присутствия инородного тела в груди. Иногда больные заявляют, что сердце «как в тисках», «его когтями раздирают» и т.д. У большинства (86%) больных встречаются болевые ощущения разных типов [9,19,42,50,58,63].

Практическому врачу достаточно сложно объективно оценить состояние вегетативной нервной системы. В таких ситуациях диагностика больше носит субъективный характер и основывается больше на клиническом опыте врача. Для объективной диагностики СВД оценивают вариабельность сердечного ритма с помощью метода кардиоинтервалографии (КИГ). На оборудовании, используемом для снятия обычной ЭКГ, больному двукратно записывают 100 циклов сердечных сокращений. Первый раз в покое после 5-минутного отдыха лёжа, а второй раз сразу же в положении стоя. Резкий переход из горизонтального в вертикальное положение является своеобразным стрессом для вегетативной нервной системы больного и позволяет оценить её функцию. Анализ электрокардиограммы на основе полученных данных позволяет сделать заключение о преобладании одного из звеньев вегетативной нервной системы. В результате формируется объективный диагноз: СВД с преобладанием симпатикотонического (ваготонического) типа реактивности или нормальной реактивности.

При вегетативной дисфункции нарушается иннервация внутренних органов, в результате чего развивается дискинезия ЖКТ, мочевого пузыря, функциональные изменения со стороны сосудов. Поэтому наличие у больного синдрома вегетативной дисфункции может служить поводом для появления у него жалоб со стороны любого органа [31,36]. При отсутствии должного лечения и профилактики дисфункции вегетативной нервной системы переходит в более конкретное и понятное для большинства больных и врачей заболевание. Проявляется это чаще уже в зрелом возрасте в виде артериальной гипертензии, мочекаменной болезни, желчнокаменной болезни. И часто эти проблемы, несмотря на доброкачественное течение и благоприятный прогноз СВД, снижают качество жизни больного. Особенности качества жизни у молодых больных СВД посвящены единичные работы. Так, Л.П. Великанова и соавт. (2007) пишут о значимом снижении качества жизни и успеваемости, риске формирования ряда хронических заболеваний у больных СВД (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и др.).

СВД и его трансформация в органическую патологию может привести к временной и стойкой утрате трудоспособности. О значимости СВД говорит тот факт, что временная нетрудоспособность больных СВД составляет 3,5-5,9% всех ее случаев в поликлинике и 1,8-3,7% в стационаре [4,27,30,31,32,39,47]. По количеству дней нетрудоспособности и степени снижения работоспособности потери от СВД ориентировочно в 2-4 раз выше, чем от эпилепсии, и в 3-6 раз выше, чем от заболеваний двигательной системы. Исследования, проведенные в развитых странах, в частности США, демонстрируют, что прямые материальные затраты вследствие СВД составляют в США 10 млрд., в Европе – около 15 млрд. долларов в год. В то же время непрямые издержки, связанные с уменьшением работоспособности больных СВД, составляют около 36 млрд. долларов в год [19,20,29,33,37,43]. Таким образом, СВД приводит к большим экономическим потерям.

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что в настоящее время данные о распространенности СВД, роли различных факторов (социально-психологических, особенностей питания, вегетативного статуса, и др.) в формировании СВД и их клинических особенностей у учащихся средне-специальных учреждений неоднозначны и противоречивы. В то же время, СВД, по-видимому, значительно снижает качество жизни таких больных, приводит к большим экономическим затратам и поэто-

му является актуальной медико-социальной проблемой,

которая требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумов С.А., Ильина О.В., Сапожников В.В. Тактика лечения и дифференцированная терапия нейрорегуляторной дистонии // Российский медицинский журнал. – 1998. – №3. – С.17-20.
2. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1991. – 168 с.
3. Агаджанян Н.А. Баевский Р.Н., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. – М.: Спецлит, 2006. – 283 с.
4. Александровский Ю.А., Серебрякова Т.В. Отчет о выполнении НИР «Клинические испытания Мексидола в качестве транквилизирующего компонента действия» ГНЦ социальной и судебной психиатрии. – М., 2003. – С.14-19.
5. Амосова Е.Н. Нейрорегуляторная дистония // Клиническая кардиология / Под ред. Е.Н. Амосова. – Киев: Здоровье, – 2002. – В 2 т: Т. 2. – С.755-787.
6. Аникин В.В. Курочкин А.А., Кушнин С.М. Нейрорегуляторная дистония у подростков. – Тверь: Губернская медицина, 2008. – 184 с.
7. Антонова Л.К. Роль социальных факторов риска в формировании синдрома вегетативной дистонии у детей пубертатного возраста // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – №6. – С.7-9.
8. Антропов Ю.Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков. – М.: Спецлит, 2008. – 145 с.
9. Артемова Н.А. Медико-социальные аспекты развития и формирования здоровья детей подросткового возраста, проживающих на территории Государственного Российского центра атомного судостроения: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Архангельск, 2006. – С.23.
10. Ахундаев Э.М. Исследование вегетативного гомеостаза, сердечно-сосудистой реактивности и факторов риска атеросклероза у сельских школьников с вегетососудистой дистонией гипер- и гипотонического типа: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Андижан, 1991. – 27 с.
11. Афанасьев А.А., Писклова А.В., Филиппов Г.П. Опыт немедикаментозной коррекции вегетативных расстройств у подростков // Клиническая медицина. – 2004. – №7. – С.69-71.
12. Ашман А.А., Повереннова И.Е. Болезни нервной регуляции. Синдром вегетативной дистонии: Учебное пособие. – Самара: Перспектива; СамГМУ, 2003. – 48 с.
13. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – №3. – С.108-127.
14. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С.65-87.
15. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения // Российский педиатрический журнал. – 1998. – №1. – С.5-8.
16. Беленков Ю.Н., Оганова Р.Г. Вегетативная дисфункция сердца // Кардиология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.1158-1168.
17. Белоконь Н.А., Кубергер М.И. Болезни сердца и сосудов у детей: Рук-во для врачей. – В 2т.: Т.2. – М.: Медицина, 2000. – С.136-197.
18. Белоконь Н.А., Осокина Г.Г., Леонтьева И.В. Вегетососудистая дистония у подростков: клиника, диагностика, лечение методические рекомендации. – М., 1999. – С.24.
19. Белоконь Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г. Подходы к диагностике синдрома вегетососудистой дистонии у детей // Педиатрия. – 1986. – №1. – С.37-41.
20. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: Вышэйшая школа, 2008. – 365 с.
21. Беляева Л.М., Хрусталева Е.К. Функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы. – Минск: Амалфея, 2006. – 208 с.
22. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: Медпрессинформ, 2001. – 367 с.
23. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – С.413-430.
24. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М., 1998. – 752 с.
25. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. – М.: Медицина, 1999. – 306 с.
26. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. Неврология для врачей общей практики / Под ред. Вейна А.М. – М.: Эйдос Медиа, 2001. – 502 с.
27. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 112 с.
28. Жданова Л.А. Русова Т.В. Актуальные аспекты формирования здоровья подростков // Российский педиатрический журнал. – 1998. – №3. – С.57-60.
29. Захаржевский В.Б. Физиологические аспекты неврологической и психосоматической патологии: механизм специфичности психовегетативного эффекта. – Л.: Наука, 1999. – С.211-215.
30. Звездина И.В., Рапопорт И.К., Ямпольская Ю.А. Особенности формирования здоровья современных подростков // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №3. – С.21-23.
31. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. – СПб.: Инкарт, 2004. – 80 с.
32. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Рук-во для врачей. – М.: МЕДпрессинформ, 2004. – 488 с.
33. Зозуля І.С. Синдром вегетосудинної дистонії: клініка, діагностика, лікування // Укр. мед. часопис. – 1997. – №2. – С.17-21.
34. Кирпичева Н.Б., Домбровская Н.В., Кулешова Е.А. Современные аспекты патогенетической терапии синдрома вегетативной дисфункции у детей // Международный неврологический журнал. – 2006. – Т. 8. №4. – С.15.
35. Колосова О.А., Осипова В.В. Вегетативная дистония у подростков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – №3. – С.8-12.
36. Коровина Н.А., Творогова Т.В., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Вегетативная дистония у подростков (диагностика и лечение) // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №19. – С.1356-1357.
37. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. Совершенствование методов ранней диагностики психических расстройств (на основе взаимодействия со специалистами первичного звена здравоохранения) / Под ред. В.Н. Краснова. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2008. – 136 с.
38. Кузмичев Ю.Г., Ипатов Ю.П. Вегетативная дисфункция у детей. – Н.Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии государственной службы, 1998. – 137 с.
39. Крупская С.Г., Олифер Л.Д. Методические подходы к оценке уровня здоровья студентов младших курсов // Здравоохранение Российской Федерации. – 1993. – №5. – С.16-18.
40. Кулакова Е.В. Образ жизни современной семьи и его влияние на здоровье детей // Охрана здоровья детей и подростков (лекции врачей и педагогов). – М.: РАОЗ, 2007. – С.26-32.
41. Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-биологические и психосоциальные проблемы подросткового возраста: Монография / Под ред. В.Р. Кучма. – М.: Изд-во ГУ НЦЗД РАМН, 2004. – 198 с.
42. Кучма В.Р. Оценка риска факторов влияния окружающей среды на здоровье детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2002. – №6. – С.51-53.
43. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейрорегуляторная дистония в терапевтической практике. – М.: Медицина, 1999. – 189 с.
44. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Чабан Т.И. Вариабельность ритма сердца в зависимости от типа течения синдрома вегетативной дистонии // Вестник аритмологии. – 2008. – Т. 16. – С.17-20.
45. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. – 2004. – №9. – С.1-8.
46. Парцерняк С.А., Юнацкевич П.И. Вегетозы – болезни

стресса. – СПб.: Изд. Дом «Сентябрь», 2002. – 419 с.

47. Парцернак С.А. Интегративная патология и психосоматика в кардиологии // Кардиология XXI век: Материалы Всерос. науч. конф. – СПб., 2001. – С.297-298.

48. Покалев Г.М., Трошин В.Д. Нейроциркуляторная дистония. – Горький, 1996. – 319 с.

49. Румянцев А.Г., Панков Д.Д. Актуальные проблемы подростковой медицины. – М., 2002. – 376 с.

50. Святоц А.М. Неврозы: Рук-во для врачей. – СПб., 1997. – 441 с.

51. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – Киев, 2007. – 128 с.

52. Соловьёва А.Д., Акарачкова Е.С., Торопина Г.Г., Недоступ А.В. Патогенетические аспекты терапии хронических кардиалгий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. №11. – С.41-44.

53. Спивак Е.М. Клинико-патогенетические варианты и основы формирования вегетативной дисфункции в раннем и дошкольном детском возрасте: Автореф. дис... д-ра мед. наук – Нижний Новгород, 1993. – 46 с.

54. Царегородцева Л.В. Актуальные вопросы синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – №4. – С.73-83.

55. Шварков С.Б. Вегетативные расстройства / Под ред. Вейна А.М. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – С.451-463.

56. Шварков С.Б. Современная концепция о вегетативных расстройствах и их классификация // Педиатрия. – 2003. – №2. – С.108-109.

57. Ballenger J., Davidson J., Lecrubier Y., et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety // J. Clin. Psychiatry. – 2008. – Vol. 59 (suppl 8). – P.47-54.

58. Chambers J., Bass C., Mayou R. Noncardiac chest pain // Heart. – 1999. – Vol. 82. – P.656-657.

59. Fink P., Rosendal M., Olesen F. Classification of somatization and functional somatic symptoms in primary care // Aust N Z J Psychiatry. – 2005. – Vol. 39. №9. – P.772-781.

60. Katon W., Hollifield M., Chapman T., et al. Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personal characteristics and functional disability // J. Psych Research. – 1995. – Vol. 29. – P.121-131.

61. Rozanski A., Blumenthal J.A., Davidson K.W. The epidemiology, pathophysiology and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology // J. Amer Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P.637-651.

62. Sansone R.A., Hendricks C.M., Gaither G.A., Reddington A. Prevalence of anxiety symptoms among a sample of outpatients in an internal medicine clinic // Depression and Anxiety. – 2004. – Vol. 19. – P.133-136.

63. Stone J., Wojcik W., Durrance D., et al. What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The «number needed to offend» // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P.1449-1450.

64. van Dulmen A.M., Fennis J.F., Mokkink H.G., et al. Doctors' perception of patients' cognitions and complaints in irritable bowel syndrome at an out-patient clinic // J. Psychosom Res. – 2000. – Vol. 38. – P.581-590.

65. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P.539-548.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: paradox2011-85@yandex.ru, Аникина Екатерина Андреевна – аспирант; Балабина Наталья Михайловна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЧИМИТОВ А.А., РЯЗАНЦЕВА Н.В., ДАМБАЕВ Г.Ц., ПЕРИНОВ А.П., ХАНХАШАНОВА Т.Д., МЕДВЕДЕВ В.И. – 2011
УДК 616.348/351

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К АДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОЦЕНКА ЕЕ ПОЛНОТЫ, КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ ГЕМОФИЛЬТРОЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Анатолий Агванович Чимитов¹, Наталья Владимировна Рязанцева², Георгий Цыренович Дамбаев², Александр Петрович Перинов¹, Тамара Дмитриевна Ханхашанова¹, Владимир Игоревич Медведев¹
(¹Бурятский Республиканский онкологический диспансер, г. Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. А.П. Перинов; ²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – акад. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий)

Резюме. В статье рассматривается исследование венозной крови онкологических больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство гемофилтроцитологическим методом, направленным на выявление в периферической крови раковых клеток. Данный факт является основанием для назначения больным в послеоперационном периоде полихимиотерапии. Применение гемофилтроцитологического исследования показывает его широкие возможности в оценке полноты и качества проводимой полихимиотерапии через изучение лекарственного патоморфоза.

Ключевые слова: калиброванный фильтр, гемофилтроцитологическое исследование крови, карцинемия, микропросеивание.

DEFINITION OF INDICATIONS TO ADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY AFTER RADICAL SURGICAL TREATMENT AND ASSESSMENT OF ITS COMPLETENESS AND QUALITY OF CONDUCTING WITH THE HELP OF HEMOFILTRICYTOLOGICAL BLOOD ANALYSIS

A.A. Chimitov¹, N.V. Ryazantseva², G.Ts. Dambaev², A.P. Perinov¹, T.D. Khankhashanova¹, V.I. Medvedev¹
(¹Buryat Republican Oncological Dispensary, Ulan-Ude; ²Siberian State Medical University, Tomsk)

Summary. The paper considers the investigation of venous blood in oncological patients, who endured radical surgical treatment with hemofiltricytological method, directed to cancer cells detection in peripheral blood. The fact of cancer cells detection is a reason for prescribing polychemotherapy in postoperative period. The application of hemofiltricytological analysis shows its wide potential in assessing quality and efficiency of polychemotherapy through the study of medicinal

pathomorphism.

Key words: calibrated filter, hemofiltracytological blood analysis, carciniemia, microscreening.

До настоящего времени актуальными остаются вопросы радикального лечения и выживаемости онкологических больных. Неудовлетворительные результаты лечения больных раком легкого наряду с высокой заболеваемостью являются одной из главных проблем клинической онкологии. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 57 тыс. больных раком легкого, что больше чем при любой другой локализации злокачественных опухолей, составляя 11,8% от них [4]. Большая часть больных (55,3%) умерли в первый год с момента установления диагноза. Для улучшения результатов хирургического лечения важно использование дополнительного лучевого и (или) лекарственного противоопухолевого лечения [3].

У 60% больных с местнораспространенным раком молочной железы в ранние сроки появляются локорегиональные метастазы, особенно, если в качестве первичного лечения проводилось только хирургическое [5].

Анализ полученных данных показывает, что независимо от стадии опухолевого процесса и схемы полихимиотерапии имеет место эффект лекарственного патоморфоза, степень которого зависит от биологических особенностей опухолей, т.е. от наличия лекарственной устойчивости [2].

Для морфологической оценки степени повреждения опухолей применяется общепринятая классификация терапевтического патоморфоза из 4-х степеней [1].

Цель исследования: разработать и изучить клиническую значимость гемофилтратоцитологического исследования венозной крови в определении показаний к полихимиотерапии и оценке ее полноты, качества проведения у радикально оперированных онкологических больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 129 больных: 56 (43%) онкобольных после радикального оперативного вмешательства и 73 (57%) онкобольных, которым была проведена полихимиотерапия. Из них 68 (53%) мужчин и 61 (47%) женщина. Возраст обследуемых больных составил от 23 до 71 года. Все больные подписывали форму добровольного информированного согласия. Перед исследованием крови осуществляли сборку устройства для микропросеивания венозной крови. На дно стеклянного цилиндра заключенного в пластиковый кожух, помещали пластмассовую решетку с закрепленным на ней с помощью металлического кольца калиброванным фильтром. Через верхнее отверстие в стеклянный цилиндр наливали из пробирки венозную кровь больного, взятую независимо от приема им пищи из локтевой вены в количестве 9 мл, разведенную в 1 мл цитрата натрия. Затем пропускали всю исследуемую венозную кровь через калиброванный фильтр с диаметром пор 6 мкм, при этом происходит задержка раковых клеток в осадке на фильтре. Осадок нанесли на предметные стекла, предварительно обезжиренные и охлажденные. Фиксировали мазки-отпечатки 3% спиртовым раствором Лейшмана 2-4 мин. Затем смывали дистиллированной водой и красили азур-эозиновой смесью в соотношении 3:1 6-8 мин. После покраски промывали дистиллированной водой, сушили на воздухе и приступали к просмотру под микроскопом.

Результаты и обсуждение

Из 56 включенных в исследование онкологических

больных, которым была выполнена радикальная операция по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации, у 45 (80%) (табл. 1) об-

Таблица 1
Частота карцинемии при различных злокачественных новообразованиях, чел. (%)

Наименование ЗНО	Объем выполненного оперативного вмешательства	Количество онкобольных с карцинемией
Рак легкого	Лобэктомия, пневмонэктомия	9
Рак желудка	Субтотальная резекция, гастрэктомия	12
Рак яичника	Гистерэктомия и двухсторонняя сальпингоофорэктомия	6
Колоректальный рак	Гемиколэктомия, передняя резекция и экстирпация	18

наружены в периферической крови раковые клетки.

Из 45 онкобольных с карцинемией, 32-м, согласным на комбинированное лечение, проведена полихимиотерапия (ПХТ). Всем больным, получившим ПХТ, в том числе и 32-м после комбинированного лечения перед началом ПХТ, в ходе ее выполнения и по окончании, проводилось гемофилтратоцитологическое исследование венозной крови с целью оценки лекарственного патоморфоза.

Путем сравнительного изучения данных цитогрaмм нами предпринята попытка сопоставления их результатов с общепринятой классификацией лекарственного патоморфоза:

– при I степени цитоморфологические изменения раковых клеток выражены слабо. Раковые клетки в незначительной степени полиморфные, с очаговыми дистрофическими и некробиотическими изменениями. Отмечается наличие митозов.

– при II степени цитоморфологические изменения были выражены умеренно. Отмечалось усиление полиморфизма раковых клеток, нарастание дистрофических изменений в виде вакуолизации ядер и цитоплазмы. Митозов нет.

– при III степени цитоморфологические изменения значительно выраженные. Раковые клетки характеризовались резким полиморфизмом с преобладанием «голых» ядер с выраженными признаками дистрофии, лизиса, некроза и наличием цитоплазматического детрита.

– при IV степени элементы злокачественного роста, т.е. раковые клетки не были выявлены.

На наш взгляд, было важно определить, насколько влияет локализация опухолевого процесса на степень лекарственного патоморфоза. В таблице 2 представлены результаты этого анализа.

Таблица 2
Степень лекарственного патоморфоза при различных злокачественных новообразованиях

Локализация заболевания	Число больных, чел. (%)	Степень лекарственного патоморфоза, чел. (%)			
		I	II	III	IV
Легкие	14 (19,1)	1 (7,1)	7 (50,0)	4 (28,5)	2 (14,2)
Желудок	12 (16,4)	3 (25,0)	6 (50,0)	2 (16,6)	1 (8,3)
Колоректальный рак	24 (32,8)	4 (16,6)	10 (41,6)	9 (37,5)	1 (4,1)
Яичники	23 (31,5)	5 (21,7)	11 (47,8)	6 (26,0)	1 (4,3)

Как видно из таблицы 2, наиболее резистентные к химиотерапии опухоли желудка, при остальных локализациях степень лекарственного патоморфоза примерно одинакова. Обращает внимание преобладание

наименьшей степени лекарственного патоморфоза (I-II) над наибольшей (III-IV) и составляет 64,3%.

Таким образом, в целях улучшения выживаемости, гемофильтроцитологическое исследование позволяет с достаточной эффективностью выявлять у онкологических больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство карцинемию, что является основанием

для проведения им ПХТ. Данное исследование венозной крови дает возможность качественно оценить полноту завершенности и степень проведенной онкобольным ПХТ. Простота выполнения и эффективность проведения гемофильтроцитологического исследования позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А., Волченко Н.Н., Борисов В.И. Химиотерапевтический патоморфоз рака молочной железы // Советская мед. – 1990. – №11. – С.14-16.
2. Харченко В.П., Возный Э.К., Галил-оглы Г.А. и др. Корреляция клинического эффекта, патоморфоза опухолевых клеток и отдельных результатов комплексного лечения больных с местнораспространенным раком молочной железы // Вопросы онкологии – 2000. – Т. 46. – С.740-743.

3. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком легкого // Вопросы онкологии – 2009. – Т. 55 – С.455-458.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. – М., 2008. – 241 с.
5. Bulbrook R.D. Long term adjuvant therapy for primary breast cancer // Brit. Med. J. – 1996. – Vol. 312. – P.389-390.

Информация об авторах: 670047 г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32, e-mail: brod_omk@mail.ru, тел. (3012) 43-96-26;

Чимитов Анатолий Агванович – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе; Рязанцева Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, проректор по стратегическому развитию и инновационной политике; Дамбаев Георгий Цыренович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой; Перинов Александр Петрович – к.м.н., главный врач; Ханхашанова Тамара Дмитриевна – врач клинической лабораторной диагностики (цитолог); Медведев Владимир Игоревич – эксперт-физик.

© ВОРОНИНА Л.П. – 2011
УДК 611-018.74:612.015+575.191

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Людмила Петровна Воронина

(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. Для выявления маркеров состояния вазорегулирующей функции эндотелия нами исследовался полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, уровень натрийуретического пептида типа С и проводился ионофорез эндотелий – зависимого и независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой (БА). Было обследовано 540 человек, из них 270 больных бронхиальной астмой и 270 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Было выявлено, что у больных БА имеет место увеличение частоты встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота, по сравнению с соматически здоровыми лицами. У больных БА имеются гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа. У 60,7% больных БА была выявлена дисфункция эндотелия различной степени.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лазерная доплеровская флоуметрия, натрийуретический пептид, полиморфизм гена NO-синтазы.

GENETIC, BIOCHEMICAL AND FUNCTIONAL MARKERS OF CONDITION OF VASOREGULATING FUNCTION OF ENDOTHELIUM

L.P. Voronina

(Astrakhan State Medical Academy)

Summary. There were investigated the polymorphism of gene in endothelial NO-synthetase, the level of natrium uretic peptide of type C and usage of iontophoresis of endothelium – dependent and independent of vasodilatator in patients with bronchial asthma (BA) for finding out the markers of condition in vasoregulating function of endothelium. 540 persons have been observed, 270 patients with bronchial asthma, 270 somatically healthy persons of the Astrakhan region formed the control group. There was found out the increase in frequency of occurrence of polymorphic parts of gene in endothelial synthetase oxynitrogen in comparison with somatically healthy persons. The patients with BA had gender differences in quantity of cases of polymorphic genotype. 60,7% of patients with BA showed dysfunction of endothelium in various degree.

Key words: bronchial asthma, lazer Doppler flowmetry, natrium uretic peptide, polymorphism of gene NO-synthetase.

В последние десятилетия, несмотря на существенное расширение выбора высокоэффективных бронхолитических, противовоспалительных и гипосенсибилизирующих препаратов, наблюдается устойчивая тенденция к утяжелению течения бронхиальной астмы (БА) и увеличению числа осложнений. Учитывая значительные социально-экономические потери от БА, весьма важным является ранняя диагностика и своевременное распознавание формирующихся осложнений у данной категории больных. Одной из причин инвалидизации и высокой летальности в этой популяции больных является вовлечение в патологический процесс сердца и со-

судов, что часто определяет тяжесть течения и прогноз при БА [3]. В качестве первичного звена поражения сосудистой стенки в настоящее время рассматривается дисфункция эндотелия – одно из системных проявлений БА, развивающееся в ответ на воздействие ряда патогенетических повреждающих факторов заболевания.

Цель исследования: оптимизация диагностики поражения сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой на основе изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, состояния вазорегулирующей функции эндотелия и уровня натрийуретического пептида типа С.

Материалы и методы

В общей сложности было обследовано 540 человек, из них 270 больных бронхиальной астмой и 270 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Динамическое наблюдение за больными БА и их комплексное лабораторное и инструментально – функциональное обследование осуществлялось в условиях терапевтического отделения МУЗ «ГКБ №4 имени В.И. Ленина». Средний возраст обследованных больных с БА составил $42,14 \pm 1,6$ года, среди них мужчин было 132 (48%), женщин – 138 (52%). Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Диагноз больным выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (2006). Все больные, выбранные нами для исследования, имели диагноз смешанной формы бронхиальной астмы (эндо- и экзогенная) среднетяжелого или тяжелого персистирующего течения в фазе обострения. Участники подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в работе.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02». Определение натрийуретического пептида типа С в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем «NT-proCNP» (каталожный номер BI-20872, фирма «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия). Генотипирование по полиморфному маркеру гена NOS3 проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови 270 больных БА. Полиморфные участки гена NOS3 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аллели полиморфного участка eNOS4b/4a идентифицировали путем ПДРФ анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Данные представлялись в виде средних величин (M) и ошибок средних (m), а также в виде относительных величин с 95%-ми доверительными интервалами. Расчет доверительных интервалов осуществлялся с помощью методов Katz и Woolf. Дополнительно рассчитывались отношения шансов, относительные и абсолютные риски. Статистическая обработка данных проводилась при помощи критерия χ^2 в статистической программе STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [2]. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассмотрев частоту встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота, а именно минисателлитного повтора 4b/4a в 4 интроне, мы выявили, что среди больных БА полиморфный генотип 4a/4b встречался у 132 больных из 270, против 97 из 270 в группе соматически здоровых лиц. Различия были статистически значимы ($\chi^2 = 9,29$, $df=1$, $p=0,0023$). Рассчитав значение абсолютного риска (АР) в группе больных БА (АР – это относительная частота изучаемого события в определенной группе), мы установили, что АР встречаемости полиморфного генотипа у больных БА составляет 0,489, т.е. 48,9%, а в группе соматически здоровых лиц 35,9%. У больных БА повышение абсолютного риска встречаемости полиморфного генотипа 4a/4b составляет 0,129 [95% ДИ 0,046-0,213] или 12,9%. Вычислив относительный риск частоты встречаемости полиморфных генотипов в группе больных БА и в группе соматически здоровых лиц как отношение абсолютных рисков, установили, что ОР составляет 1,36 [95% ДИ 1,11-1,66], т.е. больные бронхиальной астмой составляют группу риска по носительству полиморфного

варианта 4a/4b гена eNOS3. Отношение шансов встречаемости полиморфного генотипа в группе больных БА к шансам данного события в группе соматически здоровых лиц составило 1,75 [95% ДИ 1,21-2,41], то есть риск является средним.

Изучая распределение генотипов минисателлита 4b/4a гена eNOS у больных бронхиальной астмой в зависимости от пола, мы установили, что полиморфный генотип ab встречался у 89 из 138 женщин и у 43 из 132 мужчин. Гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа были статистически значимы ($\chi^2=27,5$, $df=1$, $p=0,00001$). Отношение шансов встречаемости полиморфного генотипа в группе женщин больных БА к шансам данного события в группе мужчин составило 3,76 [95% ДИ 2,26-6,24] или приблизительно 19:5, то есть риск является высоким.

Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации нами вычислялся показатель вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – КЭФ, как отношение РКК АХ/ РКК НН (%) [степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения ПМ при ионофорезе нитропруссид натрия]. При анализе КЭФ у больных бронхиальной астмой мы выявили, что количество больных, имеющих значение КЭФ меньше единицы, т.е. имеющих эндотелиальную дисфункцию, было сопоставимо с количеством больных, имеющих КЭФ больше единицы, и составило 136 против 134 больных. Среди больных, имеющих КЭФ меньше единицы, в 87 случаях значение КЭФ было менее единицы, но больше или равно 0,8, что было расценено нами как умеренная эндотелиальная дисфункция. У 49 больных значение КЭФ было менее 0,8, что мы трактовали как эндотелиальную дисфункцию тяжелой степени.

Значение медианы натрийуретического пептида типа С (НУПС) у больных с КЭФ больше единицы составило 6,68 пг/мл. Отсутствие статистически значимых различий уровней НУПС между группой больных БА с КЭФ больше 1 и группой контроля, указывает на отсутствие гиперпродукции НУПС у больных без эндотелиальной дисфункции. У больных с КЭФ $<1 \geq 0,8$ значение медианы НУПС составило 9,64 пг/мл, что статистически значимо отличалось от показателей группы контроля и группы больных БА с КЭФ больше единицы ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно). У больных с КЭФ менее 0,8 значение медианы уровня НУПС составило 18,05 пг/мл, что статистически значимо ($p=0,001$) отличалось от показателей во всех исследуемых группах. Таким образом, у больных с тяжелой эндотелиальной дисфункцией имела место избыточная продукция НУПС, превышающая показатели в группе контроля в несколько десятков и сотен раз и указывающая на патогенетическую роль НУПС при эндотелиальной дисфункции. Связь между эндотелиальной дисфункцией и гиперпродукцией НУПС у больных БА подтверждалась наличием корреляционной зависимости высокой силы ($r=0,87$; $p=0,000$) между индексом КЭФ и уровнем НУПС.

Разделив больных БА на 2 группы (имеющие полиморфный генотип 4a/4b и имеющие нормальный генотип 4b/4b), мы предприняли попытку оценить частоту развития дисфункции эндотелия в указанных группах. Мы установили, что эндотелиальная дисфункция встречалась у 103 из 132 больных БА носителей полиморфного генотипа 4a/4b и у 33 из 138 больных БА – носителей нормального генотипа 4b/4b. Различия были статистически значимы ($\chi^2=79,04$, $df=1$, $p=0,0001$). Рассчитав значение абсолютного риска развития дисфункции эндотелия, мы установили, что АР дисфункции эндотелия (ДЭ) в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b составляет 0,78 или 78,03%, а в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b 0,239 или 23,9%. У больных БА, имеющих полиморфный генотип 4a/4b, повышение абсолютного риска развития дисфункции эндотелия составляет 0,541 [95% ДИ 0,441-0,542] или

54,12%. Вычислив относительный риск частоты встречаемости дисфункции эндотелия в группе больных БА с генотипом 4a/4b и в группе больных БА с генотипом 4b/4b, установили, что ОР составляет 3,26 [95% ДИ 2,38-4,46], т.е. носительство больным БА полиморфного гена можно рассматривать как значимый фактор риска развития у этого больного эндотелиальной дисфункции. Отношение шансов встречаемости эндотелиальной дисфункции в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b к шансам данного события в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b составило 11,3 [95% ДИ 6,39-20,04] или приблизительно 11 к 1, т.е. риск является высоким.

Далее мы предприняли попытку оценить влияние полиморфного генотипа 4a/4b на степень выраженности дисфункции эндотелия. Разделив больных БА на 2 группы (имеющие полиморфный генотип 4a/4b и имеющие нормальный генотип 4b/4b) и 2 подгруппы с тяжелой и умеренной ДЭ мы выявили, что у носителей полиморфного генотипа тяжелая ДЭ встречалась в 42 случаях из 103, а у больных БА с нормальным генотипом – в 6 случаях из 23.

Абсолютный риск (то есть относительная частота встречаемости) тяжелой ДЭ в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b составляет 0,408 или 40,8%, а в группе больных БА с нормальным генотипом 4b/4b 0,1935 или 19,35%. Повышение абсолютного риска развития тяжелой ДЭ у больных БА, имеющих полиморфный генотип 4a/4b, составляет 0,214 [95% ДИ 0,213-0,343] или 21,4%. Относительный риск развития тяжелой ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b и в группе больных БА с генотипом 4b/4b составляет 6,32 [95% ДИ 2,79-14,32], т.е. носительство больным БА полиморфного гена можно рассматривать как значимый фактор риска развития у этого больного тяжелой эндо-

телиальной дисфункции. Отношение шансов развития тяжелой ДЭ в группе больных БА с полиморфным генотипом к шансам данного события в группе больных с нормальным генотипом составило 9,98 [95% ДИ 3,96-25,23] или приблизительно 10 к 1. То есть риск развития у больных БА, носителей полиморфного гена тяжелой эндотелиальной дисфункции, является высоким.

Таким образом, у больных БА имеет место статистически значимое ($\chi^2 = 9,29$, $df=1$, $p=0,0023$) увеличение частоты встречаемости полиморфного участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота: минисателлитного повтора в интроне 4 (eNOS 4a/4b) по сравнению с соматически здоровыми лицами. У больных БА имеются гендерные различия частоты встречаемости полиморфного генотипа ab: женский пол статистически значимо ($\chi^2=27,5$, $df=1$, $p=0,00001$) увеличивает частоту встречаемости данного генотипа. У 50,7% больных БА была выявлена дисфункция эндотелия различной степени, что выражалось в снижении КЭФ менее 1 и увеличении уровня НУПС выше 10,82 пг/мл. При этом 32% больных БА имели умеренные проявления дисфункции эндотелия, а 18% – выраженную дисфункцию. Частота встречаемости эндотелиальной дисфункции у больных БА с полиморфным генотипом 4b/4b статистически значимо ($\chi^2=79,04$, $df=1$, $p=0,0001$) выше, по сравнению с группой больных БА с нормальным генотипом 4b/b4. У больных БА с полиморфизмом участка гена эндотелиальной синтазы оксида азота: минисателлитного повтора в интроне 4 (eNOS 4a/4b) статистически значимо повышены абсолютный (на 49,6%) и относительный (в 1,32 раза) риски развития дисфункции эндотелия, в том числе тяжелой. Отношение шансов развития эндотелиальной дисфункции у больных БА с наличием полиморфизма 4a/4b составляет 10:1, тяжелой эндотелиальной дисфункции 3:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских дан-

ных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб., 2006. – 308 с.

Информация об авторе: e-mail: voroninaluda74@mail.ru, Воронина Людмила Петровна – к.м.н., доцент

© ЛЕЛЯВИН К.Б., ДВОРНИЧЕНКО В.В., ЛАЛЕТИН В.Г. – 2011
УДК 616.65-006.6-08

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кирилл Борисович Леявин¹, Виктория Владимировна Дворниченко¹, Владимир Григорьевич Лалетин²
(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом онкологии, зав. – чл.-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Рак предстательной железы – это одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. Радикальная позадилонная простатэктомия является золотым стандартом хирургического лечения локализованного рака простаты. Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов позадилонной радикальной простатэктомии. Было установлено, что выполнение позадилонной радикальной простатэктомии без аппарата LigaSure значимо увеличивает продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери. Однако изменение этих параметров не приводит к удлинению пребывания больного после операции как в палате интенсивной терапии, так и в стационаре в целом.

Ключевые слова: локализованный рак предстательной железы, хирургическое лечение, радикальная позадилонная простатэктомия, интра- послеоперационные осложнения.

LOCALIZED PROSTATE CANCER: RESULTS OF SURGICAL TREATMENT

K.B. Lelyavin¹, V.V. Dvornichenko¹, V.G. Laletin²
(¹Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, ²Irkutsk State Medical University)

Summary. Cancer of prostate is one of the most often observed new growth in men of an average and advanced age. Radical retropubic prostatectomy is the gold standard for the surgical treatment of localized prostate cancer. The comparative analysis of short-term results of radical retropubic prostatectomy has been conducted. It has been established that the

implementation of retropubic radical prostatectomy without LigaSure device significantly increases the duration of operation and the volume of intraoperative blood loss. However, changing these parameters does not lead to a lengthening the patient's stay in ICU after surgery and in hospital as a whole.

Key word: localized prostate cancer, surgical treatment, radical retropubic prostatectomy, radical treatment, intraoperative, perioperative and long-term complications.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся новообразований мужчин среднего и пожилого возраста. В настоящее время, несмотря на снижающуюся численность населения РФ и уровень средней продолжительности жизни мужчин 57-58 лет, заболеваемость РПЖ продолжает расти [11]. В 2007 году стандартизированный показатель заболеваемости мужчин РПЖ составил 23,85 на 100 тыс. населения, а в Иркутской области этот показатель был равен 28,5 на 100 тыс. населения. С возрастом риск развития этого заболевания увеличивается на 3-4% в год, и прекращает расти, когда в популяции мужчин начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

На сегодняшний день одним из основных и эффективных методов лечения больных клинически локализованным РПЖ является позадилоная радикальная простатэктомия (РПЭ), роль которой за последние два десятилетия значительно возросла. Это обусловлено детальным изучением анатомии таза, благоприятными отдаленными онкологическими результатами и относительно высоким качеством жизни больных после операции по сравнению с другими видами лечения, а также совершенствованием хирургической техники. Общая 5, 10- и 15-летняя выживаемость больных, перенесших позадилоную РПЭ, превосходит аналогичные показатели, полученные после проведения лучевой терапии, и составляет 84,0%, 74,0% и 65,0% [21,37]. В настоящее время внедрены и широко используются лапароскопическая радикальная простатэктомия и интраабдоминальный хирургический робот да Винчи, позволяющий получить реалистичное трехмерное изображение, значительно облегчающее эндоскопическое накладывание швов, диссекцию тканей и прочие манипуляции хирурга, за счет большей по сравнению с лапароскопией свободы движения инструмента.

Несмотря на накопленный опыт в проведении РПЭ на протяжении 130 лет, начиная от методов, предложенных в конце XIX в. Кохером и Бильротом, и заканчивая промежуточной простатэктомией, предложенной Юнгом в начале XX в., а также позадилоным доступом, описанным Миллином в середине XX в., немалым остается число осложнений: массивная кровопотеря, ранение прямой кишки и мочеточников, тромбозомболия легочной артерии, анатомотические стриктуры, недержание мочи, нарушение потенции в различной степени, влияющие на качество жизни больных [1,2,3,18,31,38,40]. В тоже время частота развития осложнений и функциональных нарушений после РПЭ значительно варьирует, что обусловлено неодинаковым опытом выполнения операции и различным контингентом больных, которым выполняют оперативное вмешательство [4,9,13]. Одним из наиболее грозных интраоперационных осложнений является существенная интраоперационная потеря крови. В среднем больная может потерять в процессе операции от 800 до 4500 мл крови [9,17,27]. Существующие различные методики хирургического гемостаза условно можно разделить на две группы: коагуляция сосудов посредством диатермии или ультразвука, либо: механические способы, когда гемостаз достигается за счет перевязки или прошивания сосудов либо их клипирования.

Есть надежда, что широкое внедрение в клиническую практику современного хирургического инструментария: LigaSure, Valleylab Force Triada, бинокулярной лупы, налобного осветителя и др. будет способствовать снижению хирургических осложнений. Вышеизложенные сведения определили цель исследования.

Цель исследования: оценка результатов радикальной позадилоной простатэктомии у больных с клинически локализованным раком предстательной железы при использовании генератора для электролигирования сосудов.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основании анализа результатов лечения 35 больных, которым в период с 2007 по 2010 год в отделении урологии областного онкологического диспансера была выполнена позадилоная РПЭ. Больные были разделены на две группы: первая – больные (n=23), перенесшие РПЭ без применения аппарата LigaSure, вторая – больные (n=12), у которых при проведении РПЭ гемостаз достигался с помощью аппарата LigaSure. Распределение больных в группах в зависимости от стадии и возраста было сопоставимым. Возраст больных составлял от 54 до 77 лет, средний возраст 64,5±2,4 года. Средняя длительность анамнеза составила 3,4 месяца. Аппарат LigaSure используется нами с 2007 г. на этапах отделения предстательной железы (ПЖ) от мочевого пузыря и выделения семенных пузырьков. Всем больным до начала лечения проводилось обследование, включающее опрос, осмотр, определение уровня ПСА в сыворотке крови, пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ простаты, трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, рентгенографию органов грудной клетки, остеогаммасцинтиграфию.

В основу верификации диагноза и предоперационного стадирования онкологического процесса были положены результаты трансректальной мультифокальной тонкоигольной биопсии ПЖ. Медиана концентрации ПСА до начала лечения составляла – 15,5±15,1 нг/мл (ПСА<10 нг/мл – 44,9%, ПСА≥10 нг/мл – 55,1%). Метастазов не выявлено ни в одном случае. Исходные значения показателя Глисона были 2,6±0,7 + 3,2±0,6 = 5,7±1,1 (показатель Глисона <7 – 75,6%, показатель Глисона ≥7 – 24,4%). Объем ПЖ по данным УЗИ и МРТ составлял от 22 до 90 см³, в среднем 50,6±2,7 см³. Позадилоную РПЭ проводили по стандартной методике, не ранее 4-6 нед. после пункционной биопсии ПЖ. Удаленные ткани подвергали стандартному гистологическому исследованию, на основании результатов последнего устанавливали патоморфологический диагноз по классификации UICC – TNM, 6-го издания (2002). При отсутствии изменений в тазовых лимфатических узлах (по данным КТ, МРТ и макроскопически во время операции) тазовая лимфаденэктомия не выполнялась. Вопрос о сохранении сосудисто-нервных пучков решался в каждом случае индивидуально с учетом клинической стадии заболевания, качества эректильной функции до операции, наличия или отсутствия экстракапсулярной инвазии и уплотнений в верхушке, а также

Таблица 1
Предоперационное распределение больных клинически локализованным РПЖ в зависимости от стадии

Стадия	Группы больных	
	1 (n=23)	2 (n=12)
T1a-c	5	4
T2a	8	1
T2b	5	6
T2c	5	1

заднебоковых отделах ПЖ, уровня ПСА (менее 10 нг/мл.), возраста больного. Предоперационное распределение больных в клинических группах по стадии представлено в таблице 1.

Для оценки непосредственных результатов позадилоной РПЭ использовали следующие показатели: объем интраоперационной кровопотери; продолжительность оперативного вмешательства; длительность пребывания больного в ПИТиР после операции; интра- и послеоперационные осложнения; повторные хирургические вмешательства; послеоперационный койко-день; анкетный опрос с оценкой показателей качества жизни. Анкетирование проводилось в предоперационном периоде и на разных сроках после позадилоной РПЭ. Максимальный срок наблюдения после операции составил 3 года. Для исследования использовался специальный опросник PC-QoL (2000). Ранние осложнения оценивались в срок до 3-х месяцев, а поздние через 3 месяца после выполненной операции. Оценку функции удержания мочи проводили через 1 год после операции. Частота послеоперационных осложнений сравнивалась с отчетственными и зарубежными литературными данными.

Для статистической обработки все данные о больных и результатах их лечения формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью непараметрических методов при использовании блока программ "SPSS 13.0 for Windows". Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm ошибка средней. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

Результатами лечения были удовлетворены 33 (94,2%) из 35 больных. Случаев интра- и послеоперационной летальности, а также смертельных исходов от прогрессирования опухоли ПЖ не зарегистрировано. Время оперативного вмешательства в первой группе составило от 130 до 370 мин., в среднем – $210 \pm 44,1$ мин.; во второй от 100 до 185 мин., в среднем – $135,6 \pm 19,3$ мин. ($p < 0,01$). Продолжительность РПЭ зависела от объема ПЖ, количества биопсий, рубцовых изменений ПЖ, предыдущих операций по поводу доброкачественной гиперплазии ПЖ (ТУР аденомы ПЖ, чрезпузырная аденоэктомия), качества визуализации ПЖ во время операции и анатомических особенностей больного, наличия интраоперационного кровотечения. Осложнения чаще встречались у лиц старше 60 лет ($p < 0,05$). Наиболее грозным интраоперационным осложнением позадилоной РПЭ в нашем исследовании было значительное по объему и скорости кровотечение (>1500), которое наблюдалось у 5 больных, из них в первой группе у четырех, во второй группе у одного. Основным источником кровотечения являлись вены дорсального венозного комплекса. Объем кровопотери в первой группе варьировал от 900 до 3000 мл, в среднем – $1410,5 \pm 1004,8$ мл, во второй – от 500 до 1500 мл, в среднем – $1005,3 \pm 516,6$ мл ($p < 0,05$). Продолжительность позадилоной РПЭ и объем интраоперационной кровопотери в исследуемых группах представлен в таблице 2.

Кровопотеря была значимо ниже в группе больных, у которых при позадилоной РПЭ использовался аппарат LigaSure. Частота развития кровотечения и

степень кровопотери снижались с накоплением опыта выполнения операции. Хочется отметить вариабельность литературных данных, освещающих этот вопрос. По данным литературы, объем кровопотери чаще определяется анатомическими особенностями строения таза и дорсального венозного комплекса и составляет от 800 до 4500 мл [27]. Например, одни указывают на средний объем интраоперационной кровопотери около 870 мл [5], В.Р. Латыпов и соавт. (2008) – $309,5 \pm 29,1$ мл, в то же время другие – 1500 мл [15]. По данным М.И. Школьника (2009), средний объем кровопотери без использования аппарата LigaSure составлял $1810,0 \pm 116,5$, а с аппаратом LigaSure – $892,3 \pm 63,1$ [12].

По нашим данным переливание компонентов крови у больных первой группы потребовалось в 7, во второй в 5 случаях. Объем переливаемых компонентов составил от 230 до 580 мл, в среднем $350 \pm 56,3$ мл. Были отмечены перспективность и простота применения данной аппаратуры, а также сокращение времени оперативного вмешательства на 10–20 мин.

Интраоперационное повреждение прямой кишки возникло у 3 больных из первой группы и 2 – из второй. Повреждение было диагностировано во время операции и благополучно ликвидировано. По данным литературы, повреждение прямой кишки встречается у 1–2,4% больных и не требует выполнения колостомии, достаточно простого двухрядного ушивания стенки прямой кишки усиленного «подушкой» из параректальной жировой ткани [25,26]. По нашему опыту, своевременное ушивание небольшого дефекта прямой кишки с девульсией ануса и промыванием раны раствором антибиотиков у 2-х больных, позволило избежать в послеоперационном периоде раневой инфекции, тазового абсцесса и ректоуретрального свища. Р.М. Lassenom и соавт. отмечено [26], что повреждение прямой кишки чаще возникает при выделении задней поверхности ПЖ, особенно ее верхушки, а также при пересечении латеральных «ножек». В нашем случае указанное выше интраоперационное осложнение возникло при выделении верхушки ПЖ.

Одним из суммарных индикаторов травматичности оперативного вмешательства, являющимся важным показателем раннего послеоперационного периода, считали длительность пребывания больного в палате интенсивной терапии, а изменение длительности послеоперационного койко-дня наиболее точно указывало на тяжесть перенесенной РПЭ каждым конкретным больным. Продолжительность пребывания больного в ПИТиР после операции и длительность послеоперационного койко-дня в сравниваемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели длительности нахождения больного в ПИТиР после позадилоной РПЭ и послеоперационный койко-день

	Группы больных		
	первая (n = 23)	вторая (n = 12)	p
Нахождение в ПИТиР, ч	$21,2 \pm 4,1$	$20,3 \pm 5,3$	0,14
Послеоперационный койко-день	$9,43 \pm 2,4$	$8,15 \pm 3,8$	0,43

Использование аппарата LigaSure не приводило к сокращению сроков пребывания больного после операции как в ПИТиР, так и в стационаре в целом. Обращает на себя внимание отсутствие тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных из обеих групп, достигающих по данным авторов 3,8% [7]. В других сериях наблюдений этот показатель колеблется от 0,4 до 6,3% [23,27]. Одной из вероятных причин возникновения тромбозов и ТЭЛА является формирование гематом и лимфоцеле, нарушающих ламинарность кровотока по подвздошным венам. Нами у всех больных исследуемых групп в послеоперационном периоде проводилась профилактика тромбообразования: тугое бинтование ниж-

Таблица 2

Продолжительность позадилоной РПЭ и объем интраоперационной кровопотери в исследуемых группах

Исследуемые группы	Время операции, (мин., средний, $X \pm m$)	Объем кровопотери, (мл., средний, $X \pm m$)
Первая	$210 \pm 44,1$	$1410,5 \pm 1004,8$
Вторая	$135,6 \pm 19,3$	$1005,3 \pm 516,6$
p	$p < 0,01$	$p < 0,05$

них конечностей, назначение низких доз фракционированных гепаринов и дезагрегантов, ранняя активация больных.

Специфичным осложнением РПЭ является формирование лимфоцеле, обусловленное лимфореей из пересеченных лимфатических сосудов, которое регистрируется у 3,5-27% больных [32,36]. У исследуемых больных было отмечено формирование клинически значимого лимфоцеле в 2 случаях в первой и в 1 случае во второй группе, ликвидированное консервативно. Профилактикой формирования лимфоцеле является клипирование пересеченных лимфатических коллекторов и адекватное дренирование [35].

У всех больных, перенесших РПЭ, не было отмечено кровотечений в раннем послеоперационном периоде, повреждения мочеточников и выпадение уретрального катетера. Бережное «вылушивание» ПЖ в едином комплексе с семьявыносящими пузырьками и протоками предотвращало повреждение мочеточников и оставляло узкую шейку мочевого пузыря, что облегчало ее последующее сопоставление с уретрой.

Несостоятельность швов и затек мочи в зоне везико-уретрального анастомоза встречается с частотой от 0,3 до 15,4% [8]. Сроки удаления уретрального катетера у больных исследуемых групп варьировали от 9 до 21 суток и в среднем составили $10,0 \pm 1,0$ суток. Исследователи [22] успешно удаляли уретральный катетер на 7-е сутки, другие – на 14-21 сутки [5] и третьи – на 8-9-е [8]. В нашей клинике перед удалением уретрального катетера на 9-10-е сутки мы выполняем восходящую цистографию для оценки состоятельности анастомоза. В случае экстравазации контраста катетер оставляем и выполняем контрольную цистографию повторно после прекращения выделения по дренажам. У всех больных с несостоятельностью везико-уретрального анастомоза использовали только пассивную аспирацию, т.к. активная аспирация, по нашему мнению, способствует поддержанию несостоятельности уретро-везикального анастомоза.

Частота недержания после РПЭ по данным литературы колеблется от 6 до 69% и определяется в частности как техникой оперативного пособия [4,14,16,19,39], так и использованием различными авторами несоизмеримых классификаций для ее определения [39]. Основными причинами недержания мочи после простатэктомии являются гиперактивность детрузора, снижение функции мышц тазового дна или сочетание этих факторов. В послеоперационном периоде недержание мочи возникло у 2 больных первой группы. Все оперированные нами больные были обучены контролю и сознательному управлению мышцами тазового дна после операции. Применение тренировки мышц тазового дна у больных с недержанием мочи после РПЭ позволило сократить реабилитационный период, а также выявить категорию больных, нуждающихся в других методах лечения.

Сохранение простатической уретры и шейки мочевого пузыря выполнено нами у 53,8% больных, осложнений не отмечено. При анализе функции мочеиспускания и удержания мочи после РПЭ, а также динамики их восстановления, нами установлено раннее восстановление функции удержания мочи у большинства оперированных. Среди опрошенных нами больных до операции у 25% отмечались явления недержания мочи, из которых у 72,3% – в количестве нескольких капель, у 15,7% – в большем количестве. Начиная с 6 мес. наблюдения, частота недержания мочи от одного раза в день и более резко снижается, а процент полностью удерживающих мочу больных возрастает более чем вдвое, достигая 60%, что существенно в сравнении с 75% из числа больных до операции, которые отмечали полное удержание.

Из поздних осложнений послеоперационного пе-

риода, обусловленных техническими особенностями операции, необходимо отметить стриктуру уретры (везико-уретрального анастомоза), которая наблюдалась у 4 больных первой группы. Развитие стриктуры мочеиспускательного канала приводило к повышению риска инконтиненции, которая развилась у 2 больных. Ни одно из указанных выше осложнений не потребовало выполнения повторных операций.

Частота ошибок дооперационного стадирования РПЖ в исследуемых группах была высока. У 30% больных было отмечено клиническое занижение категории Т3, что совпадает с данными литературы [7,24].

Среди оперированных больных положительный хирургический край был обнаружен в 3 случаях. По данным литературы положительный хирургический край в зависимости от стадии заболевания, даже, несмотря на использование самых современных диагностических методик, выявляется у 11,0-50,0% больных [41].

Общезвестно, что пересечение нервно-васкулярных пучков влияет на послеоперационный уровень эрекции. Хочется отметить вариабельность литературных данных, освещающих этот вопрос. При пересечении сосудисто-нервного пучка с одной стороны эректильная функция сохраняется у 58%, а при сохранении обоих пучков – у 82% больных (20). На потенциал восстановления эректильной функции влияет уровень либидо у данной группы больных, в том числе и на дооперационном этапе. Так в нашем исследовании полностью отсутствовало желание иметь половые контакты у 47% больных в первой и у 44% во второй группе. В послеоперационном периоде восстановлением эректильной функции были очень обеспокоены только 4,2%, несколько – 19,1%, не обеспокоены – 76,6% больных. По данным литературы у мужчин, страдающих РПЖ, высок риск развития психогенной эректильной дисфункции по сравнению с мужчинами того же возраста, не имеющими этого заболевания [29,30].

Практически все исследователи [10,28,33,34] делают вывод о том, что РПЭ не повреждает общее здоровье и связанное с ним качество жизни (спустя 6-12 мес. после установления диагноза и проведения операции). Большинство оперированных нами больных в различные сроки после операции характеризовали свое общее состояние как хорошее и практически не чувствовали слабости или чувствовали себя бодрыми и сильными.

Позадилонная РПЭ является одной из технически сложных операций в онкоурологии, интра- и послеоперационные осложнения при которой неизбежны. Нам удалось минимизировать осложнения за счет применения современной техники, снижающей риск интраоперационного кровотечения. Описанный метод позадилонной РПЭ с использованием генератора для электролигирования сосудов позволяет сократить время оперативного пособия, уменьшить операционную травму. В ходе сравнения изучаемых групп было установлено, что выполнение позадилонной РПЭ без аппарата LigaSure значительно увеличивает продолжительность операции и объем интраоперационной кровопотери. Однако изменение этих параметров не приводит к удлинению сроков пребывания больного после операции как в ПИТиР, так и в стационаре в целом. Частота и спектр интра- и послеоперационных осложнений соответствует литературным данным и не превышает соответствующие показатели в работах других авторов [1,5,9,12,16,27,35]. Хочется отметить, что имеется прямая зависимость качества и результатов хирургического лечения локализованного РПЖ от «кривой обучения» хирургического коллектива. По имеющимся данным, для полноценного освоения радикальных простатэктомий необходимо сделать ее выполнение в клинике регулярным – не менее 30 операций в год [5].

Осложнения радикальной позадилонной простатэктомии и их эндоскопическая коррекция // Материалы пятого

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. и др.

- Всероссийского конгресса онкологов. – М., 2010. – С.36-37.
2. Велиев Е.И. Оптимизация хирургического лечения локализованных форм рака предстательной железы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб., 2003. – 34 с.
 3. Гудков А.В., Латыпов В.Р., Захаров А.В. Новые методики уретероцистоанастомозов при радикальной простатэктомии // *Материалы X съезда урологов.* – М., 2002. – С.409-410.
 4. Коган М.И., Волдохин А.В. Совершенствование хирургической техники радикальной простатэктомии для снижения послеоперационной инконтиненции // *Онкоурология.* – М., 2005. – №1. – С.56-58.
 5. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 351 с.
 6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М., 2003. – С.435-601.
 7. Матвеев В.Б., Ткачев С.И., Волкова М.И. и др. Лечение клинически локализованного рака предстательной железы // *Онкоурология.* – М., 2008. – №4. – С.38-44.
 8. Петров С.Б., Король В.Д., Толкач Ю.В., Гаджиев Н.К. Использование аппаратной аспирации при несостоятельности везикулоуретрального анастомоза после радикальной простатэктомии // *Материалы пятого Всероссийского конгресса онкологов.* – М., 2010. – С.97-98.
 9. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 168 с.
 10. Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Балацкая Л.Н. и др. Качество жизни больных локализованным раком предстательной железы в зависимости от вида проводимой терапии // *Российский онкологический журнал.* – М., 2006. – №5. – С.39-41.
 11. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России. – М., 2006. – 248 с.
 12. Школьник М.И. Оптимизация выбора радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии в лечении больных локализованным раком предстательной железы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 39 с.
 13. Школьник М.И., Харитонов М.В., Карелин М.И. и др. Современное техническое обеспечение радикальной простатэктомии // *Онкоурология.* – М., 2008. – №3. – С.12-15.
 14. Aseltime R.H., Carlson K.J., Fowler F.J., et al. Comparing prospective and retrospective measures of treatment outcomes // *Med. Care. suppl.* – 1995. – Vol. 33. – P.67.
 15. Caballero R.J.P., Palacios R.J., Pereira A.J.G., et al. Radical prostatectomy: evaluation of learning curve outcomes laparoscopic and robotic-assisted laparoscopic techniques with radical retropubic prostatectomy // *Actas Urol. Esp. (Actas urologicas espanolas).* – 2008. – Vol. 32. №10. – P.968-975.
 16. Catalona W.A., Carvalhal G.F., Mager D.E., Smith D.S. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – P.433-438.
 17. Coakley F.V., Eberhardt S., Wei D.C., et al. Blood loss during radical retropubic prostatectomy: relationship to morphologic features on preoperative endorectal magnetic resonance imaging // *Urology.* – 2002. – Vol. 59. – P.884-888.
 18. Dearnaley D.P. Combined modality treatment with radiotherapy and hormonal treatment in localized prostate cancer // *New Perspectives in prostate cancer, Asis Medical Media.* – 2000. – Vol. 16. – P.169-180.
 19. Eastham J.A., Kattan M.W., Rodgers E., et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P.1707.
 20. Gibbons R.P., Cole B.C., Richardson J. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 135. – P.65-68.
 21. Han M., Partin A.W., Pound C.R., et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience // *Urol. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol. 28. №3. – P.555-565.
 22. Harpster L., Brien J. Initial results using a running vesicourethral anastomosis following open radical retropubic prostatectomy // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P.118-122.
 23. Heinzer H., Hammerer P., Graefen M., et al. Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas // *Eur. Urol.* – 1998. – Vol. 33. №1. – P.86-90.
 24. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R., et al. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 98. №5. – P.982-985.
 25. Katz R., Borkowski T., Hoznek A., et al. Operative management of rectal injuries during laparoscopic radical prostatectomy // *Urology.* – 2003. – Vol. 62. №2. – P.310-313.
 26. Lassen P.M., Kearsse W.S. Rectal injuries during radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 45. №2. – P.266-269.
 27. Lapor H., Nieder A.M., Ferrandino M.N. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P.1729-1733.
 28. Litvin V.S., Lubeck D.P., Stoddard M.L. Quality of life before death for men with prostate cancer: results from CaPSURE database // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165. №3. – P.871-875.
 29. Litwin M.S., Hays R.D., Fink A., et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer // *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. №2. – P.129-135.
 30. Merrick G.S., Butier W.M., Dorsey A.T., et al. Rectal function following prostate brachytherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. №3. – P.667-674.
 31. Millin T. *Retropubic Urinary Surgery.* – London: Livingstone, 1947. – 243 p.
 32. Pepper R.J., Pati J., Kaisary A.V. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy // *B.J.U. Int.* – 2005. – Vol. 95. №6. – P.772-775.
 33. Sanchez-Ortiz R.F., Broderick G.A., Rovner E.S., et al. Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer // *Int. J. Impot. Res.* – 2000. – Vol. 12. – P.18.
 34. Schapira M.M., Lawrence W.F., Katz D.A., et al. Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer // *Med. Care.* – 2001. – Vol. 39. – P.243.
 35. Shekarriz B., Upadhyay J., Wood D.P. Intraoperative, perioperative and long-term complications of radical prostatectomy // *Urol. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 28. №3. – P.639-653.
 36. Solberg A., Angelsen A., Bergan U., et al. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2003. – Vol. 37. №3. – P.218-221.
 37. Tewari A., Raman J.D., Chang P., et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy) // *Urology.* – 2006. – Vol. 68. №6. – P.1268-1274.
 38. Walsh P.C. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. №6. – P.2418-2424.
 39. Wei J.T., Dunn R.L., Marcovich R., et al. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P.744.
 40. Wingo P.A., Guest J.L., McGinnis L., et al. Patterns of inpatient surgeries for the top four cancers in the United States, National Hospital Discharge Survey, 1988-95 // *Cancer Causes Control.* – 2000. – Vol. 11. №6. – P.497-512.
 41. Yossepowitch O., Eggner S.E., Serio A.M. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P.950-959.

Информация об авторах: РФ, 664000, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел. 8(3952) 777323, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, Лелявин Кирилл Борисович – ассистент, к.м.н.; Дворниченко Виктория Владимировна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Лалетин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор.

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЧЕННЫХ ФЛУОРЕСЦЕИНА ИЗОТИОЦИАНАТОМ ЛИПОПРОТЕИНОВ
ВО ФРАКЦИЯХ ЛИЗОСОМ ПЕЧЕНИ**

Лариса Вениаминовна Вохминцева

(Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин,
кафедра биологической химии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Шарапов)

Резюме. Для изучения захвата печенью крыс плазменных ФИТЦ-липопротеинов выделяли лизосомальные фракции с различной плотностью, полученные при инкубации срезов печени с ФИТЦ-липопротеинами в течение 10 или 30 минут. Результаты исследования показали, что ФИТЦ-липопротеины поступают в различные компартменты эндо-лизосомальной системы, преимущественно во вторичные лизосомы с плотностью $\rho=1,18-1,2$ г/см³. В результате дезинтеграции липопротеинов в лизосомах, ФИТЦ-белки обнаружены в цитозоле, в большей степени белки ЛПОНП. Увеличение времени инкубации приводит к перераспределению ФИТЦ-липопротеинов во вторичные лизосомы. ТХУ-осаждаемая фракция цитозоля не превышала 2% от общей интенсивности флуоресценции цитозоля.

Ключевые слова: липопротеины, эндоцитоз, лизосомы, флуоресцеин изотиоцианат.

**THE DISTRIBUTION OF LIPOPROTEINS LABELED WITH FLUORESCHEIN ISOTHIOCIANATE
IN LIVER LYSOSOMAL FRACTIONS**

L. V. Vokhmintseva

(Novosibirsk State Medical University)

Summary. To examine the rat liver uptake of plasma FITC-lipoproteins we isolated lysosomal fractions with different density from liver slices following the incubation with FITC-lipoproteins during 10 or 30 minutes. Present data showed that FITC-lipoproteins were delivered to different endo-lysosomal system compartments mainly in second lysosomes with $\rho=1,18-1,2$ g/sm³. Following lipoprotein disintegration within endo-lysosomal system compartments of FITC-proteins were presented in cytosol mainly VLDL FITC-proteins. Incubation of liver slices with FITC-lipoproteins during 30 minutes caused increase of fluorescence level in second lysosomes. TCA precipitated cytosol fluorescence was not higher 2% of all liver slices homogenate fluorescence.

Key words: lipoproteins, endocytosis, lysosomes, fluorescein isothiocyanate.

Печень является центральным органом, участвующим в перераспределении метаболических субстратов с целью обеспечения энергетического обмена организма, в том числе и липидами, как одними из энергетических источников организма [1]. Важное место в метаболизме липидов занимают плазменные липопротеины, окончательная деградация которых происходит в печени при участии эндо-лизосомальной системы. Эндоцитоз необходим не только для поддержания клеточного гомеостаза и постоянного состава плазматической мембраны, но также для поддержания физиологического равновесия на уровне многоклеточного организма посредством контроля большого числа функций, которые клетка выполняет как элемент клеточного сообщества [3].

Цель работы: изучение роли эндо-лизосомальной системы в деградации липопротеинов разных классов в печени.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на крысах Wistar массой 200-220 г (ЦНИЛ Новосибирского государственного медицинского университета). Содержание, питание, уход за крысами и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также в соответствии с положениями Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения», введенного в действие 01.01.1997 г.

Для изучения эндоцитоза липопротеинов использовали метод переживающих срезов. Печень перфузировали *in situ* холодным 0,9% раствором хлорида натрия, при 4°C нарезали срезы толщиной не более 0,3-0,4 мм, которые инкубировали в Кребс-Рингер-бикарбонатном буфере, pH 7,4 уравновешенном газовой средой (95% O₂, 5% CO₂), содержащий альбумин в конечной концентрации 2% при 37°C в течение 10 или 30 мин.

Препаративное выделение липопротеинов осуществляли методом изоплотного ультрацентрифугирования в градиенте KBr в присутствии 3 мМ ЭДТА-Na₂ роторе 75Ti на ультрацентрифуге L80 («Beckman», США) в течение 18-24 часов при 8°C и ускорении 105000 g. Выделяли следующие классы липопротеинов: липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) ($d=0,95-1,006$ г/см³), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) ($d=1,006-1,063$ г/см³), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) ($d=0,95-1,006$ г/см³). Полученные липопротеины хранили при +2°C – +4°C не более 1-3 дней. Накануне эксперимента липопротеины диализовали в течение 24 ч против 0,05 М калий-фосфатного буфера, pH 7,4, содержащего 0,15 М NaCl и 0,3 мМ ЭДТА-Na₂ при 4°C. Содержание белка во фракциях липопротеинов определяли по методу J.N. Lowry с соавт. (1951). Полученные липопротеины метили флуоресцентным красителем – флуоресцеин изотиоцианатом (ФИТЦ), образующим ковалентные связи с белком. Для этого липопротеины инкубировали с 0,1% раствором ФИТЦ в течение 1 ч при 4°C. Для удаления несвязанного красителя проводили диализ против физиологического раствора при 4°C в течение 1-2 ч. Липопротеиды, меченные ФИТЦ, добавляли в среду инкубации в количестве 0,2 мг белка на 1 мл среды. До инкубации переживающих срезов с липопротеидами срезы прединкубировали при 0°C в течение 1 ч.

После инкубации с мечеными липопротеинами в течение 10 или 30 мин. при 4°C срезы печени гомогенизировали в 0,25 М растворе сахарозы, pH 7,4. Цитозоль получали центрифугированием гомогената, на ультрацентрифуге L5-75 «Beckman» (США), ротор SW-65 при 105000 g в течение 45 мин. Для получения кислоторастворимой фракции цитозоля, последний инкубировали в течение 1 ч в соотношении 1:1 с 10% трихлоруксусной кислотой (ТХУ), затем центрифугировали при 1000 g в течение 15 мин. Измерение интенсивности флуоресценции гомогената срезов печени проводили на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi» (Япония) в круглой кювете диаметром 0,5 см при длине волны возбуждения

285 нм и эмиссии в диапазоне от 300 до 600 нм. Данные исследования были проведены на базе государственного учреждения НИИ биохимии СО РАМН.

Описательную статистику проводили с использованием следующих показателей: среднее арифметическое значение (M), стандартного отклонения (s). Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Определение значимости различий сравниваемых параметров между разными выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интенсивность флуоресценции при инкубации переживающих срезов печени с ФИТЦ-ЛПОИП в течение 10 мин составила $209 \pm 14,7$ имп/мин.г, с ФИТЦ-ЛПНИП – $398 \pm 19,4$ имп/мин.г, ФИТЦ-ЛПВП – $622 \pm 12,7$ имп/мин.г. Через 30 мин инкубации интенсивность флуоресценции гомогената значительно возросла и $295 \pm 15,9$ имп/мин.г. ($U=0$,

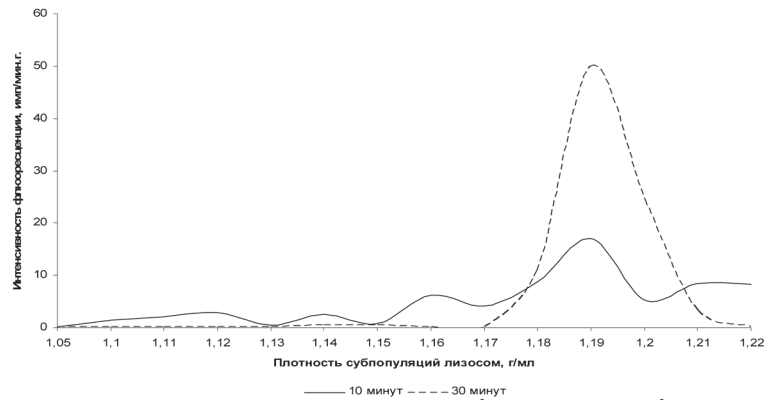


Рис. 2. Динамика распределения интенсивности флуоресценции во фракциях лизосом печени интактных крыс в течение 30 минут после добавления ФИТЦ-ЛПНИП к среде инкубации срезов.

намике представлены на следующих рисунках 1, 2 и 3. Распределение ФИТЦ-липопротеинов во фракциях лизосом через 10 мин. инкубации характеризовалось отчетливым пиком интенсивности флуоресценции ФИТЦ в лизосомах с плотностью 1,18-1,19 г/см³ (вторичные лизосомы). Инкубация срезов печени с ФИТЦ-ЛПОИП (рис. 1) сопровождалась обнаружением пика интенсивности флуоресценции во фракциях с плотностью 1,1 г/см³ (соответствуют ранним эндосомам) и наиболее широким пиком во фракциях тяжелых лизосом ($\rho=1,18-1,2$ г/см³). Максимальную интенсивность флуоресценции во фракции с плотностью 1,19 г/см³ наблюдали при инкубации срезов печени с ФИТЦ-ЛПНИП (рис. 2). Во фракции лизосом с плотностью 1,16 г/см³ наблюдали небольшой пик интенсивности флуоресценции. Аналогичное распределение интенсивности флуоресценции наблюдали при добавлении в среду инкубации ФИТЦ-ЛПВП, однако, пик интенсивности во фракции лизосом с плотностью 1,18 г/см³ был меньшим (рис. 3).

Таблица 1

Динамика интенсивности флуоресценции в цитозоле клеток при инкубации срезов печени с ФИТЦ-липопротеинами (M±s)

Липопротеины	Интенсивность флуоресценции, имп/мин.г ткани	
	Общая	ТХУ-осаждаемая
10 мин		
ФИТЦ-ЛПОИП (n=10)	52±6,5 (24,9%)	4±1,6 (1,9%)
ФИТЦ-ЛПНИП (n=10)	32±5,4 (8%)	3±1,5 (0,75%)
ФИТЦ-ЛПВП (n=10)	59±8,1 (9,5%)	8±1,8 (1,28%)
30 мин		
ФИТЦ-ЛПОИП (n=10)	60±7,7 (20%) U=21,5 p<0,05	3±1,2 (1%)
ФИТЦ-ЛПНИП (n=10)	26±4,2 (6%) U=21,5 p<0,05	3±1,5 (0,69%)
ФИТЦ-ЛПВП (n=10)	69±9,4 (7%) U=24,5 p<0,05	5±1,7 (0,5%) U=13 p<0,01

Примечание: в скобках интенсивность флуоресценции цитозоля выражена в процентах от интенсивности флуоресценции гомогената; значимые различия данных инкубации 30 мин по сравнению с данными инкубации 10 мин.

$p < 0,01$), $427 \pm 19,2$ имп/мин.г. ($U=19$, $p=0,01$) и $1045 \pm 23,2$ имп/мин.г. ($U=0$, $p < 0,01$) для ЛПОИП, ЛПНИП и ЛПВП, соответственно.

Исследование внутриклеточного распределения эндцитированных печеночными срезами липопротеинов, показало, что уже через 10 мин ФИТЦ-липопротеины обнаруживаются в лизосомах. Распределение интенсивности флуоресценции ФИТЦ-липопротеинов во фракциях лизосом при инкубации срезов печени в ди-

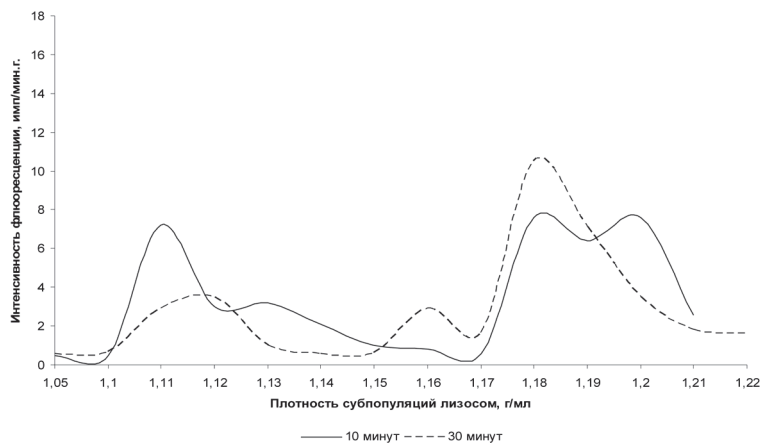


Рис. 1. Динамика распределения интенсивности флуоресценции во фракциях лизосом печени интактных крыс в течение 30 минут после добавления ФИТЦ-ЛПОИП к среде инкубации срезов.

инкубации переживающих срезов печени с ФИТЦ-ЛПОИП в течение 10 мин составила $209 \pm 14,7$ имп/мин.г, с ФИТЦ-ЛПНИП – $398 \pm 19,4$ имп/мин.г, ФИТЦ-ЛПВП – $622 \pm 12,7$ имп/мин.г. Через 30 мин инкубации интенсивность флуоресценции гомогената значительно возросла и $295 \pm 15,9$ имп/мин.г. ($U=0$, $p < 0,01$), $427 \pm 19,2$ имп/мин.г. ($U=19$, $p=0,01$) и $1045 \pm 23,2$ имп/мин.г. ($U=0$, $p < 0,01$) для ЛПОИП, ЛПНИП и ЛПВП, соответственно. Исследование внутриклеточного распределения эндцитированных печеночными срезами липопротеинов, показало, что уже через 10 мин ФИТЦ-липопротеины обнаруживаются в лизосомах. Распределение интенсивности флуоресценции ФИТЦ-липопротеинов во фракциях лизосом при инкубации срезов печени в ди-

инкубации переживающих срезов печени с ФИТЦ-ЛПОИП в течение 10 мин и достигла 24,9% от интенсивности флуоресценции гомогената срезов печени. Практически в 3 раза меньше была интенсивность флуоресценции цитозоля при инкубации срезов с другими классами липопротеинов – ЛПНИП и ЛПВП. ТХУ-осаждаемая флуоресценция цитозоля не превышала 2% от общей интенсивности гомогената и была

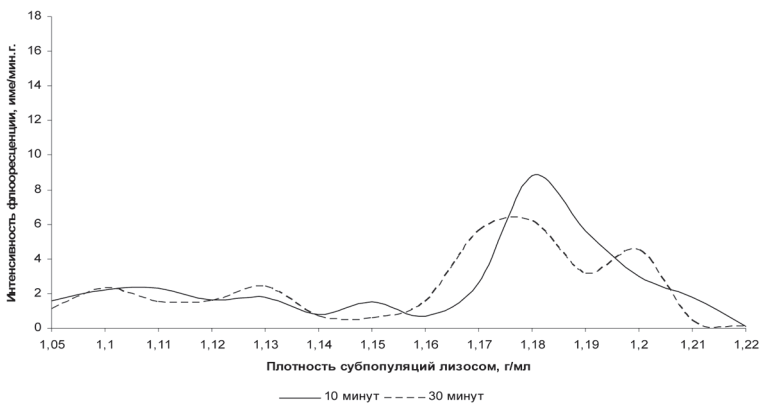


Рис. 3. Динамика распределения интенсивности флуоресценции во фракциях лизосом печени интактных крыс в течение 30 минут после добавления ФИТЦ-ЛПВП к среде инкубации срезов.

наибольшей в случае инкубации срезов с ЛПОИП. Инкубация в течение 30 мин привела к снижению интенсивности флуоресценции цитозоля при добавлении ФИТЦ-ЛПОИП ($U=21,5$, $p<0,05$) и ФИТЦ-ЛПВП ($U=21,5$, $p<0,05$) и повышению — для ФИТЦ-ЛПВП ($U=24,5$, $p<0,05$). Интенсивность флуоресценции ТХУ-осаждаемой фракции цитозоля значимо снижалась только для ФИТЦ-ЛПВП ($U=13$, $p<0,01$).

Липопротеины помимо основной широко известной и не вызывающей сомнения функции — транспорта липидов от места их синтеза к различным тканям и органам, выполняют другие, не менее важные: источник субстратов для клеток эндокринной системы, транспорт гормонов и модулирование их действия на клетки-мишени; влияние на сердечно-сосудистую систему, иммуномодулирующие свойства, дефенсинная функция, регуляция активности хроматина [2].

Известно, что клетки печени обладают рецепторами для связывания и захвата липопротеинов — рецептор к ЛПНП, открытый J.L. Goldstein и M.S. Brown [6], белок связанный с рецептором к ЛПНП (другой член генного семейства рецепторов к ЛПНП), опосредующий удаление различных лигандов, включая ремнанты ЛПОИП и ремнанты хиломикрон [9], сквенджер рецептор SR-BI для удаления ЛПВП [4]. Помимо селективного, рецепторно-опосредованного связывания (клатрин-зависимого и кавел-зависимого эндоцитоза) и поглощения липопротеидов, существует также их захват с помощью жидкофазного эндоцитоза, при котором скорость поглощения зависит от концентрации липопротеидов. Эндоцитоз ЛПНП осуществляется преимущественно клатрин-зависимым транспортом, тогда как в эндоцитозе ЛПОИП и ЛПВП участвует кавеолин-зависимый транспорт, а также транспорт через неокаймленные

ямки и макропиноцитоз [3]. Различия в распределении ФИТЦ-липопротеинов во фракциях лизосом, полученные в данном исследовании, а также различия в содержании флуоресцентно-меченных белков в цитозоле свидетельствуют о различных путях поступления липопротеинов в клетки печени. Результаты исследования подтверждают данные O. Gudmundsen с соавт. (1993), свидетельствующие о том, что существуют различные пути захвата и внутриклеточной деградации липопротеинов. ЛПОИП обнаруживались в эндосомах и далее транспортировались в лизосомы для последующей деградации [7]. В то время как ЛПНП транспортировались прямо в везикулы промежуточной плотности, соответствующие аутофагосомам, и затем переходили во вторичные лизосомы. В эндо-лизосомальной системе, а именно, во вторичных лизосомах происходит дезинтеграция липопротеинов с высвобождением апопротеинов, которые в дальнейшем поступают в цитозоль и далее в ядро, где проявляют свойства регуляторов синтеза белка и нуклеиновых кислот.

Работами сотрудников Института биохимии СО РАМН показано, что Апо-1 участвует в реализации эффектов стероидных гормонов. В клетках Купфера в результате одновременного захвата ЛПВП с прогестероном образуется биологически активный комплекс АпоА-1-гормон (восстановлена форма), который усиливает скорость синтеза белка [2]. Для апо-Е выявлен ингибирующий эффект на включение меченого тимидина в ДНК, тем самым проявляя свое ингибирующее влияние на митогенную активность. АпоЕ оказывает иммуносупрессорное действие на лимфоциты, не связанное с функционированием В/Е-рецептора, однако этот эффект не выявлен для апоА-1 и апоС-III [2]. В работах других авторов показано, что апоЕ увеличивал активность иммунных клеток, антигенную презентацию бактериальных антигенов, высвобождение цитокинов Th1 клетками, активность НКТ-лимфоцитов, повреждение печени за счет снижения апоптоза и некроза печеночных Т-клеток [5,8]. Полученные нами результаты косвенно являются подтверждением описанных выше регуляторных функций, поскольку для их реализации апопротеины необходимо транспортировать из лизосом в цитозоль.

Таким образом, полученные данные показали, что клетки печени захватывают ФИТЦ-липопротеины и переносят в компартменты эндо-лизосомальной системы, в которой осуществляется дезинтеграция с высвобождением ФИТЦ-апопротеинов в цитозоль преимущественно белков ЛПОИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баканов М.И. Биохимия печени: физиология и патология. // *Вопр. диагн. педиатр.* — 2010. — Т. 2. №2. — С.12-19.
2. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеиновая регуляция метаболических процессов // *Усп. совр. биол.* — 2000. — Т. 120. №3. — С.265-272.
3. Шестова О.Е., Власов В.В., Якубов Л.А. Эндоцитоз. Механизмы транспорта макромолекул в эукариотические клетки // *Усп. совр. биол.* — 2001. — Т. 121. №5. — С.475-487.
4. Barter P.J., Brewer H.B., Chapman M.J., et al. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P.160-167.
5. Chuang K., Elford E.L., Tseng J., et al. An expanding role

for apolipoprotein E in sepsis and inflammation // *Am. J. Surg.* — 2010. — Vol. 200. №3. — P.391-397.

6. Goldstein J.L., Brown M.S. History of Discovery: The LDL Receptor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29. №4. — P.431-438.

7. Gudmundsen O., Nenseter M.S., Berg T. Endocytosed LDL and beta-VLDL follow different intracellular pathways in rat liver // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1993. — Vol. 1210. №1. — P.63-72.

8. Kattan O.M., Kasravi F.B., Elford E.L., et al. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181. №2. — P.1399-1408.

9. Willnow T.E., Moehring J.M., Inocencio N.M., et al. The low-density-lipoprotein receptor-related protein (LRP) is processed by furin in vivo and in vitro // *Biochem. J.* — 1996. — Vol. 313. Pt1. — P.71-76.

Информация об авторе: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, НГМУ, тел.: (3832) 2266541, e-mail: vokhmintseva@yandex.ru, Вохминцева Лариса Вениаминовна — доцент, к.м.н.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «ГИБРИДНОЙ МЕТОДИКИ» ДЛЯ ПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

Владимир Анатольевич Подкаменный^{1,2}, Александр Владимирович Медведев², Александр Викторович Ерошевич²,
Дмитрий Игоревич Лиханди², Сергей Федорович Гордеенок², Елена Евгеньевна Чепурных^{2,3},
Светлана Юрьевна Бородашкина²

(¹Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра сосудистой хирургии и клинической ангиологии, зав. – к.м.н., доц. В.В. Чернявский; ²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин, кардиохирургическое отделение №2, зав. – В.Н. Медведев, кардиохирургическое отделение №1, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. В работе проанализированы результаты лечения с помощью «гибридной» методики 39 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий группы «высокого» хирургического риска в кардиохирургическом отделении №1 ГУЗ ИОКБ. Оценивались ближайшие результаты лечения, такие как послеоперационные осложнения и послеоперационная летальность.

Ключевые слова: «Гибридная» методика, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, многососудистое поражение, осложнения, летальность.

THE IMMEDIATE RESULTS OF THE USE OF "HYBRIDE METHODS" FOR THE COMPLETE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN MULTIVESSEL LESION OF CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.A. Podkamenny^{1,2}, A.V. Medvedev², A.V. Eroshovich², D.I. Lichandi², C.F. Gordeenok², E.E. Chepurnih², C.U. Borodashkina²
(¹Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, ²Irkutsk Regional Hospital)

Summary. The results of treatment of 39 patients with CHD with multivessel lesion of coronary arteries of high surgical risk group with the help of «hybrid» technique at the Department of cardiosurgery №1, of Irkutsk Regional Hospital have been analyzed. There have been evaluated the results of nearest treatment, such as postoperative complications and postoperative mortality.

Key words: "Hybrid" technique, multivessel lesion, postoperative complications, mortality.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной инвалидности и смертности взрослого населения РФ. Хирургические методы, такие как операции коронарного шунтирования (КШ) и эндоваскулярные методы (стентирование коронарных артерий) занимают важное место в лечении больных ИБС. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Операции КШ чаще выполняются в условиях искусственного кровообращения, которое является неблагоприятным фактором, воздействующим на системы и органы. Недостатком эндоваскулярных методов является высокий процент, по сравнению с КШ, повторных вмешательств в связи с повторными стенозами коронарных артерий.

Предложенная Angelini в 1996 году, «гибридная» методика ставит перед собой цель использовать преимущества и исключить недостатки каждого из этих методов. Методика подразумевает сочетание КШ и эндоваскулярного вмешательства у больного ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий. При этом «на работающем сердце», исключая искусственное кровообращение, из минидоступа выполняется маммаро-коронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), которое дополняется стентированием огибающей артерии (ОА) и (или) правой коронарной артерии (ПКА).

В кардиохирургическом отделении №1 «гибридная» методика лечения применялась у 39 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий и наличием сопутствующих заболеваний, представляющих повышенный риск для выполнения операции с искусственным кровообращением. В данной работе мы поставили перед собой цель оценить ближайшие результаты применения этой методики.

Материалы и методы

С октября 1997 года по январь 2007 года в кардиохи-

рургическом отделении №1 на лечении находилось 1570 больных ИБС. Из них у 39 (2,48%) больных применялась «гибридная» методика лечения.

Все больные, оперированные по «гибридной методике», имели двухсосудистое поражение коронарных артерий, одним из которых являлось поражение ПМЖА типа «С». Поражение правой коронарной артерии имели 24 (61,5%) больных, поражение огибающей артерии – 15 (38,4%). У 6 больных ранее предпринималась безуспешная попытка эндоваскулярного вмешательства на ПМЖА.

Первым этапом всем больным выполнено маммаро-коронарное шунтирование ПМЖА из минидоступа на «работающем сердце». Эндоваскулярное вмешательство выполнено вторым этапом в сроки от 4 до 15 дней после операции. У 24 больных выполнено прямое стентирова-

Таблица 1
Исходная клиническая характеристика больных (n=39)

Параметры	Кол-во	%
Возраст, лет	58 (52-62)	
Мужчины/женщины	33/6	84,6/15,4
Класс стенокардии CCS		
Класс III	26	66,6
Класс IV	13	33,3
Нестабильная стенокардия	12	30,7
Перенесенный ОИМ	28	71,7
Фракция выброса, %	39 (32-45)	
Фракция выброса < 30%	7	17,9
Гиперлипидемия	29	74,3
Гипертоническая болезнь 2 и 3 стадия	7	17,9
Обструктивные заболевания легких	5	12,8
Инсулинозависимый сахарный диабет	5	12,8
Цереброваскулярная болезнь	8	20,5
Поражение периферических артерий	12	30,7

ние правой коронарной артерии и у 15 – огибающей артерии. Данные о больных анализировались после подписания ими формы добровольного информированного согласия.

Исходная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Средний возраст больных составлял 57 лет (от 52 лет до 62). Большинство больных перенесли острый инфаркт миокарда. На момент госпитализации все больные имели клинику стенокардии III или IV ФК. ФВ составляла 39% (от 30 до 45%) с минимальным значением – 27% и максимальным – 51%. ФВ менее 30% имели 17,9% больных (7/39). Все больные имели заболевания, представляющие повышенный риск для выполнения операции с ИК: обструктивные заболевания легких, ин-

Таблица 2

Данные коронарографии 39 больных

Коронарная артерия	Кол-во артерий с критическим стенозом или окклюзией
ПМЖА	39
Правая коронарная артерия	24
Огибающая артерия	15
Ствол левой коронарной артерии	6
Всего:	84

сулинозависимый сахарный диабет, цереброваскулярную болезнь и поражение периферических артерий.

По данным коронарографии все больные имели поражение двух и более коронарных артерий, одна из которых ПМЖА. Данные коронарографии представлены в таблице 2.

Все больные имели поражение ПМЖА типа «С», а 6 больных – критический стеноз ствола левой коронарной артерии.

Результаты и обсуждение

«Гибридная» реваскуляризация представляет собой комбинацию операции маммарокоронарного шунтирования передней межжелудочковой артерии из минидоступа и эндоваскулярных вмешательств на других коронарных артериях [3,6,8]. По мнению J. Bonatti (2006), это направление имеет большие перспективы и позволяет добиться более тесного сотрудничества между хирургами и интервенционными кардиологами [1,4,5,7].

Впервые о «гибридном методе» лечения больных ИБС сообщил Angelini в журнале «Lancet» в 1996 году. У 6 больных с многососудистым поражением коронарных артерий было выполнено маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии на «рабо-

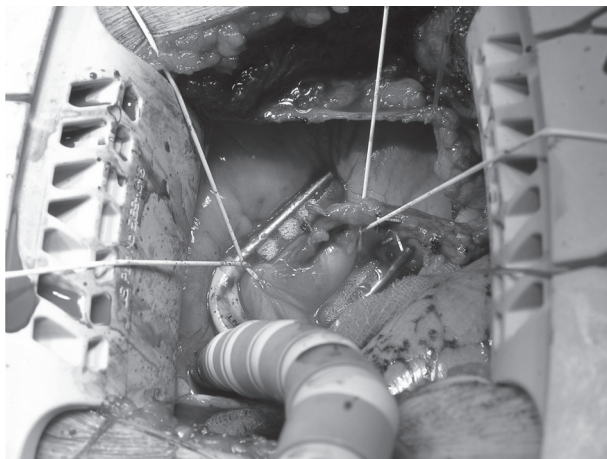


Рис. 1. Заключительный этап операции. Анастомоз левой внутренней грудной артерии с передней межжелудочковой артерией.

тающем сердце» из миниторакотомии в сочетании с ангиопластикой или стентированием других коронарных сосудов. Две из этих операций были выполнены одномоментно в условиях ангиографической лаборатории.

Показанием к «гибридному методу» лечения Cisowskia M. и соавт. (2002) считают двухсосудистое поражение коронарных артерий типа «В» и «С», а также проксимальное поражение ПМЖА в сочетании с поражением правой или огибающей артерии. Кроме этого, «гибридная» операция может выполняться у больных со стенозом ствола левой коронарной артерии.

В нашем исследовании показания к «гибридному методу» лечения имели 39 (2,48%) больных. По данным Fosse ICR Workshop (2003), показания к выполнению этой операции могут иметь приблизительно 4% всех больных после коронарографии [1,2,3,8].

J. Bonatti (2006) проанализировал по данным литературы результаты 200 «гибридных» вмешательств. Во всех наблюдениях авторы отмечают отсутствие послеоперационной летальности. При этом проблема с проходимость маммарокоронарного шунта в течение 3-6 месяцев составила от 0 до 3%, а необходимость в реинтервенции других артерий – от 7 до 24%.

M. Cisowskia и соавт. (2002) на 50 гибридных вмешательствах со 100% проходимость шунта не имели летальных исходов и осложнений. В отдаленном периоде только 10% больных имели рестеноз стенти-

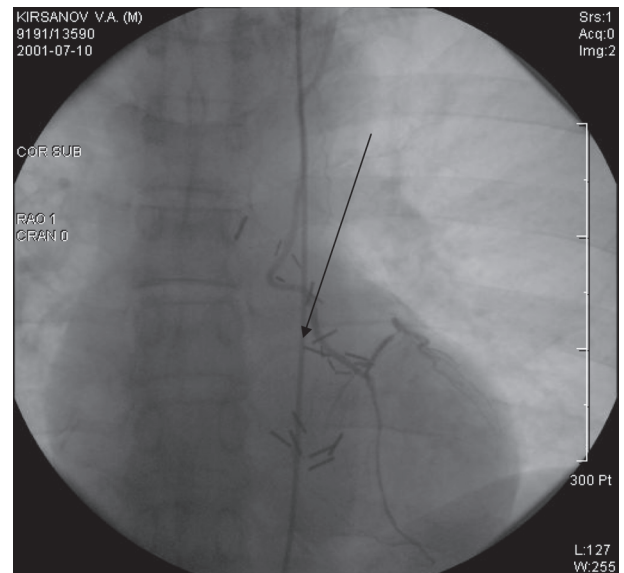


Рис. 2. Данные шунтографии больного К. Удовлетворительно функционирующий маммарокоронарный шунт в переднюю межжелудочковую артерию.

рованных артерий и 2% – стеноз шунта.

Мы имеем опыт применения «гибридной» методики у 39 больных. Всем больным выполнено маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии из минидоступа на «работающем сердце». На рисунке 1 представлен заключительный этап операции.

В настоящее время не существует единого мнения о последовательности выполнения операции и эндоваскулярного вмешательства. Оптимальным решением является одномоментное выполнение вмешательства в условиях специально оборудованной ангиографическим комплексом операционной. Такие возможности имеют редкие клиники, поэтому большинство авторов считают, что эндоваскулярное вмешательство необходимо выполнять через несколько дней после операции [2,8].

В нашем исследовании эндоваскулярное вмешательство всегда выполнялось вторым этапом. В сроки от 3 дней до 15 дней после операции. Такая последователь-

ность этапов по нашему мнению является оптимальной, т.к. позволяет оценить результаты коронарного шунтирования, снизить риск выполнения вмешательства за счет восстановленного на операции кровотока в ПМЖА и сразу назначить необходимые дозы антикоагулянтов.

Прямое стентирование правой коронарной артерии выполнено у 24 больных и огибающей артерии – у 15 больных. Во всех случаях отмечалась удовлетворитель-

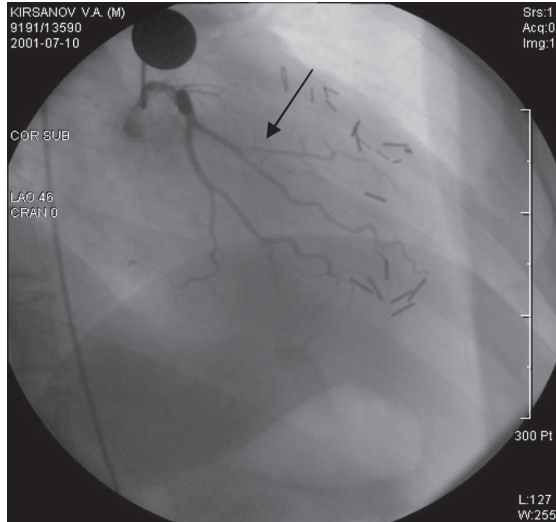


Рис. 3. Данные коронарографии больного К. Стеноз огибающей артерии.

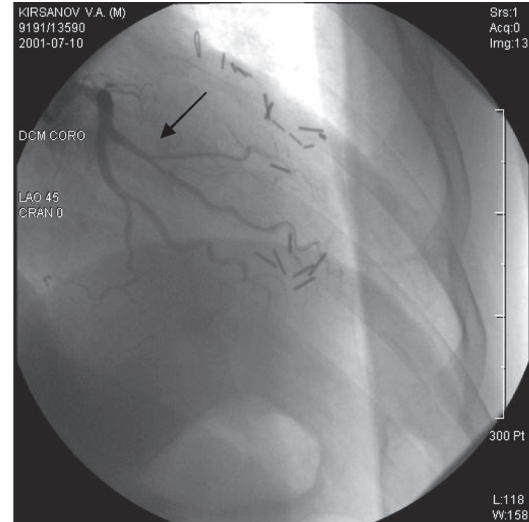


Рис. 4. Данные коронарографии больного К. после стентирования огибающей артерии.

ная проходимость маммарокоронарных шунтов.

На рис. 2, 3 и 4 представлены результаты лечения больного К. 45 лет, которому первым этапом было выполнено МКШ ПМЖА из левосторонней торакотомии на «работающем сердце», а вторым – прямое стентирование огибающей артерии. На рисунке 2 показан удовлетворительно функционирующий маммарокоронарный шунт в переднюю межжелудочковую артерию.

На рисунке 3 и 4 показаны исходные данные и данные после стентирования огибающей артерии, выполненного через 3 суток после операции.

Осложнения после первого хирургического этапа

1. Подкаменный В.А. Коронарное шунтирование на работающем сердце из минидоступов (MIDCAB) в лечении больных ИБС (монография). – Иркутск: РИО ГУ «НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН», 2006. – 200 с.

2. Angelini G.D., Wilde P., Salerno T.A., et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P.757-758.

3. Benetti F.J., Ballester C. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy, in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery, without extracorporeal circulation. Experience in 2 cases // J Cardiovasc Surg (Torino). – 1995. – Vol. 36. №2. – P.159-161.

4. Cisowska M., Morawska W., Drzewieckib J., et al. Integrated minimally invasive direct coronary artery bypass grafting and angioplasty for coronary artery revascularization // Eu. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 22. – P.261-265.

5. Friedrich G. J., Bonatti J., Dapunt O.E. Preliminary

наблюдались у 3 (7,69%) больных. Нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий имели место в одном наблюдении. Один больной оперирован повторно – торакоскопически, выполнена резекция верхней доли легкого в связи со спонтанным разрывом буллы. У 1 больного отмечался экссудативный плеврит. После эндоваскулярных вмешательств осложнений не наблюдалось. Умерших больных после лечения не было.

Таким образом, «гибридный метод» лечения дает

удовлетворительные непосредственные результаты лечения больных ИБС высокого хирургического риска. Он состоит из этапа операции – шунтирование ПМЖА на «работающем сердце» из левосторонней торакотомии, и этапа эндоваскулярного вмешательства на правой или огибающей артерии. Выполнение эндоваскулярного вмешательства вторым этапом позволяет оценить результаты коронарного шунтирования, снизить риск выполнения вмешательства за счет восстановленного на операции кровотока в ПМЖА и сразу после вмешательства назначить антикоагулянты.

ЛИТЕРАТУРА

experience with minimally invasive coronary-artery bypass surgery combined with coronary angioplasty // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P.1454-1455.

6. Riess F.C., Schofer J., Kremer P., et al. Beating heart operations including hybrid revascularization: initial experiences // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 66. – P.1076-1081.

7. Wittwer T., Cremer J., Klima U., et al. Myocardial “hybrid” revascularization: intermediate results of an alternative approach to multivessel coronary artery disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118. – P.766-767.

8. Wittwera T., Cremerb J., Boonstrac P., et al. Myocardial “hybrid” revascularisation with minimally invasive direct coronary artery bypass grafting combined with coronary angioplasty: preliminary results of a multicentre study // Heart. – 2000. – Vol. 83. – P.58-63.

Информация об авторах: 664079, г. Иркутск, м-он

Юбилейный, 100. ИГИУВ, e-mail: alexern@rambler.ru,

Подкаменный Владимир Анатольевич – врач сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор;
Медведев Александр Владимирович – врач сердечно-сосудистый хирург; Ерошевич Александр Викторович – врач сердечно-сосудистый хирург; Лиханди Дмитрий Игоревич – врач сердечно-сосудистый хирург;
Гордеенок Сергей Федорович – врач сердечно-сосудистый хирург; Чепурных Елена Евгеньевна – врач сердечно-сосудистый хирург; Бородашкина Светлана Юрьевна – врач кардиолог.

ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН

Сина Касем Багаш, Иван Иванович Черниченко

(Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., О.Г. Хурцилава, кафедра акушерства и гинекологии №2, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Кустаров)

Резюме. В практической деятельности врачей акушеров-гинекологов все чаще приходится сталкиваться с проблемой гестоза. Оценка экскреторной функции почек на фоне гестоза важна как с клинической, так и с исследовательской точки зрения. Цель исследования – оценка функции почек у женщин после перенесенного гестоза и возможности коррекции выявленных нарушений. Была обследована 131 родильница после перенесенного гестоза. У 110 родильниц с гестозом проводили оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Контрольную группу составили 32 пациентки с физиологическим течением беременности родов и послеродового периода. У 21 обследуемой женщины с гестозом в послеродовом периоде проводили коррекцию нарушенной функции почек с помощью препарата Канефрон. При углубленном анализе оценки функционального состояния почек обследуемых женщин была выявлена достоверно сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у женщин основной группы по сравнению с обследуемыми контрольной группы. Назначение в послеродовом периоде препарата Канефрон позволяет эффективно быстро и бережно нормализовать функциональное состояние почек у женщин с перенесенным гестозом.

Ключевые слова: функция почек, Канефрон.

EVALUATION AND CORRECTION OF RENAL FUNCTION IN WOMEN

S.K. Bagash, I.I. Chernichenko

(St. Petersburg State Medical Academy of Postgraduate Education)

Summary. The problem of gestosis has become a big one in practice of obstetrician-gynecologists. The estimation of renal excretory function is important both from clinical and researching points of view. The research goal was the estimation of renal function in women after gestosis and the possibility of correction of the revealed disorders. 131 puerperas after gestosis have been examined. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated in 110 puerperas with gestosis. The control group included 32 patients with the physiological processes of pregnancy, delivery and postnatal period. In 21 examined women with gestosis in the postnatal period the correction of the revealed renal malfunction with Kanefron has been conducted. With the help of profound analysis of the estimation of renal functional condition the glomerular filtration rate (GFR) was shown to be authentically lowered in women in the basic group in comparison with the control group. During the postnatal period Kanefron H allows, effectively, quickly and carefully, to normalize the renal function condition in women with gestosis.

Key words: renal function, Kanefron.

В практической деятельности врачей акушеров-гинекологов часто приходится сталкиваться с проблемой гестоза. Это обусловлено возрастающей частотой данного осложнения беременности и расширяющейся профессиональной нагрузкой, возложенной на данную категорию врачей, связанную с их профессиональной деятельностью по оказанию помощи беременным женщинам.

Гестоз – это специфическое осложнение течения беременности, проявляющееся, как правило, во второй ее половине и характеризующееся глубоким расстройством всех видов обмена, изменением деятельности сосудистой и нервной систем, нарушением функции плаценты, почек, печени и других жизненно важных органов в результате их функциональных и морфологических повреждений [1,2], что впоследствии может отразиться на здоровье женщин в различные возрастные периоды вплоть до перименопаузы. Для объяснения природы этой патологии предложено большое количество различных теорий, ни одна из них так и не стала общепризнанной [7].

Одной из первых была предложена почечная теория. В 1880 г. сотрудник клиники, руководимой С.П.Боткиным, Я.Я.Стольников обратил внимание на роль ишемизации в развитии почечных заболеваний [5]. Несколько позже в эксперименте на беременных собаках после небольшого сужения почечных сосудов были получены гипертензия, альбуминурия, судороги и кома. Если животные не погибали, то после родов состояние их быстро улучшалось [3]. При вскрытии погибших животных авторы находили в печени изменения, характерные для эклампсии. Аналогичные опыты на небеременных собаках к подобным изменениям не привели.

В настоящее время большинство авторов в качестве

пускового механизма развития гестоза рассматривают эндотелиоз, который в качестве основного звена патогенеза характерен и для почечной патологии [8,9]. Для гестоза характерно параллельное нарастание его тяжести и снижение суточного диуреза [10]. Некоторые авторы считают, что тяжелый гестоз нужно рассматривать как пограничное с острой почечной недостаточностью состояние [12].

Трудно представить, что подобные изменения в почках будут проходить, как и симптоматика гестоза, сразу после родов. В ряде работ показано, что функциональные изменения в печени после перенесенного гестоза требуют в послеродовом периоде соответствующего контроля и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение её функции [13].

Оценка экскреторной функции почек на фоне гестоза также важна как с клинической, так и с исследовательской точки зрения. Однако такое рутинное исследование, как проба Реберга, не отвечает современным требованиям, предъявляемым к чувствительности методики [14]. Следовательно, оценка функционального состояния почек после перенесенного гестоза выглядит актуальной и обоснованной.

Целью нашего исследования была оценка функции почек у женщин после перенесенного гестоза и возможности коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы

Нами была обследована 131 родильница после перенесенного гестоза. У 110 родильниц с гестозом проводили оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ), они составили основную группу. При этом, в данной группе был выявлен гестоз различной степени тяжести: у 32 женщин диагностирован гестоз легкой степени

(ГЛС), у 49 – гестоз средней степени (ГСС) и у 29 – гестоз тяжелой степени (ГТС). Контрольную группу составили 32 женщины с физиологическим течением беременности родов и послеродового периода. Также в своей работе мы у 21 женщин с гестозом выполняли коррекцию выявленных нарушений СКФ, из них у 7 родильниц – с ГЛС, у 9 – с ГСС и у 5 – с ГТС.

Средний возраст обследуемых основной группы составил $27,3 \pm 1,2$ года, а средний возраст женщин контрольной группы был $25,8 \pm 1,4$ года.

Критериями включения женщин в основную группу обследуемых были: развитие гестоза после 20-й недели беременности, отсутствие у женщин в анамнезе любой соматической патологии, в том числе различных заболеваний почек, наличие до настоящей беременности у женщин нормальных анализов, характеризующих ненарушенную функцию почек.

Критериями исключения из исследования были: наличие у обследуемых патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни), наличие до беременности у женщин патологических показателей анализов, характеризующих нарушенную функцию почек.

Проводимое исследование соответствовало всем международным и этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям, о чем свидетельствует «разрешение на проведение исследования», полученное от этического комитета Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Все включенные в исследование беременные и родильницы были обследованы в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, принятыми в России [4]. Используемые методы исследования включали в себя клинико-анамнестический метод, лабораторно-инструментальные методы обследования (включающие в себя измерение артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ), проведение электрокардиограммы (ЭКГ)), клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, сахара крови и т.д. Обследование женщин проводили во второй половине беременности и на 10-12 сутки послеродового периода.

В связи с тем, что проба Реберга не отвечает современным требованиям, предъявляемым к чувствительности методики, в современной мировой практике для оценки функционального состояния почек, а именно скорости клубочковой фильтрации (СКФ), используются уравнение MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и/или клиренс креатинина по формуле Кокрофт-Голта (Cockcroft-Gault, FCG).

Формула Кокрофт-Голта выглядит следующим образом:

$$СКФ = \{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)} \times 72\} \times 0,85,$$

где показатели в скобках (геометрическое отношение (дробь)) умножаются на коэффициент 0,85 для женщин.

Уравнение MDRD представляет собой:

$$СКФ = 170 \times (\text{креатинин} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{мочевина} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}.$$

У 21 обследуемой женщины с гестозом в послеродовом периоде проводили коррекцию выявленной нарушенной функции почек. При этом женщин с ГЛС было 7, с ГСС – 9 и с ГТС – 5 женщин. Для коррекции нарушенной СКФ мы использовали препарат Канефрон[®]. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что он хорошо зарекомендовал себя при лечении различных заболеваниях почек и мочевыделительной системы [14]. Кроме того, Канефрон[®] Н достаточно широко использу-

ется при беременности. Имеются работы, свидетельствующие о том, что при гестозе во время беременности данный препарат может увеличивать диурез, уменьшать отеки и снижать концентрацию креатинина в крови.

Препарат Канефрон[®] назначали пациенткам с гестозом с первых суток послеродового периода по 50 капель или по 2 драже 3 раза в день в течение 10 дней. Состав препарата (на 100 г раствора) представляет собой 29 г водно-спиртового экстракта *Centaurii herba* (травы золототысячника), 0,6 г, *Levistici radix* (корня любистока лекарственного) и 0,6 г, *Rosmarini folia* (листьев розмарина). Одно драже препарата содержит 18 мг *Centaurii herba* (травы золототысячника), 18 мг *Levistici radix* (корня любистока лекарственного) и 18 мг *Rosmarini folia* (листьев розмарина).

С целью получения математико-статистической информации на основании данных обследования проводили двухэтапную работу: на первом этапе осуществлялся сбор информации с помощью специально разработанной базы данных, и на втором этапе – собственно математико-статистическая обработка массивов данных.

Для каждой группы (выборки) рассчитывались следующие показатели: объем выборки (n); средние арифметические величины (M); стандартные среднеквадратичные ошибки частности (mр). Значимость различий средних арифметических в выборках определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Рассчитывался коэффициент линейной корреляции. Вычисления производили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v. 7,0, Statistica for Windows v. 5,0). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$ [6].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что у всех включенных в обследование женщин не выявлено патологических нарушений в показателях крови и по данным УЗИ и ЭКГ. При этом следует отметить, жалобы на лёгкие дизурические явления в раннем послеродовом периоде имели место у 29 (22,1%) женщин основной группы и 6 (18,8%) – контрольной. Эти жалобы в большей степени были связаны с родами, поскольку проходили самостоятельно и не сопровождалась выраженными изменениями воспалительного характера в моче. Каких-либо других жалоб со стороны почек и мочевыделительной системы родильницы не предъявляли. Послеродовой период протекал относительно благоприятно в обеих группах.

Однако при углублённом анализе оценки функционального состояния почек обследуемых женщин была выявлена значимо сниженная СКФ у родильниц основной группы по сравнению с родильницами контрольной, определяемая обеими используемыми методами (табл. 1). При этом более выраженная разница в полученных показателях отмечена при оценке СКФ по методике FCG, что составило $89,2 \pm 5,0$ мл/мин в группе пациенток с перенесённым гестозом и $109,3 \pm 4,4$ мл/мин в контрольной группе.

При назначении женщинам с гестозом препарата Канефрона[®] Н в течение первых 10 дней послеродового периода было выявлено, что СКФ несколько уменьшена, но статистически значимо больше, чем у родильниц с гестозом, не принимавших препарат (табл. 2).

Таблица 1

Скорость клубочковой фильтрации у родильниц на 10-12 сутки после родов

Группа / Метод оценки (мл/мин)	FCG	MDRD
Основная группа	$89,2 \pm 5,0^*$	$123,1 \pm 3,6^*$
Контрольная	$109,3 \pm 4,4$	$137,6 \pm 5,1$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2
Сравнительная характеристика СКФ на
10-12 сутки послеродового периода

Метод оценки (мл/мин) / Группа	Основная группа	На фоне терапии
FCG	89,2±5,0*	103,2±4,6
MDRD	123,1±3,6*	134,3±4,2

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что перенесенный гестоз отрицательно влияет на функциональное состояние почек, что отражается нарушенной их функцией даже в послеродовом периоде. Следовательно, женщины в послеродовом периоде нуждаются в динамическом контроле функционального состояния почек и проведении норма-

лизирующих функциональное состояние почек лечебно-профилактических мероприятиях.

Кроме того, оценка СКФ в послеродовом периоде с помощью методик FCG и MDRD достаточно информативна.

Назначение в послеродовом периоде препарата Канефрон[®] Н позволяет эффективно быстро и бережно нормализовать функциональное состояние почек у данного контингента женщин.

Полученные результаты являются ценными как для врачей акушеров-гинекологов, так и для остальных врачей, сталкивающихся в своей профессиональной деятельности с данной категорией женщин, в плане выбора правильной тактики оказания помощи женщинам после перенесенного гестоза, и, тем самым, способствуя укреплению последующего репродуктивного и соматического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беккер С.М. Токсикозы второй половины беременности: Рук-во по акушерству и гинекологии. – Т. III, кн. 1. – М.: Медицина, 1964. – С.200-249.
2. Беккер С.М. Патология беременности. – Л.: Медицина, 1975. – 504 с.
3. Геддес К.Г., Мактиер Р., Трейнон Д., Фокс Д.Г. Как оценить почечную функцию в клинической практике? // Русский мед. журнал. – 2008. – Т. 16. №20. – С.1354-1359.
4. Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. и др. Отраслевые стандарты объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М.: Триада-Х, 2001. – 246 с.
5. Кустаров В.Н., Линде В.А. Гестоз: патогенез, симптоматика, лечение. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 160 с.
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. Репина М.А. Гестоз: клинические, диагностические и лечебные аспекты проблемы // Акушерство и гинекология. – 1988. – №9. – С.64-67.

8. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 208 с.

9. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. – М.: МИА, 1997. – 424 с.

10. Сидорова И.С. Гестоз. – М.: Мед. энцикл., 2005. – 416 с.

11. Шехтман М.М. Болезни почек у беременных / Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – С.394-634.

12. Long P.A., Abell D.A., Beisher N.A. Fetal growth retardation and preeclampsia // Br.J.Obstet. Gynaecol. – 1980. – Vol.87. – P.13-18.

13. Moran P., Lindheimer M.D., Davison J.M. The renal response to preeclampsia // Semin. Nephrol. – 2004. – Vol. 24. № 6. – P.588-595.

14. Nochy D., Birembaut P., Hinglais N., et al. Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy // Clin. Nephrol. – 1980. – Vol. 13. № 4. – P.155-162.

Информация об авторах: e-mail: ivan_chernichenko@mail.ru, Багаш Сина Касем – аспирант; Черниченко Иван Иванович – ассистент, к.м.н.

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., СЫРОВАТСКИЙ И.П., ФЕДОТОВ С.В. – 2011
УДК 543.42.062

НОВЫЙ ВАРИАНТ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИКЛОВИРА

Елена Анатольевна Илларионова, Игорь Петрович Сыроватский, Сергей Владимирович Федотов
(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. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения ацикловира в субстанции, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия феррицианида. Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – 0,1 М раствор натрия гидроксида, аналитическая длина волны – 261 нм. Определены коэффициенты пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило 0,005.

Ключевые слова: спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, ацикловир, калия феррицианид.

A NEW VARIANT OF SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF ACICLOVIR

E.A. Illarionova, I.P. Syrovatskii, S.V. Fedotov
(Irkutsk State Medical University)

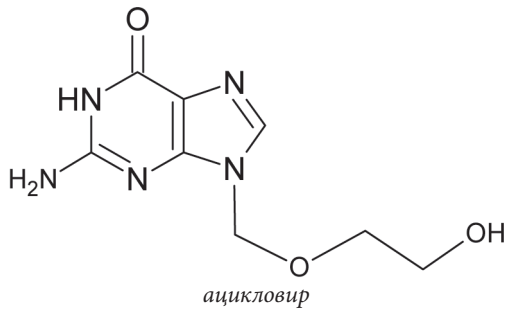
Summary. A unified procedure was developed for the spectrophotometric determination of aciclovir in medicinal substance and using potassium ferrocyanide as reference sample. The best conditions for substance determination have been found as follows: 0,1M NaOH as a solvent and an analytical wavelength of 261 nm. The scaling factors have been determined. The relative standard deviation of the methods developed for substance amounted to 0,005.

Key words: spectrophotometric determination, external sample of the comparison, factor of the recalculation, aciclovir, potassium ferrocyanide.

Одними из широко применяемых в медицине лекарственных средств являются производные пурина,

обладающие противовирусным действием [2]. Одним из таких препаратов является ацикловир (2-амино-1,9-

дигидро-9-[(2-гидроксиэтокси)-метил]-6Н-пурин-6-ОН):



Частое применение этого препарата требует особого внимания к его качеству. Анализ НД показал, что для количественного определения ацикловира применяется ацидиметрия в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, являющаяся высокотоксичным методом [1]. Цель настоящего исследования разработать новую методику количественного определения ацикловира спектрофотометрическим методом с использованием внешнего образца сравнения.

Материалы и методы

В работе использовали: субстанцию ацикловира, отвечающую требованиям нормативного документа, калия феррицианид (чда), 0,1М раствор натрия гидроксида, приготовленного из фиксанала, 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, приготовленного из фиксанала, спирт этиловый 95%.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометрах СФ-26 и СФ-46 в кюветках 1 см на фоне растворителя. Величину pH контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ-74.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel для Windows XP. Проверка распределения, которому подчиняются результаты исследования, дала возможность использовать для анализа критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оптимизации условий спектрофотометрического определения ацикловира нами были изучены спектры поглощения растворов ацикловира в интервале pH 1,1-13,0 (рис. 1).

Из приведенных экспериментальных данных видно, что при pH 1,1-3,0 спектр поглощения ацикловира характеризуется одной полосой поглощения с максимумом при длине волны 256 ± 1 нм. При увеличении pH от 5,5 до 7,0 происходит гипсохромный сдвиг максимума поглощения до 251 нм, а затем при pH 8,0-13,0 наблюдается постепенный батохромный сдвиг максимума и уширение полосы поглощения. Следует отметить, что при pH 1,1-3,0 спектр поглощения ацикловира характеризуется наличием «плеча» в области 274-277 нм, а при pH 5,5-7,0 – в области 265-275 нм.

Изучение стабильности растворов ацикловира (рис. 2) показало, что наиболее устойчив раствор ацикловира

с pH 13,0. Поэтому в качестве оптимального растворителя для спектрофотометрического определения ацикловира нами выбран 0,1М раствор гидроксида натрия (pH 13,0).

Методом наименьших квадратов было рассчитано уравнение градуировочного графика ацикловира при оптимальных условиях (растворитель – 0,1М раствор гидроксида натрия, $\lambda_{\max}=261$ нм): $A=(0,038 \pm 0,001)C$, $S_A=0,014$ (A – оптическая плотность, C – концентрация, мкг/мл).

Аналитическая длина волны ацикловира (261 нм) входит в интервал, оптимальный для феррицианида калия (255-267 нм) [4]. Следует отметить, что у феррицианида калия и ацикловира совпадают максимумы поглощения, и они имеют общий оптимальный растворитель – 0,1М раствор гидроксида натрия. Следовательно, можно предположить, что погрешность анализа аци-

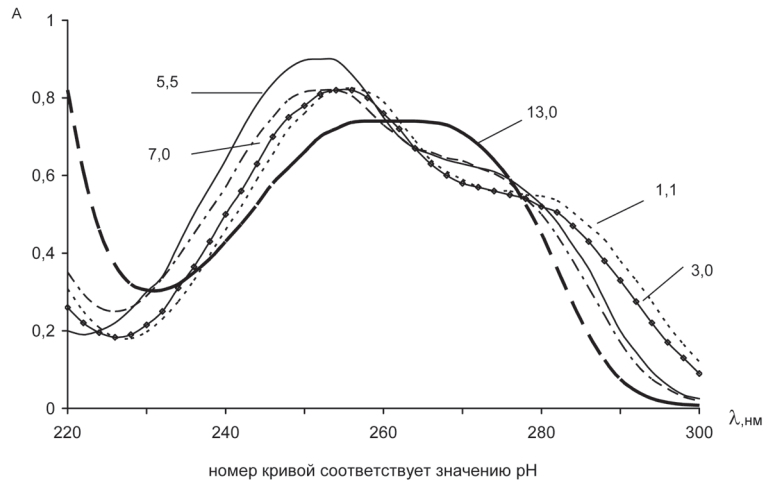


Рис. 1. УФ спектр поглощения 0,0015% раствора ацикловира.

кловира при отмеченных выше оптимальных условиях не будет превышать допустимую.

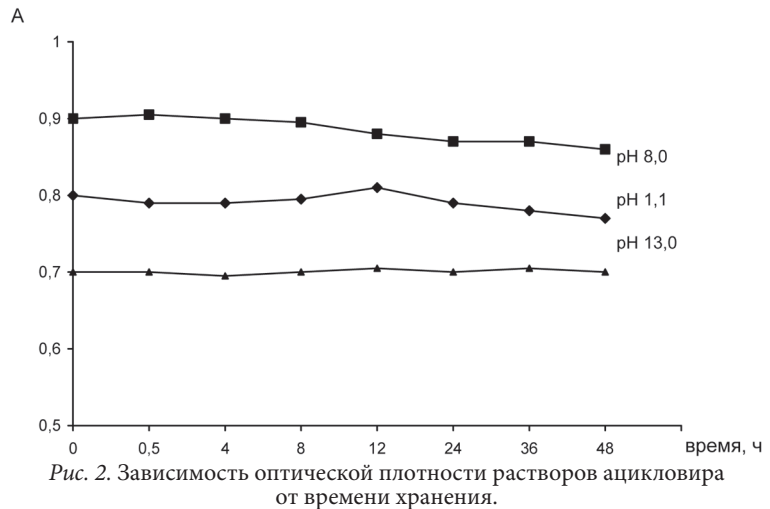


Рис. 2. Зависимость оптической плотности растворов ацикловира от времени хранения.

В связи с тем, что удельные показатели поглощения ацикловира и феррицианида калия не совпадают, необходимо рассчитать коэффициент пересчета [3]. Результаты экспериментальных исследований по определению коэффициента пересчета ацикловира по феррицианиду калия представлены в таблице 1.

Разработанные условия спектрофотометрического определения ацикловира позволили предложить методику количественного определения ацикловира в субстанции.

Методика количественного определения ацикловира в субстанции по феррицианиду калия либо по рабочему

Таблица 1

Результаты определения коэффициента пересчета для спектрофотометрического анализа ацикловира по внешнему образцу сравнения феррицианиду калия

a_{oc}	A_{oc}	$A_{1\%}^{1\%}_{1\text{см}}_{oc}$	$a_{вос}$	$A_{вос}$	$A_{1\%}^{1\%}_{1\text{см}}_{вос}$	$K_{пер}$	Метрологические характеристики (n=10, p=95%)
0,0932	0,4535	486,59	0,1447	0,5735	39,63	0,0815	$\bar{E} = 0,0813$
0,1025	0,4921	480,10	0,1447	0,5638	38,96	0,0812	$S^2 = 0,0000001$
0,0992	0,4763	480,14	0,1403	0,5452	38,86	0,0809	$S = 0,0003$
0,1021	0,5017	491,38	0,1381	0,5528	40,03	0,0815	$S \bar{\sigma} = 0,0001$
0,1019	0,4935	484,30	0,1340	0,5302	39,57	0,0817	$\Delta X = 0,0002$
0,1011	0,4881	482,79	0,1395	0,5452	39,08	0,0810	$E\% = 0,24$
0,1003	0,4841	482,65	0,1365	0,5361	39,27	0,0814	$S_r = 0,003$
0,1020	0,4962	486,47	0,1451	0,5751	39,63	0,0815	
0,0981	0,4711	480,22	0,1407	0,5467	38,86	0,0809	
0,0926	0,4559	492,33	0,1385	0,5544	40,03	0,0813	

стандартному образцу (PCO) ацикловира: точную массу препарата (0,1000 г) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 0,1М раствором гидроксида натрия и перемешивают. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 261 нм в кювете с длиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют 0,1М раствор гидроксида натрия. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора внешнего образца сравнения феррицианида калия либо PCO ацикловира.

Методика приготовления раствора внешнего образца сравнения феррицианида калия: точную массу феррицианида калия (0,1400 г) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1М раствора гидроксида натрия, доводят объем раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. 5 мл

полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1М раствором гидроксида натрия до метки и перемешивают.

Методика приготовления PCO ацикловира аналогична методике приготовления анализируемого образца ацикловира.

Результаты количественного определения ацикловира в субстанции представлены в таблице 2.

Анализ приведенных результатов показывает, что при спектрофотометрическом определении ацикловира по внешнему образцу сравнения феррицианиду калия и по PCO ацикловира получены сопоставимые результаты. Относительная погрешность определения не превышает 0,48%.

Методика спектрофотометрического определения с ис-

Таблица 2

Результаты спектрофотометрического определения ацикловира по внешнему образцу сравнения феррицианиду калия и по PCO ацикловира

№ серии	Образцы сравнения	Метрологические характеристики (n=10, P=95%)						
		$\bar{\sigma}$	S^2	S	$S \bar{\sigma}$	ΔX	$E\%$	S_r
031002	феррицианид калия	99,81	0,2525	0,5025	0,1899	0,47	0,47	0,005
	ацикловир	99,73	0,2486	0,4986	0,1884	0,46	0,46	0,005
051202	феррицианид калия	99,76	0,1697	0,4120	0,1557	0,38	0,38	0,004
	ацикловир	99,83	0,2678	0,5175	0,1956	0,48	0,48	0,005
010103	феррицианид калия	99,87	0,2714	0,5210	0,1969	0,48	0,48	0,005
	ацикловир	99,89	0,2174	0,4662	0,1762	0,43	0,43	0,005

пользованием внешнего образца сравнения характеризуется хорошей воспроизводимостью (S_r не превышает 0,005) [5].

Проведена сравнительная оценка разработанной методики с методикой нормативного документа, которая показала преимущества методики спектрофотометрического определения по внешнему образцу сравнения: доступность, экспрессность, высокая воспроизводимость, отсутствие высокотоксичных реактивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ацикловир. НД 42-5172-01. 2001. – 15 с.
2. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Плетенёва Т.В. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств // Вестник РУДН. Сер. медицина. – 2003. – Т. 24. №5. – С.66-70.
3. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Артасюк Е.М. Оптические характеристики внешних образцов сравнения для

спектрофотометрии // Люминесценция и лазерная физика: Труды VII межд. школы-семинара. Иркутск, 2003. – С.87-93.

4. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Спектрофотометрическое определение бендазола // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №8. – С.42-44.

5. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского, М.: РЛС-2008, 2007. – Издание 16. – С.146.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 24 -34 -47, e-mail: ips1961@rambler.ru, illelena@rambler.ru, Илларионова Елена Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.х.н.; Сыроватский Игорь Петрович – доцент, к.фарм.н.; Федотов Сергей Владимирович – аспирант.

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ирина Борисовна Фаткуллина

(Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, ректор – д.п.н., проф. член-корр. РАО С.В. Калмыков, кафедра акушерства-гинекологии и педиатрии, зав. – к.м.н., доц. И.Б. Фаткуллина; ГУЗ Республиканский перинатальный центр, г. Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. А.В. Борголов)

Резюме. Проведено суточное мониторирование артериального давления у 153 беременных в преэклампсией в третьем триместре беременности, из них 73 беременных русской национальности и 80 бурятской. Выявлены особенности суточного профиля артериального давления у беременных бурятской национальности с тяжелой преэклампсией, характеризующиеся наличием патологических суточных индексов АД, таких как non-dipper и night-piker. У беременных русской национальности более высокие уровни систолического артериального давления за сутки и особенно днем.

Ключевые слова: преэклампсия, суточный мониторинг артериального давления, русские, буряты.

THE ETHNIC FEATURES OF DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE OF ABORIGINAL POPULATION – WOMEN OF BURYAT REPUBLIC WITH PREECLAMPSIA

I.B. Fatkullina

(Buryat State University, Ulan-Ude; Buryat Republican Perinatal Center)

Summary. Daily monitoring of arterial pressure have been research in 153 pregnant women with preeclampsia, 73 were Russian women and 80 were Buryat ones. There have been revealed the features of daily monitoring of arterial pressure in Buryats women with severe preeclampsia characterizing with presence of pathological daily indexes of AP, such as non-dipper and night-piker. Maximum systolic blood pressure, especially during day time, was registered in pregnant woman of Russian nationality.

Key words: preeclampsia, daily monitoring of arterial pressure, Russian, Buryats.

По данным ВОЗ, преэклампсия (ПЭ) является наиболее распространенным осложнением беременности с недостаточно изученной этиологией, патогенезом и отсутствием радикальных методов лечения [2,8,9]. В России данное осложнение беременности стабильно занимает 2-3 место в структуре причин материнской смертности и является основной причиной перинатальной заболеваемости [4,7,10].

На сегодняшний день существует около 40 различных теорий этиологии и патогенеза ПЭ. Практически все исследователи сходятся во мнении, что не существует единого механизма развития ПЭ, а наблюдается сочетанное воздействие множества этиологических факторов [8,9]. В литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные выявлению влияния этнической принадлежности на течение ПЭ [1,4,7].

Целью исследования являлось изучение особенностей показателей суточного мониторинга артериального давления у беременных с ПЭ в условиях разных этнических групп, проживающих на территории Республики Бурятия.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие беременные, выразившие добровольное информированное согласие на участие в нём, которые были разделены на следующие группы: 1 – 47 беременных бурятской национальности с ПЭ легкой степени, 2 – 43 беременных русской национальности с ПЭ легкой степени, 3 – 33 беременных бурятской национальности с ПЭ тяжелой степени, 4 – 30 беременных русской национальности с ПЭ тяжелой степени. Исследования проведены в третьем триместре беременности.

Всем обследованным беременным женщинам проводили общеклинические и акушерские исследования, а также суточный мониторинг артериального давления с помощью аппарата «Инкарт» (Россия, г.Санкт-Петербург).

Монитор представляет собой порта-

тивный аппарат, предназначенный для автоматического неинвазивного измерения АД осциллометрическим методом с общим временем мониторирования до 48 часов, у свободно передвигающихся пациенток.

Изучение материалов исследования проводилось с использованием программы статистического пакета Statistica v. 6.0. Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова. В зависимости от нормальности распределения использовали критерий Стьюдента, при ненормальном распределении данных значимость различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$ [5].

Результаты и обсуждение

Артериальная гипертензия является кардинальным симптомом ПЭ, в связи с чем проведено сравнительное изучение параметров суточного мониторинга артериального давления у беременных с ПЭ в исследуемых группах. Многократное измерение артериального давления в течение суток позволяет установить истинные значения артериального давления и улучшает возможности диагностики и контроля за эффективностью гипотензивной терапии [3,6].

При анализе суточного профиля артериального давления у беременных с ПЭ легкой и тяжелой степени были получены статистически значимые различия по-

Таблица 1
Показатели суточного мониторирования артериального давления у буряток и русских с преэклампсией легкой степени

Показатель	Бурятки с преэклампсией легкой степени (n=47)	Русские с преэклампсией легкой степени (n=43)	p
Сутки: САД среднее максимальное, мм рт.ст.	143,66±9,86	149,78±13,02	0,03
День: САД максимальное, мм рт.ст.	143,38±9,94	149,07±9,38	0,05

Примечание: p – значимость различий между группами.

казателей между группами в дневные, ночные часы и за сутки в целом (табл. 1 и 2).

У беременных русской национальности с легкой ПЭ значимо выше систолическое артериальное давление за сутки в целом и в дневное время (табл. 1).

Однако при тяжелой ПЭ в ночные часы систолическое и диастолическое давление выше у беременных бурятской национальности.

Показатели суточного мониторинга артериального давления у буряток и русских с преэклампсией тяжелой степени

Показатель	Бурятки с преэклампсией тяжелой степени (n=33)	Русские с преэклампсией тяжелой степени (n=30)	p
Сутки: САД среднее максимальное, мм рт.ст.	145,48±2,30	149,53±8,41	0,01
День: САД максимальное, мм рт.ст.	145,15±2,64	149,03±8,91	0,01
Ночь: ДАД среднее минимальное, мм рт.ст.	79,21±5,63	71,76±3,58	0,04
САД минимальное, мм рт.ст.	110,06±5,92	97,30±4,04	0,003

Примечание: p – значимость различий между группами.

Из таблицы 2 видно, что у беременных русской национальности с ПЭ тяжелой степени днем и за сутки в целом максимальное систолическое артериальное давление значимо выше, чем в группе буряток с тяжелой ПЭ ($p < 0,01$). В ночные часы минимальное систолическое артериальное давление и минимальное среднее диастолическое артериальное давление выше в группе буряток с тяжелой ПЭ, чем у русских с тяжелой ПЭ ($p < 0,04$; $p < 0,003$).

Анализ показателей нагрузки высоким артериальным давлением – индекса измерений артериальной гипертензии, также индекса времени артериальной гипертензии, индекса площади артериальной гипертензии выявил отличия.

Циркадный индекс систолического артериального давления выше у русских – 7,18, у буряток – 5,00 ($p < 0,003$).

Анализ показателя нагрузки высоким артериальным давлением – индекса измерений артериальной гипертензии в дневное время для систолического давления у

русских составил 26,20%, у буряток – 18,78% ($p < 0,02$).

При изучении показателей артериального давления в ночное время выявлено, что беременные русской популяции с тяжелой ПЭ в 48,5% снижают артериальное давление, 12% из этой группы являются овердипперами ($p < 0,003$), у лиц бурятской национальности только 31% является диппером ($p < 0,02$), 3% овердиппером, а 22,4% являются найтпикерами как по систолическому, так и по диастолическому артериальному давлению, против 1,5% ($p < 0,03$) в группе беременных русской национальности.

Таблица 2

Наибольшее количество церебро-васкулярных и кардиальных катастроф приходится на ранние утренние часы, т.к. в это время суток наблюдается значительная активация симпатoadренальной, ренин-ангиотензиновой систем, глюкокортикоидной функции, повышение агрегации тромбоцитов и снижение фибринолитической активности крови. По величине и скорости утреннего подъема артериального давления выявлены значимые различия у беременных с тяжелой преэклампсией.

Максимальная величина утреннего подъема систолического артериального давления зарегистрирована у русских с ПЭ тяжелой степени – 33,87±2,64 мм рт.ст., что свидетельствует о значительном падении артериального давления ночью, по сравнению с бурятками с тяжелой ПЭ – 22,03±4,34 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Скорость повышения систолического артериального давления также более высокая в данной группе – 11,67±2,45 мм рт.ст., по сравнению с беременными бурятской национальности – 6,81±1,76 мм рт.ст. ($p < 0,007$).

Выявлены этнические особенности суточного профиля артериального давления у беременных бурятской национальности с тяжелой ПЭ, характеризующиеся часто встречающимся отсутствием ночного снижения артериального давления, повышением диастолического давления ночью. У беременных русской национальности более высокие уровни систолического артериального давления за сутки и особенно днем. Полученные данные необходимо учитывать при проведении профилактических и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотова Ц.Ц. Закономерности и механизмы перестройки систем пол – антиоксидантной защиты и гормональной регуляции при осложненном течении беременности у женщин Усть-Ордынского бурятского автономного округа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2005. – 26 с.
2. Васечко Т.М. Дифференцированные подходы к выбору акушерской тактики у беременных с гестозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 23 с.
3. Жилкова О.В., Барбараиш О.Л., Артымук Н.В. Показатели суточного мониторинга АД у женщин с осложненным и неосложненным течением беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – №5. – С.34-38.
4. Жовтун Л.М. Основные факторы риска во время беременности у буряток // Матер. 8-го Российс. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С.88-89.
5. 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.

6. Мурашко Л.Е., Губарева М.С., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. Значение суточного мониторинга артериального давления в оценке степени тяжести гестоза // Проблемы беременности. – 2006. – №11. – С.44-49.
7. Протопопова Н.В., Болотова Ц.Ц., Кравчук Н.В. Особенности течения беременности и родов у коренных жительниц Усть-Ордынского автономного бурятского округа // Матер. 5-го Российс. науч. форума «Охрана здоровья матери и ребенка». – М., 2006. – С.233-234.
8. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский мед. журнал. – 2007. – №3. – С.114-117.
9. Савельева Г.М., Караганова Т.А., Куриер М.А., Конопляников А.Г. Некоторые актуальные вопросы акушерства // Акушерство и гинекология. – 2006. – №3. – С.3-7.
10. Садчиков, Д.В. Архангельский С.М., Елютин Д.В. Прогноз течения и исхода тяжелого гестоза при оперативном родоразрешении // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №1. – С.31-35.
11. Токова З.З., Фролова О.Г. Гестоз и материнская летальность // Вест. Рос. Ассоц. акуш-гин. – 2005. – №3. – С.52-55.

Информация об авторе: 670031, г.Улан-Удэ, ул.Солнечная 4а, тел 8(3012)41-77-04. e-mail: fib1971@mail.ru, Фаткуллина Ирина Борисовна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи

СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ*Надежда Сергеевна Кущёва*

(Курский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.А. Лазаренко, кафедра биологии, медицинской генетики и экологии, зав. – д.м.н., проф. В.П. Иванов)

Резюме. Частота развития алкогольных психозов, по данным ВОЗ, в среднем составляет около 10%. Вопрос о причинах возникновения и механизмах развития алкогольных психозов по-прежнему остаётся открытым и определяет актуальность новых исследований. В исследовании представлена работа по комплексному изучению генетических и средовых факторов, влияющих на формирование алкогольной зависимости, осложненной алкогольными психозами. Описаны некоторые особенности клинической картины заболевания, социально-биологического и психологического статуса больных, перенесших алкогольные психозы. При изучении психологического портрета больных алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы, проведен анализ самосознания личности, особенностей трансформации компонентов самосознания (самопознания, самоотношения, саморегуляции).

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольные психозы, социально-биологические и психологические факторы развития, самосознание личности.

SOME SOCIAL, BIOLOGICAL, CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS, SUFFERING FROM ALCOHOLISM AND ALCOHOLIC PSYCHOSIS*N.S. Kuscheva*

(Kursk State Medical University)

Summary. The frequency of development of alcoholic psychosis is about 10%. The question of the causes and the mechanisms of development of alcoholic psychosis is still open and defines an urgency of new research. This research is a complex study of genetic and environmental factors, influencing the formation of an alcoholic addiction complicated by alcoholic psychoses. Some features of a clinical manifestation of the disease, socially-biological and psychological status of the patients who have experienced alcoholic psychoses are described. While studying the psychological portrait of a patient, suffering from alcoholism and alcoholic psychosis, the analysis of self-consciousness of personality, features of transformation of the components of self-consciousness (self-actualization, self-relations, self-regulation) has been conducted.

Key words: alcoholism, alcoholic psychosis, socially-biological and psychological factors of development, consciousness of personality.

Алкогольные психозы представляют собой психотические состояния с острым, затяжным или хроническим течением, возникающие у больных с синдромом зависимости от алкоголя средней и конечной стадии.

Частота развития алкогольных психозов чётко коррелирует с уровнем потребления алкоголя и, по данным ВОЗ, в среднем составляет около 10% [8]. 6% населения России обнаруживают бесспорные признаки зависимости от алкоголя. На 20 состоящих под наблюдением в наркологических кабинетах больных алкоголизмом приходится один алкогольный психоз в течение года. Почти каждый пятый (19,5%) госпитализированный больной с алкогольной зависимостью – больной с алкогольным психозом. Отмечают также определённый патоморфоз хронического алкоголизма в сторону увеличения количества тяжёлых и атипичных алкогольных делириев, раннего развития первого делирия (через 3-5 лет со времени начала заболевания), развитие алкогольных психозов подростков. Многие современные авторы считают, что появление психотических расстройств у больного алкоголизмом свидетельствует о переходе заболевания в развёрнутую, тяжёлую стадию [3,4]. Увеличение частоты психических расстройств вследствие употребления алкоголя свидетельствует о неблагоприятной алкогольной ситуации. Показатель первичной заболеваемости алкогольными психозами – чувствительный маркер алкогольной ситуации.

Алкогольный делирий – одно из наиболее тяжелых ургентных состояний, связанных с приемом алкоголя, обычно развивается в трудоспособном возрасте (от 25 до 60 лет), причем наиболее часто – от 40 до 50 лет. Известно, что алкогольный делирий составляет, по различным данным, от 1/2 до 3/4 всех случаев алкогольных психозов. Тяжелый алкогольный делирий чаще возникает в тех случаях, когда длительность злоупотребления алкоголем превышает 10-15 лет. Однако в последние годы отмечается тенденция к значительному сокращению этого срока [9].

Смертность больных алкогольными психозами в разных учреждениях и регионах РФ колеблется от 0,5 до 4%. Перенесенные алкогольные психозы усиливают проявления хронической алкогольной энцефалопатии. В первую очередь на это указывают снижение профессиональных способностей, потеря социальных, семейных связей, совершение асоциальных поступков.

В настоящее время считают, что в развитии алкогольных психозов большую роль играет сочетание нескольких факторов – эндогенная и экзогенная интоксикация, нарушение обмена веществ (прежде всего нейромедиаторов центральной нервной системы), иммунные расстройства [1,2,8]. Среди экзогенно-органических вредностей наибольшее значение отводят последствиям черепно-мозговых травм, хроническим соматическим заболеваниям. Нельзя отрицать определённую роль наследственного фактора, возможно, определяющего несовершенство механизмов гомеостаза [6,8].

Таким образом, вопрос о причинах возникновения, механизмах развития алкогольных психозов по-прежнему нуждается в продолжение системного изучения ввиду актуальности данной проблемы.

Цель данной работы – изучение в совокупности особенностей социально-биологического статуса, клинических проявлений, а также психологического портрета (особенностей трансформации компонентов самосознания) у больных с алкогольной зависимостью, перенесших алкогольные психозы.

Материалы и методы

Всего в исследованиях приняло участие 122 больных с синдромом зависимости от алкоголя, перенесших алкогольные психозы, находившиеся на стационарном лечении в Старооскольском наркодиспансере и в психиатрическом отделении Старооскольской ЦРБ. Из них 100 (82%) человек – мужчины, 22 (18%) – женщины. Возраст больных – от 22 до 66 лет, средний возраст со-

ставил $39,0 \pm 0,87$ лет.

В исследование включались больные со стажем злоупотребления алкоголем не менее пяти лет. Критерии исключения для обеих групп – наличие коморбидной патологии (зависимости от алкоголя с эндогенными психическими расстройствами), сочетанного употребления алкоголя и других психоактивных веществ.

На момент обследования 41 (33,6%) больных находились на стационарном лечении по поводу абстинентного состояния с делирием, 50 (41,0%) – алкогольного галлюциноза, 1 (0,8%) – с алкогольным бредовым расстройством, 30 (24,6%) больных лечились в связи с абстинентным синдромом средней и тяжелой степени 2 и 3 стадий алкоголизма, но имели в анамнезе перенесенные алкогольные психозы. Диагноз верифицирован по критериям МКБ-10.

Исследование больных проводилось на 10-20 день госпитализации в стационар, после купирования психотической симптоматики, клинических проявлений синдрома отмены алкоголя.

Основные методы исследования – метод общеклинического обследования, клинко-генеалогический, экспериментально-психологический и статистические методы.

Для систематизации данных использовалась специально разработанная анкета, включающая 122 параметра, отражающих социально-биологический статус больных, данные общеклинического исследования, психологические характеристики. Перед заполнением анкеты в соответствии с современными этическими стандартами с больных было получено добровольное информированное согласие.

Общеклиническое обследование больных проводилось по принятой в клинической практике схеме: уточнялись жалобы на момент осмотра, социальный и семейный статус, преморбидные особенности, объективное состояние больного, сомато-неврологический и психический статус.

Наследственный характер заболевания изучался с помощью клинко-генеалогического метода, который включал сбор генетического анамнеза у пробандов с последующим графическим изображением родословных и изложением легенд.

При изучении психологических особенностей использовалась методика В.И. Моросановой «Стиль саморегуляции поведения» (ССПМ), созданная в Психологическом институте РАО в лаборатории психологии саморегуляции (В.И. Моросанова, 2004). Вопросник SSPM состоит из 46 утверждений и работает как единая шкала «Общий уровень саморегуляции», которая характеризует уровень сформированной индивидуальной системы саморегуляции произвольной активности человека. Утверждения опросника входят в состав шести шкал (по 9 утверждений в каждой), выделенных в соответствии с основными регуляторными процессами планирования, моделирования, программирования, оценки результатов, а также и регуляторно-личностными свойствами: гибкости и самостоятельности [12].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием описательной статистики в компьютерной программе Statistica 6,0. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных больных отмечается стойкая социально-трудовая и семейная дезадаптация. Большинство из них – неработающие люди – 88 (72,6%) больных, с низким материальным достатком – 90 (73,8%). Выявлены нарушения семейного статуса: 39 (32,0%) больных расторгли брак, причиной, как правило, являлось злоупотребление спиртным, лишь половина обследованных – 57 (46,7%) больных проживают в семье, 29 (23,8%) опрошенных не имеют детей.

Таблица 1
Данные социального статуса больных

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Место жительства:		
село	22	18,0
город	95	77,9
бомж	5	4,1
Образование:		
начальное	1	0,8
среднее	28	22,9
средне-специальное	85	69,7
высшее	8	6,6
Семейное положение:		
женат (замужем)	41	33,6
холост (не замужем)	19	15,6
в разводе	39	32,0
гражданский брак	16	13,1
вдовец (вдова)	7	5,7
Наличие детей:		
нет детей	29	23,8
один	63	51,6
двое	26	21,3
более двух	4	3,3
Судимость:		
не судим	94	77,1
судим 1 раз	21	17,2
судим 2 и более раз	7	5,7
Материальное положение:		
бедственное	51	41,8
тяжелое	39	32,0
удовлетворительное	21	17,2
хорошее	11	9,0

Только 4 (3,3%) больных характеризуют психоэмоциональную обстановку в семье как «хорошую», стабильную; 46 (37,7%) больных сообщают о неблагополучии в семье (одиночество, либо, напротив, частые ссоры, непонимание со стороны родственников, их нежелание принять алкоголизацию больного).

При изучении клинических особенностей выявлено, что для больных, перенесших алкогольные психозы, характерен ранний возраст начала алкоголизации и формирования алкогольной зависимости: у 87 (71,3%) больных знакомство с алкогольными напитками произошло до 19 лет, систематическое употребление у 89 (73%) больных отмечалось в возрасте до 30 лет.

Большинство больных данной группы употребляют спиртные напитки в форме истинных запоев, а именно 59 (48,4%) больных; 30 (24,6%) – в форме перемежающегося пьянства. Как правило, предпочитаемый вид алкоголя – крепкие спиртные напитки, в том числе сурrogаты.

Вторая стадия алкоголизма, выявленная у большинства больных, характеризовалась интенсивным патологическим влечением к спиртным напиткам, не сопровождавшимся борьбой мотивов, и утратой количественного и ситуационного контроля. Больные употребляли высокие дозы алкоголя: максимальная толерантность в этой группе больных составляла $1,2 \pm 0,5$ л крепких спиртных напитков в сутки. У 65 (53%) больных становились систематическими алкогольные амнезии по типу палимпсестов. У 95 (77,9%) больных выявлялась средняя степень абстинентного синдрома, а ремиссии характеризовались нестойкостью и кратковременностью.

Среди обследованных 80 (65,6%) больных имели соматические осложнения вследствие употребления алкоголя: со стороны желудочно-кишечного тракта – у 37 (30,3%) больных, нервной системы – у 36 (29,5%), сердечно-сосудистой – у 7 (5,8%) больных. Причем только 19 (15,6%) больных отмечали в анамнезе те или иные перенесенные соматические заболевания до формирования алкогольной зависимости.

Обращает на себя внимание большой процент больных, перенесших черепно-мозговые травмы: в 44 (36,1%) случаев – однократно, а в 23 (18,9%) – два и более раза.

У 81 (66,4%) больного алкогольные психозы отмечались однократно, а у 41 (33,6%) – два и более раза.

Среди обследованных уже прибегали к стационарному лечению 64 (52,5%) больных, в основном, получали кратковременную дезинтоксикационную терапию, но амбулаторно продолжали лечение только 2 (1,6%) больных (эпизодически принимали сенсibiliзирующую терапию, получали психотерапевтическую помощь).

Известно, что достаточно часто приём алкоголя сопровождается употреблением других психоактивных веществ. В настоящем исследовании подавляющее большинство больных, страдающих алкогольной зависимостью, курят – 102 (83,6%), эпизодически употребляют наркотики 12 (9,9%), отмечают употребление наркотических веществ в анамнезе – 27 (14,0%).

Таблица 2
Семейный анамнез обследованных больных

Признак	Число больных	
	абс.	%
Вредные привычки матери:		
курение	11	9,0
алкоголь	13	10,7
курение и алкоголь	6	4,9
отсутствуют	92	75,4
Вредные привычки отца:		
курение	13	10,7
алкоголь	19	15,6
алкоголь и курение	77	63,1
курение и наркотики	0	0
отсутствуют	13	10,7
Психические заболевания в анамнезе:		
у отца	3	2,5
у матери	3	2,5
у братьев (сестер)	2	1,6
отсутствуют	96	78,7
у дальних родственников	18	14,7
Злоупотребление алкоголем в анамнезе:		
у отца	53	43,4
у матери	1	0,8
у отца и матери	6	4,9
у братьев, сестёр	1	0,8
у родителей и братьев (сестер)	33	27,1
у других родственников	9	7,38
отсутствует	19	15,6
Суициды в семье:		
были	16	13,1
не были	74	60,7
не знаю	32	26,2

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами // Психиатрия и психофармакология. – 2001. – №3. – С.76-79.
2. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости

При изучении семейного анамнеза больных обращает на себя внимание значительная роль микросоциальных факторов в формировании алкоголизма. Более чем у половины больных установлены такие особенности семейного воспитания, как условия «ежовых рукавиц» – у 36 (29,5%) больных, гипоопека – у 39 (32%), отчужденность от родителей – у 3 (2,5%), гиперопека – у 1 (9,0%) больного. Подобные патологические формы воспитания в детском и подростковом возрасте могут быть инициаторами начала формирования зависимостей, в том числе и от алкоголя.

Риск развития алкоголизма повышается при наличии вредных привычек у родителей больных. Только 13 (10,7%) больных сообщили об отсутствии у их отцов вредных привычек. Отцы у 90 (73,8%) обследованных курили, а у 86 (70,5%) – злоупотребляли алкоголем. 17 (13,9%) больных отметили, что их матери курили, а у 16 (13,1%) – матери систематически употребляли спиртные напитки.

Убедительно доказано, что среди биологических факторов, формирующих развитие алкоголизма, значительное место принадлежит наследственному предрасположению [1,8]. Наследственные механизмы в развитии алкогольной зависимости в нашем исследовании подтверждаются клинико-генеалогическим анализом трёх поколений. У 103 (84,4%) обследованных выявлено наличие алкогольной зависимости у родственников в 3 поколениях. Только у 19 (15,6%) больных не выявлено наследственной отягощенности по факту злоупотребления алкоголем, среди них у 12 (9,8%) – при тщательном распросе не обнаружено фактов злоупотребления спиртными напитками у родственников, а 7 (5,7%) – не владели достаточной информацией о семейном анамнезе.

Среди обследованных 44 (36,1%) больных указали на наличие у родственников 1 и 2 поколений осложнений злоупотребления алкоголем: алкогольной болезни печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения сердечного ритма. В семейном анамнезе у 36 (29,5%) больных имеются родственники 1-2 поколения, умершие в результате соматических осложнений алкоголизма. У 18 (14,8%) больных родственники погибли в результате алкоголизации: в драке, в пожаре, в автокатастрофе. Отцы и деды ещё у 16 (13,1%) больных страдали алкоголизмом, перенесли алкогольный психоз и совершили суицид в пьяном виде.

В результате психологического обследования выявлено, что только у 2 (1,6%) больных выявлен гармоничный личностный профиль. У большинства обследованных больных – 120 (98,4%) – имел место акцентуированный личностный профиль на фоне среднего общего уровня саморегуляции у 74 (60,7%). Данные по отдельным шкалам очень неоднородные, при этом отмечается неразвитость регуляторно-личностных свойств (самостоятельности, гибкости, устойчивости). Самосознание людей с алкогольной зависимостью имеет противоречивые характеристики. Выражена тенденция к неадекватной, амбивалентной самооценке, отмечается менее четкий и бедный образ Я, склонность не принимать ответственность за свое поведение на себя. В целом больные характеризуются зависимостью от внешних обстоятельств, несамостоятельностью, низкой осознанностью и устойчивостью целей, не критичностью к своим действиям, низкой социальной адаптацией.

Таким образом, комплексное изучение социально-биологических, общеклинических, психологических особенностей больных, перенесших алкогольные психозы, даёт более полную картину этиопатогенеза и клинической картины этих заболеваний, расширяет базу для формирования лечебно-реабилитационных программ.

от психоактивных веществ // Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. – М.: Медпрактика, 2001. – С.13-33.

3. Гофман А.В. Клиническая наркология. – М.: Миклож, 2003. – С.90-151.

4. Иванец Н.Н. Актуальные проблемы алкоголизма //

Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 6. №3. – С.100-105.

5. Кузьминов В.Н., Юрченко Н.П., Юрченко А.Н. Диагностические и терапевтические проблемы при острых психозах у лиц с алкогольной зависимостью // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 9. № 3. – С.31-33.

6. Минко А.И., Линский И.В. Наркология – М.: ЭКСМО, 2004. – С.314-318.

7. Моросанова В.И. Опросник «Стиль саморегуляции поведения». – М.: Когито-Центр, 2004. – С.4-42.

8. Наркология. Национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.445-448, 473-475.

9. Сиволоп Ю.П., Савченков В.А., Аксельрод Б.А. и др. Алкогольный делирий в общей клинической практике // Медицина критических состояний. – 2004. – №2. – С.30-36.

Информация об авторе: 309537, Белгородская область, Старооскольский р-он, с.Каплино, ул. Подгорная, д.5, раб. (4725)22-12-27, e-mail: kuscheva@mail.ru, Кущёва Надежда Сергеевна – заочный аспирант кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, врач-психиатр, заведующая психиатрическим отделением

© КРИВЕНЦЕВ Ю.А., БИСАЛИЕВА Р.А., ИШМАМЕДОВА Л.М., НОСКОВ А.И., РАМАЗАНОВ М.В. – 2011
УДК 616.155.16:576.8.077.3

НОВЫЙ СПОСОБ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ГЕМОГЛОБИНОВОГО СПЕКТРА

Юрий Алексеевич Кривенцев¹, Рината Альбкалиевна Бисалиева¹, Лия Маратовна Ишмамедова²,
Андрей Игоревич Носков¹, Магомед Валединович Рамазанов¹

¹Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики, зав. – д.м.н., проф. Д.М. Никулина;

²Филиал №8 Окружного военного клинического госпиталя Северо-Кавказского военного округа, командир – подполковник Ю.А. Белкин, отделение терапии, начальник – подполковник Л.М. Ишмамедова)

Резюме. Впервые сконструирована селективная иммунодиффузионная тест-система на эмбриональный гемоглобин с порогом чувствительности $4,25 \pm 0,22$ мг/л. Разработаны оптимальные алгоритмы количественного анализа гемоглобинов HbA₁, HbA₂, HbF и HbP. Впервые создана и успешно апробирована комплексная схема оценки гемоглобинового спектра по основным типам гемоглобина (HbA₁, HbA₂, HbF и HbP), отличающаяся специфичностью, надежностью ($r=0,98$), чувствительностью (порог от $1,7 \pm 0,29$ до $2,13 \pm 0,3$ мг/л), точностью ($\pm 1,2\%$), значимостью ($p < 0,001$), экономичностью.

Ключевые слова: гемоглобины, иммунохимия, количественный анализ.

A NEW METHOD FOR CLINICAL EVALUATION OF HEMOGLOBIN SPECTRUM

Y.A. Kriventsev¹, R.A. Bisaliev¹, L.M. Ishmamedova², A.I. Noskov¹, M.V. Ramazanov¹

¹Astrakhan State Medical Academy; ²Branch № 8 of Military Hospital of North Caucasian Military District)

Summary. The selective immunodiffusion test system for fetal hemoglobin with a sensitivity threshold $4,25 \pm 0,22$ mg/l has been developed for the first time. The optimal algorithms for quantitative analysis of hemoglobin HbA₁, HbA₂, HbF and HbP have been developed. The complex scheme of assessment of hemoglobin spectrum on the main types of hemoglobin (HbA₁, HbA₂, HbF and HbP) has been created and successfully tested, which is notable for the specificity and reliability ($r = 0,98$), sensitivity (threshold of $1,7 \pm 0,29$ to $2,13 \pm 0,3$ mg/l), accuracy ($\pm 1,2\%$), significantly ($p < 0,001$), and economy.

Key words: hemoglobin, immunochemistry, quantitative analysis.

К наиболее физиологически значимым типам гемоглобина человека относят гемоглобины взрослого HbA₁, HbA₂, фетальный (HbF) и эмбриональный гемоглобин (HbP). Литературные данные последних лет свидетельствуют о повышении интереса к отдельным типам гемоглобина как диагностически значимым маркерам при патологии красной крови, онкопатологии, гипоксиях и др. [4,6,7,10,11].

В современной клинической практике для индикации гемоглобинов в качестве стандартного применяется унифицированный гемоглобинцианидный метод, рекомендованный комитетом по стандартизации Европейского и Международного Общества по Гематологии [2,5]. Этот метод не отличается избирательностью: с его помощью определяется лишь общее количество гемоглобина крови, а не отдельных его типов. Даже в случае определения щелочестойчивой фракции гемоглобина по Зингеру и Бетке регистрируются несколько типов гемоглобина, а не только фетальный [12].

В последние годы появились единичные работы по изучению отдельных типов гемоглобина с помощью иммунохимических тест-систем [7,8,11]. Преимуществом иммунохимических методов является их высокая специфичность, чувствительность. Кроме того, эти методы позволяют исследовать сложные биологические смеси без какой-либо предварительной очистки и выделения исследуемого белка.

Таким образом, моделирование моноспецифиче-

ских иммунохимических тест-систем на основные типы гемоглобина и разработка комплексной схемы оценки гемоглобинового спектра крови актуально и целесообразно.

Цель работы: создание комплексной иммунохимической схемы оценки гемоглобинового спектра.

Материалы и методы

Исследование было проведено в период с 2005 по 2010 гг. на биологическом материале общей численностью 485 образцов. Объектом исследования являлись гемоглобины типов A₁, A₂, F и P.

Исходным материалом для фракционирования HbA₁ и HbA₂ являлась кровь доноров и здоровых беременных женщин; для очистки HbF – пуповинная кровь здоровых новорожденных и ткани плодов; для очистки HbP – эмбриональный материал сроком гестации 5-9 нед.

В работе применяли методы механически-термического гемолиза, комбинированной щелочной денатурации (поэтапная обработка гемолизата раствором сульфата аммония 50% насыщенности и 1,2 М раствором едкого натра с последующей седиментацией при 8000 g), препаративного электрофореза в агаровом геле на 0,1 М цитратном буфере pH 6,0 (в авторской модификации), электрофореза в полиакриламидном геле, ионообменной и гель-проникающей хроматографии [1,9].

Антисыворотки получали иммунизацией кроликов

породы «шиншилл» дробными дозами чистого антигена с адьювантом Фрейнда по общепринятой схеме. При моделировании тест-систем применяли: выделение α -цепей пара-хлормеркурибензоатом, истощение путем иммуноаффинной хроматографии на Bio Gel P-200, иммуноэлектрофорез по Грабару и Уильямсу [1].

Для индикации белков в биоматериале использовали: унифицированный гемоглобинцианидный метод (по инструкции Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники МЗ РФ 17.06.2000), определение фетального гемоглобина по Бетке [12]; определение общего спектрофотометрически при 280 и 260 нм по Варбургу, иммунодиффузионное титрование по Ouchterlony в модификации Н.И. Храмовой и Г.И. Абелева, РИД по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви [13], ракетный электрофорез в агаровом геле по С.В. Laurell [1].

Для статистического анализа результатов исследования был использован лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для каждой выборки вычисляли средние величины (M), среднее квадратичное отклонение (σ), среднюю ошибку средней арифметической (m). С целью определения значимости различий сопоставляемых величин применялся критерий t Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия F Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки межгрупповой зависимости проводился линейный корреляционный анализ Пирсона (коэффициент корреляции – r). Корреляция считалась высокой при приближении модульной величины r к единице. Статистические взаимосвязи между показателями оценивались применением корреляционного, регрессионного анализа и методов многомерной статистики [3,9].

Результаты и обсуждение

Ранее нами были получены новые сведения по физико-химическим свойствам HbA_1 , HbA_2 , HbF и HbP и разработаны оптимальные алгоритмы фракционирования по каждому из названных протеинов [6,7].

В ходе данной работы очищенные препараты HbA_1 , HbA_2 , HbF и HbP использовали для получения специфических антисывороток путем иммунизации кроликов. Верификацию полученных антисывороток проводили методами: иммунохимического сопоставления (по Оухтерлони) с соответствующими антигенными композитами, иммуноэлектрофорезом и специфическим окрашиванием бензидиновым и гваяколовым методами.

В результате проведенной работы впервые создана специфическая иммунохимическая тест-система на HbP , в которой тест-антигеном является экстракт тканей эмбриона (срок – 6-9 недель) в рабочем разведении 1/8-1/16. Порог чувствительности (ПЧ) тест-системы $4,25 \pm 0,22$ мг/л ($p < 0,01$).

Смоделированы специфические иммунохимические тест-системы на:

HbF , в которой тест-антигеном является гемолизат пууповинной крови в разведении: 1/64-1/256, ПЧ – $2,21 \pm 0,26$ мг/л ($p < 0,005$);

HbA_1 , тест-антиген – гемолизат крови взрослых доноров в разведении: 1/128-1/512, ПЧ – $3,24 \pm 0,18$ мг/л ($p < 0,01$);

HbA_2 , тест-антиген – очищенный препарат HbA_2 в разведении: 1/32-1/64, ПЧ – $4,42 \pm 0,19$ мг/л ($p < 0,01$).

Иммунохимические тест-системы были использованы для моделирования оптимальных способов индика-

ции изучаемых типов гемоглобина.

Для количественного анализа HbF разработан способ ракетного электрофореза в агаровом геле с додецилсульфатом натрия [8]. Корреляционный анализ Пирсона показал высокую прямую линейную зависимость концентрации HbF от квадрата диаметра кольца преципитации ($r=0,96$; $p < 0,001$). Преимущества способа: селективность; высокая чувствительность (ПЧ – $1,7 \pm 0,29$ мг/л); точность (максимальная погрешность $\pm 2\%$); значимость определения, в том числе и при определении малых величин гемоглобина ($p < 0,01$; $F=8,4$); экономия времени (9-12 ч).

Предложен и успешно апробирован способ восходящей трехэтапной индикации HbP , включающий: РИД-тестирование в тест-системе с двойным наполнением лунки антисывороткой (ПЧ – $2,13 \pm 0,19$ мг/л); классическое РИД-тестирование (ПЧ – $4,25 \pm 0,22$ мг/л) и титрование в тест-системе в кратных разведениях антигена. В каждом последующем этапе тестировали только пробы, положительно прореагировавшие на предыдущем этапе.

Разработаны способы количественного анализа HbA_1 и HbA_2 , основанные на методе радиальной иммунодиффузии по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви. Способы отличаются: специфичностью, чувствительностью (ПЧ от $2,1 \pm 0,32$ до $2,9 \pm 0,41$ мг/л; $\sigma=0,08$); точностью (максимальная погрешность $\pm 2,8\%$); значимостью определения, в том числе и при определении малых величин гемоглобина ($F=6,9$, $p < 0,01$); экономией трудозатрат за счет сокращения времени методики (не более 12 ч).

Создана новая комплексная схема количественной оценки гемоглобинового спектра по основным типам гемоглобина. Алгоритм предлагаемой схемы включает: определение общего гемоглобина (Hb) унифицированным гемоглобинцианидным методом; определение HbA_2 , HbF и HbP (при необходимости) описанными методами индикации и определение уровня HbA_1 , как разности между количеством общего Hb и HbA_2 , HbF , HbP .

В рамках этой работы проведен сравнительный анализ HbA_1 , HbA_2 и HbF описанными иммунохимическими способами, параллельно с определением общего Hb гемоглобинцианидным методом, у 148 доноров с профессиональной выборкой по полу (74 мужчины и 74 женщины) (табл. 1). Анализ показал, что средние значения концентрации HbA_1 , HbA_2 и HbF , в пересчете на относительные единицы от общего Hb составляют 94,3%, 2,1% и 2,9% соответственно. Статистический анализ показал высокую положительную корреляцию между

Таблица 1

Показатели общего гемоглобина и его изоформ в исследуемой группе

Тип Hb	Методика определения	Концентрация (г/л)	σ	% Hb
Общий Hb (n=148)	Унифицированный гемоглобинцианидный метод	$145,8 \pm 24,4$	15,62	100
HbA_1 (n=148)	Радиальная иммунодиффузия по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви	$137,5 \pm 19,7$	13,09	94,3
HbA_2 (n=148)	Радиальная иммунодиффузия по Манчини в модификации Фехей и Мак-Келви	$3,07 \pm 0,12$	0,10	2,1
HbF (n=148)	Ракетный электрофорез в предлагаемой модификации	$4,24 \pm 0,19$	0,16	2,9

суммой концентраций HbA_1 , HbA_2 и HbF (в мг/л), определенных иммунохимически и концентрацией общего гемоглобина, определенной гемоглобинцианидным методом ($r=0,98$). Ошибка метода составляет 0,68%.

Преимущества разработанной схемы: комплексность анализа по общему Hb и важнейшим его изоформам; специфичность; высокая чувствительность (порог чувствительности от $1,7 \pm 0,29$ до $2,13 \pm 0,3$ мг/л); точность (максимальная погрешность $\pm 1,2\%$); значимость ($p < 0,001$); экономия трудозатрат за счет исключения из общей схемы этапа иммунохимического определения HbA_1 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Галь Э., Медьеша Г., Верещи Л. Электрофорез в разделении биохимических макромолекул. – М.: Знание, 1982. – 446 с.
2. Гаранина Е.Н. Качество лабораторного анализа. Факторы, критерии и методы оценки. – М.: Лабинформ, 1997. – С.16-18.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Даистаянц Г.А. Клиническая гематология. – Киев: Здоровье, 1973. – С.45-72.
5. Делекторская Л.Н., Пименова Л.М., Кадашева О.Г. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации) // Клин. лаб. диагностика. – М., 1992. – №1/2. – С.49-59.
6. Кривенцев Ю.А. Гемоглобины человека: иммунобиохимическая характеристика и медико-биологическое значение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 42 с.
7. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М., Бисалиева Р.А. Иммунохимический анализ концентрации фетального гемоглобина в крови новорожденных мальчиков и девочек с внутриутробной гипоксией // Омский научный вестник. – Омск, 2006. – Т. 46. №9. – С.272-274.
8. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М., Бисалиева Р.А. Способ количественного определения фетального гемоглобина человека // Патент №2310204 (7 с). Приоритет от 13.03.06. Оpubл. 10.11.2007. – БИ №31.
9. 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» // Сиб. мед. журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
10. Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. – М.: Наука, 1985. – С.115-167, 301-314.
11. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София: Медицина и физкультура, 1968. – С.278-310.
12. Токарев Ю.Н., Ахундова А.Н., Андреева А.П. Иммунохимический метод ряда гемоглобинопатий: Метод, рекомендации. – Баку: Новая книжная типография, 1982. – 9 с.
13. Betke K., Marte H.R., Schlift I. Hemoglobin in Blood. // Nature. – 1979. – Vol. 184. – P.1877-1878.
14. Fahey J.L., McKelvey E.M. Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates // J. Immunol. – 1965. – P.84-90.

Информация об авторах: 414000. г. Астрахань, ул. Бакинская 121, ГОУ ВПО АГМА Росздрава (кафедра биохимии с курсом КЛД), тел. (8512)-44-74-96, e-mail: rabbit1630@mail.ru, astgosp@yandex.ru, oboltys_72@rambler.ru, ramasmv@yandex.ru, Кривенцев Юрий Алексеевич – доцент, д.м.н.; Бисалиева Рината Альбакалиевна – ассистент, к.м.н.; Ишмамедова Лия Маратовна – начальник отделения; Носков Андрей Игоревич – доцент, к.м.н.; Рамазанов Магомед Валединович – ассистент.

© ШАГДУРОВА Э.А. – 2011
УДК 612.13:616.831-005

ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Эржена Анатольевна Шагдурова

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

Резюме. Обследованы пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии. Пациенты были разделены на 2 группы: обладающие и не обладающие признаками повышенной метеочувствительности. Проведен клинико-неврологический осмотр, для оценки выраженности вегетативной дисфункции применен опросник академика А.М. Вейна, исследованы вегетативные пробы. У пациентов с ДЭ, обладающих повышенной метеочувствительностью, установлена выраженная вегетативная дисфункция с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, дисциркуляторная энцефалопатия, метеочувствительность.

EVALUATION OF AUTONOMIC REGULATION IN METEOSENSITIVE PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

E.A. Shagdurova

(Irkutsk State Medical University)

Summary. Comparative investigation of patients with discirculatory encephalopathy has been conducted. All the patients were divided into 2 groups depending of level of meteosensitivity: meteosensitive and non meteosensitive. We performed clinical-neurological examination. To determine vegetative dysfunction we used A.M. Wein's questionnaire and some vegetative test. In patients with discirculatory encephalopathy with meteosensitivity of higher level expressed vegetative dysfunction with prevalence of sympathetic nervous system activity has been noted.

Key words: autonomic system, discirculatory encephalopathy, meteosensitivity.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) одна из наиболее частых форм хронических сосудистых заболеваний головного мозга [4]. Одним из факторов патогенеза ДЭ является нарушение функционирования надсегментарных вегетативных образований. В то же время сама ДЭ проявляется не только когнитивными, двигательными нарушениями, но и вегетативными расстройствами, играющими значимую роль в развитии хронической сосудистой недостаточности [1,5,6]. Как известно, вегетативная нервная система обеспечивает гомеостаз и адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам окружающей среды. При дисбалансе вегетативной регуляции факторы внешней среды оказывают большее влияние на организм человека, и это, в частности, может проявляться метеотропностью (повышенной метеочувствительностью).

Данное обстоятельство побудило нас исследовать состояние вегетативной нервной системы у пациентов ДЭ, обладающих повышенной метеочувствительностью.

Материалы и методы

Исследование проводилось в клинике нервных болезней им. Х.-Б.Г. Ходоса Иркутского государственного медицинского университета. Обследован 141 пациент с ДЭ I-II стадии. Клинический диагноз установлен в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга [4], а также существующими критериями ДЭ [2] и подтвержден лабораторными, инструментальными данными. В ходе клинического исследования пациенты были разделены на две группы:

I – основная группа – 80 пациентов, обладающие признаками повышенной метеочувствительности, средний возраст составил $64,4 \pm 9,2$ лет, мужчин было 31, женщин – 49, и II группа – сравнения – 61 пациент, не имеющие признаков повышенной метеочувствительности. В её состав входили 41 мужчин и 20 женщин, средний возраст больных $61,7 \pm 8,2$ лет. Средний возраст пациентов в обеих группах не отличался. Все больные выразили добровольное согласие на участие в исследовании.

Исследование не были включены пациенты, у которых были диагностированы ДЭ III стадии, выраженное снижение когнитивных функций, определяемых по тесту Mini Mental State Examination (MMSE, ниже 20 баллов), тяжелая соматическая патология.

Оценка вегетативных функций проводилась с помощью опросника А.М. Вейна для выявления вегетативной дисфункции по субъективным данным (ВДС), вегетативного индекса Кердо (ВИК), ортоклиностагической пробы для исследования вегетативного обеспечения деятельности и глазосердечного рефлекса Ашнера-Даньини для исследования вегетативной реактивности.

При обработке полученных результатов использованы общепринятые методы вариационной статистики. Оценка значимости статистических различий проведена параметрическими и непараметрическими методами с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Мету сопряженности признаков оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициентов сопряженности качественных признаков Спирмена. Различия рассчитывали как статистически значимые при $p < 0,05$. Расчеты осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA, 1999).

Результаты и обсуждение

По опроснику А.М. Вейна вегетативная дисфункция определяется при показателе, превышающем 15 баллов. В настоящем исследовании установлена вегетативная дисфункция в двух группах больных. В группе больных, обладающих повышенной метеочувствительностью, получены более выраженные показатели ВДС, и средний уровень составил $50,03 \pm 12,2$ балла, а в группе контроля – $24,72 \pm 12,3$ балла ($p < 0,001$). Такие данные можно объяснить наличием у исследуемых пациентов хронической недостаточности мозгового кровообращения, которая в свою очередь приводит к развитию вегетативного дисбаланса [1,3].

При расчете ВИК между исследованными группами зарегистрировано статистически значимое различие ($p < 0,01$) по критерию Манна-Уитни. Интегральная оценка (Me, Q_1 , Q_3) в первой группе составила -4,9 (-20,6; 10,3) баллов, а во второй – -13,7 (-25,2; 0) баллов. В группе пациентов, обладающих повышенной метеочувствительностью по данным ВИК, симпатикотония встречалась чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2 = 15,3$, $p < 0,001$).

Исследование глазосердечного рефлекса Ашнера-Даньини выявило статистически значимое различие замедления ЧСС в двух группах ($p < 0,01$, по критерию Манна-Уитни). В первой группе уменьшение ЧСС про-

исходит на $1,26 (-3; 1)$ мин⁻¹, а во второй – на $2,92 (-4; -1)$ мин⁻¹, что свидетельствует о пониженной вегетативной реактивности, более выраженной у пациентов, обладающих повышенной метеочувствительностью.

Активная ортоклиностагическая проба проведена по стандартной методике, ее результаты отражены в

Таблица 1
Показатели выполнения активной ортоклиностагической пробы у больных дисциркуляторной энцефалопатией, Me (Q_1 , Q_3)

Показатель	Метеочувствительные пациенты, (n=53)	Не метеочувствительные пациенты, (n=46)
Исходно: САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. ЧСС, мин ⁻¹	130,0 (119; 139) * 79,0 (70; 86) 69,9 (62; 77) **	125,6 (119; 133) * 77,2 (71; 83) 64,6 (58; 72) **
Стоя: САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. ЧСС, мин ⁻¹	118,7 (107; 126) 82,3 (73; 89) 87,0 (75; 98) ***	117,0 (110; 125) 80,2 (72; 87) 78,4 (70; 87) ***
При возвращении в исходное положение: САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. ЧСС, мин ⁻¹	133,0 (122; 144) * 79,3 (71; 86) 68 (60; 75) *	129,2 (120; 136) * 77,8 (72; 84) 64,1 (58; 70) *

Примечание: значимость различий * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,0001$.

таблице. Данные таблицы свидетельствуют об исходно более высоких уровнях артериального давления и ЧСС в группе метеочувствительных пациентов, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Переход в вертикальное положение в первой группе приводил к снижению САД на $11,1 (-20; -1)$ мм рт.ст. с одновременным ростом ДАД на $3,2 (-2; 9)$ мм рт.ст. и ЧСС на $16,7 (11; 22)$ мин⁻¹ ($p < 0,001$). При возвращении в исходное положение САД увеличивалось на $14,2 (3; 24)$ мм рт.ст. с одновременным снижением ДАД на $2,6 (-7; 2)$ мм рт.ст. и ЧСС на $18,1 (-23; -12)$ мин⁻¹ ($p < 0,001$). В группе пациентов, не обладающих повышенной метеочувствительностью, в ортостазе отмечено снижение САД на $7,8 (-15; 0)$ мм рт.ст. с увеличением ДАД на $2,8 (-2; 9)$ мм рт.ст. и ЧСС на $13,9 (10; 19)$ мин⁻¹ ($p < 0,001$). Клиноположение приводило к увеличению САД на $12 (3; 18)$ мм рт.ст., снижению ДАД и ЧСС на $2,04 (-8; 2)$ мм рт.ст. и $14,5 (-19; -11)$ мин⁻¹ соответственно ($p < 0,001$). В исследованных группах динамика артериального давления и ЧСС была одинаковой, но ортостаз и клинозамедление в первой группе статистически значимо больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Согласно вышесказанному у метеочувствительных пациентов отмечается недостаточное вегетативное обеспечение деятельности и снижены адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы.

Корреляционный анализ показал прямую умеренную взаимосвязь между уровнем метеочувствительности и результатом опросника А.М. Вейна ($r = 0,67$; $p < 0,0001$), ВИК ($r = 0,3$; $p < 0,001$), что свидетельствует о высоком уровне метеочувствительности у симпатикотоников.

Таким образом, полученные результаты показывают, что наиболее выраженные вегетативные изменения обнаружены у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, имеющих повышенную метеочувствительность. Они выражаются в сдвиге вегетативного равновесия в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы, недостаточностью вегетативного обеспечения деятельности, что отражает дисфункцию надсегментарных образований вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1998. – 740 с.
2. Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: методические рекомендации / Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: ММА, 2000. – 31 с.

3. Мокина Т.В., Доцанников Д.А., Антипенко Е.А., Густов А.В. Взаимосвязь вегетативной дисфункции и степени выраженности когнитивного дефицита у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – №5. – С.246-249.

4. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений

головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85. №9. – С.1281-1288.

5. Шутов А.А., Пустоханова Л.В. Вегетативные нарушения в формировании клинических проявлений начальных форм сосудистых поражений головного мозга // Журн. не-

врол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1992. – №5. – С.59-61.

6. Ficek S.K., Wittrock D.A. Subjective stress and coping in recurrent tension-type headache // Headache. – 1995. – Vol. 35. №5. – P.455-460.

Информация об авторе: 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера 54, e-mail: eshagdurova@mail.ru, Шагдурова Эржена Анатольевна – аспирант

© ДАНИЛИНА Т.В., БУШМЕНКОВ Д.С., МИРОНОВ А.Н., МАКАРОВА М.Н. – 2011

УДК 616.37-002:615.24

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ ПРОТИВ ЯДА ГАДЮКИ ОБЫКНОВЕННОЙ В ОТНОШЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Татьяна Викторовна Данилина¹, Дмитрий Сергеевич Бушменков¹, Александр Николаевич Миронов¹, Марина Николаевна Макарова²

(¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, генеральный директор – Л.В. Григорьев, управление регистрации и медицинских исследований, начальник – А.Е. Ершов; ²ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», генеральный директор – В.Г. Макаров)

Резюме. В данной статье представлены результаты лабораторно-экспериментального изучения препарата Сыворотка против яда гадюки обыкновенной (далее «Сыворотка») на модели острого панкреатита, в результате которого доказана высокая эффективность «Сыворотки» в отношении острого панкреатита, соизмеримая с эффективностью препарата октреатид.

Ключевые слова: сыворотка против яда гадюки, острый панкреатит, специфическая активность.

STUDY OF SPECIFIC ACTIVITY OF SERUM AGAINST POISON OF VIPER ORDINARY CONCERNING ACUTE PANCREATITIS

T.V. Danilina¹, D.S. Bushmenkov¹, A.N. Mironov¹, M.N. Makarova²
(¹FSUC «SIC «Microgen» MOHSD RF, Moscow; ²St-Peterburg Institute of Pharmacy)

Summary. The results of laboratory-experimental study of the preparation Serum against poison of viper ordinary (further - Serum) on the model of acute pancreatitis have been presented. As a result of research, efficiency of the preparation concerning acute pancreatitis, comparable with the efficiency of preparation Sandostatin has been proved.

Key words: serum against poison of viper, acute pancreatitis, specific activity.

Острый панкреатит – одно из самых частых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Несмотря на применение современных методов консервативного и оперативного лечения, летальность при остром панкреатите остается очень высокой, поэтому разработка эффективных методов лечения остается актуальной. Клинически и патогенетически острый панкреатит сходен с состоянием, которое развивается при отравлении змеиным ядом (сем. гадюковых). Химически яд гадюки представляет собой высококонцентрированный раствор пищеварительных ферментов, которые напоминают по своей структуре ферменты секрета поджелудочной железы (сериновые протеазы – трипсин, химотрипсин, эластазу). В литературе описаны случаи возникновения острого панкреатита после укуса змеи [9]. Учитывая эти данные, проведено лабораторно-экспериментальное исследование по изучению специфической активности «Сыворотки» в отношении острого панкреатита.

Цель работы: изучение специфической активности Сыворотки против яда гадюки обыкновенной в отношении острого панкреатита.

Материалы и методы

Исследование проводили на лабораторно-экспериментальной базе – ЗАО «СПб институт фармации» в соответствии с требованиями нормативной документации Российской Федерации. Перед началом исследования протокол рассматривался и утверждался Комиссией по биоэтике на предмет соответствия принципам гуманного обращения с лабораторными животными. Исследование проводили на Калифорнийских кроликах-самцах. Количество животных, используемое в исследовании, было достаточно для получения стати-

стически значимых результатов. В течение 14 дней до включения в исследование животные проходили период адаптации. В экспериментальные группы отбирали животных без признаков отклонения внешнего вида методом рандомизации. Индукцию острого панкреатита осуществляли путем перевязки большого протока поджелудочной железы с одновременной стимуляцией функции поджелудочной железы пероральным введением метформина. Оперативное вмешательство по перевязке большого протока поджелудочной железы проводили под наркозом. В качестве анестезирующего вещества был использован «Золетил-50». В течение первых суток после операции животные находились под наблюдением, на 4 сутки было начато введение исследуемых препаратов. В качестве препарата сравнения был использован Сандостатин, который используется в хирургической практике для лечения острого панкреатита. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Исследуемые препараты вводили в течение трех дней, начиная с 4 суток после оперативного вмешательства. Дозы для введения препаратов рассчитывали на основании данных массы тела животных. Внутривенное введение осуществляли в краевую вену уха кролика. Подкожное введение производили в область холки. Клинический осмотр каждого животного проводили один раз до начала введения и ежедневно в последующем.

В течение эксперимента производили определение биохимических показателей сыворотки крови – АСТ, АЛТ, α -амилазы, билирубина, щелочной фосфатазы, компонентов калликреин-кининовой системы крови (α -1-протеиназный ингибитор, α -2-макроглобулин, 12- α -калликреин зависимый фибринолиз); гематологических показателей – СОЭ, лейкоцитарной формулы. Забор крови на лабораторные исследования осуществляли из краевой вены уха.

Таблица 1

Характеристика экспериментальных групп

№ группы	Количество животных	Способ введения	Препарат/ схема лечения
1 группа (интактная)	3	Подкожно	Раствор NaCl, 0,9% 3 раза/сут в течение 3 сут
2 группа (контрольная)	4	Внутривенно	Раствор NaCl, 0,9% 1 раз/сут – 3 сут
3 группа (контрольная)	4	Подкожно	Раствор NaCl, 0,9% 3 раза/сут в течение 3-х дней
4 группа (сравнения)	6	Подкожно	«Сандостатин» 100 мкг 3 раза/сут по 100 мкг в течение 3 сут
5 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 900 АЕ 2 сут – 750 АЕ 3 сут – 600 АЕ
6 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 750 АЕ 2 сут – 600 АЕ 3 сут – 450 АЕ
7 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 600 АЕ 2 сут – 450 АЕ 3 сут – 300 АЕ
8 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 450 АЕ 2 сут – 300 АЕ 3 сут – 150 АЕ
9 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 900 АЕ 2 сут – 600 АЕ 3 сут – 300 АЕ
10 группа (опытная)	6	Внутривенно	«Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме: 1 сут – 750 АЕ 2 сут – 450 АЕ 3 сут – 150 АЕ

На 8 сутки исследования экспериментальных животных подвергали эвтаназии методом воздушной эмболии, после чего проводили патоморфологическое исследование.

Для комплексной оценки экспериментальных данных вводили ранжирование: интактной группе присваивали минимальный ранг, далее ранги присваивались по мере негативного сдвига показателя.

Для проведения статистической обработки полученных результатов были использована программа Statistica 6.0. Для всех данных была применена описательная статистика. Статистически значимые отличия определялись при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Во всех экспериментальных группах, за исключением интактной, наблюдались клинические симптомы интоксикации: пониженная активность, ослабление мышечного тонуса, вялость, выпадение шерсти. Реакция на взятие в руки была у всех низкой, вокализация при перемещении у всех отсутствовала. Прирост массы тела животных в течение эксперимента в интактной группе животных не прекращался, в экс-

периментальных группах с острым панкреатитом прирост массы тела был равен нулю или же отрицателен. У животных, получавших «Сыворотку», наблюдалась менее выраженная потеря массы тела.

Гибель животных регистрировалась в четырех экспериментальных группах. В таблице 2 приведены данные по гибели экспериментальных животных.

Как видно из таблицы 3, в экспериментальных группах показатель смертности был несколько ниже, за исключением группы животных, получавших исследуемый препарат «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» по схеме «900/750/600». В группах животных, получавших препарат Сандостатин и «Сыворотку» согласно схемам 750/600/450, 600/450/300, 450/300/150 и 900/600/300, летальных случаев зарегистрировано не было.

По данным лабораторных исследований установлено, что моделирование острого панкреатита в асептических условиях приводило к развитию асептического воспаления, которое характеризовалось слабо выраженным сдвигом в лейкоцитарной формуле крови и увеличением СОЭ. Применение исследуемых препаратов (Сандостатина и «Сыворотки») не оказывало существенных изменений в картине клинического анализа крови, однако в некоторых исследуемых группах показатели СОЭ и лейкоцитарный сдвиг были менее выраженными.

По данным биохимического анализа, отмечалась тенденция к снижению уровня α -амилазы при применении «Сыворотки» согласно схемам 900/750/600 и 450/300/150. Наиболее эффективен оказался исследуемый препарат, применяемый по схеме 750/600/450. Данные по оценке этого показателя представлены в таблице 3.

Таблица 2

Уровень смертности животных в течение 7 суток эксперимента

№	Группа	Пало		Выжило	% смертности до введения	% смертности в период введения препаратов	Ранг * 10
		1-3 сутки	4-7 сутки		1-3 сутки	4-7 сутки	4-7 сутки
1	Интактная	0	0	3	0	0	10
2	Контроль 1	2	0	2	50	0	10
3	Контроль 2	1	0	3	25	0	10
4	Сандостатин	0	0	6	0	0	10
5	900/750/600	1	1	4	33	25	20
6	750/600/450	0	0	6	0	0	10
7	600/450/300	0	0	6	0	0	10
8	450/300/150	0	0	6	0	0	10
9	900/600/300	0	0	6	0	0	10
10	750/450/150	1	0	5	17	0	10

Примечание: ранжирование влияния препаратов на уровень смертности производили по показателям гибели животных, начиная с 4 суток исследования (первый день введения препаратов). Показатель смертности в данной работе является критическим, поэтому ранг был умножен на 10 соответственно уровню значимости показателя.

Уровень билирубина и щелочной фосфатазы в крови экспериментальных животных с острым панкреатитом был намного выше, чем у интактных животных. Применение исследуемых препаратов приводило к

Таблица 3

Уровень а-амилазы в крови экспериментальных животных в динамике, МЕ/л, М±m

№	Группа	Сроки, сутки					
		0	3	4	5	6	7
1	Интактная	653±31 n=3	678±28 n=3	726±8 n=3	680±26 n=3	694±32 n=3	669±29 n=3
2	Контроль 1	946±211 n=3	2867±880 n=3	1896±625 n=2	1110±413 n=2	1259±263 n=2	639±279 n=2
3	Контроль 2	753±18 n=3	1952±630 n=3	2241±533 n=3	1742±489 n=3	1590±339 n=3	852±61 n=2
4	Сандостатин	735±101 n=6	3824±417 n=6	3220±437 n=6	1563±306 n=6	1424±245 n=4	902±58 n=5
5	900/750/600	689±57 n=5	2386±690 n=5	2445±838 n=4	1365±209 n=4	869±146 n=4	888±47 n=6
6	750/600/450	746±64 n=6	2115±467 n=6	1308±179 n=6	1417±243 n=6	1538±208 n=6	799±152 n=6
7	600/450/300	1009±101 n=6	1731±352 n=6	1261±323 n=6	1907±452 n=6	1683±298 n=6	1267±156 n=6
8	450/300/150	631±53 n=6	2365±372 n=6	2299±699 n=6	2361±687 n=6	978±45 n=5	1287±276 n=6
9	900/600/300	619±25 n=6	2613±460 n=6	2629±538 n=6	2255±580 n=5	2392±643 n=6	1539±597 n=5
10	750/450/150	566±23 n=5	1299±186 n=6	1377±543 n=3	1586±404 n=6	1102±277 n=5	889±801 n=5

снижению данных показателей с 3 по 7 сутки наблюдения. Наиболее эффективным оказалось введение

Таблица 4

Уровень билирубина в крови экспериментальных животных в динамике, мкмоль/л, М±m

№	Группа	Сроки, сутки					
		0	3	4	5	6	7
1	Интактная	8±1 n=3	7±2 n=3	6±1 n=3	8±1 n=3	7±1 n=3	6±1 n=3
2	Контроль 1	5±2 n=3	11±1 n=3	13±1 n=3	14±2 n=2	10±1 n=2	12±4 n=2
3	Контроль 2	6±1 n=4	12±1 n=4	13±1 n=4	14±1 n=3	10±2 n=3	11±1 n=2
4	Сандостатин	7±2 n=6	10±1 n=6	13±3 n=5	10±2 n=5	11±3 n=4	10±2 n=3
5	900/750/600	5±1 n=6	11±1 n=5	9±3 n=4	12±1 n=3	14±4 n=2	10±0 n=2
6	750/600/450	7±1 n=6	12±1 n=5	6±1 n=6	5±1 n=4	9±2 n=4	12±2 n=4
7	600/450/300	7±1 n=6	12±1 n=6	9±2 n=6	11±3 n=5	10±1 n=6	9±1 n=6
8	450/300/150	7±1 n=6	10±2 n=6	7±2 n=6	8±2 n=5	12±2 n=5	8±2 n=6
9	900/600/300	6±1 n=6	11±2 n=6	8±2 n=6	12±1 n=4	8±1 n=6	8±2 n=5
10	750/450/150	6±1 n=6	10±2 n=5	13±1 n=5	12±2 n=5	5±1 n=5	7±2 n=5

«Сыворотки» по схемам: 750/600/450 и 750/450/150. Результаты представлены в таблицах 4, 5.

Для оценки действия препарата на калликреин-кининовую систему использовалось определение альфа-2-макроглобулина. Наибольшей эффективностью в отношении уровня альфа-2-макроглобулина обладал препарат Сандостатин и «Сыворотка», применяемая согласно схемам 900/750/600 и 600/450/300.

По данным патоморфологического исследования установлено отсутствие патологических изменений в состоянии внутренних органов в интактной, контрольной и исследуемых группах, за исключением поджелудочной железы. Поджелудочная железа животных интактной группы не имела патологических изменений. В экспериментальных группах, наблюдались сходные изменения в поджелудочной железе. Макроскопически она выглядела в виде уплотненных белесовато-серых узлов в брыжейке двенадцатиперстной кишки. Панкреатический

проток был увеличен в размере, при разрезе выше лига-туры вытекало несколько капель мутноватой жидкости. Микроскопически поджелудочная железа имела дольчатое строение, между дольками наблюдались прослойки соединительной ткани. Жировая ткань была представлена в минимальном количестве, претерпевая дегенеративно-дистрофические или некротические изменения, по-видимому, вследствие активации ферментов поджелудочной железы (в частности липаз) и разрушении ими адипоцитов (жировой некроз или стеатонекроз). В участках стеатонекроза наблюдались очертания стенок адипоцитов в виде их теней, без ядер, часто разрушенных, обрывками лежащих вокруг долек поджелудочной желе-зы. Цитопротекторного дей-

ствия на ткань поджелудочной железы Сандостатина или «Сыворотки».

Таким образом, в ходе эксперимента установлена эффективность препарата Сыворотка против яда гадюки обыкновенной в отношении острого панкреатита, более выраженная в схемах: 900/600/300 АЕ и 750/600/450 АЕ. В этих схемах наблюдалась менее выраженная потеря массы тела, стабилизация гематологических и биохимических показателей, таких как билирубин, щелочная фосфатаза, альфа-2-макроглобулин.

Эффективность исследуемого препарата в отношении моделируемой патологии сравнимой с препаратом сравнения Сандостатин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Земсков В.С. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы. – Киев, 2000. – 32 с.
2. Шлапак И.П., Мищенко Д.Л., Васильев Г.А. Острый панкреатит: профилактика и лечение панкреатической инфекции // Клиническая антибиотикотерапия. – 2004. – Т. 30. №4. – С.10-14.
3. Guideline for the format and content of nonclinical pharmacology/toxicology section of the application», U.S.A., U.S. department of health and human services. – U.S. government printing office, 1987. – 27 p.
4. Methods of determination of chemical substances toxicity and danger / Ed. by I.V. Sanotsky. – M.: Medicine, 1986. – 343 p.
5. Martikainen P., Nyman K., Nevalainen T.J. Toxic effects of human pancreatic and snake and bee venom phospholipases A2 on MCF-7 cells in culture // Toxicol. – 1993. – Vol. 31. №7. – P.835-843.
6. Rau B., Steinbach G., Gansauge F., et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis // Gut. – 1997. – Vol. 41. №6. – P.832- 840.
7. Takeda K., Takada T., Kawarada Y., et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2006. – Vol. 13. – P.42-47.
8. Bergstrom K., et al. An Automated Turbidimetric Immunoassay for Plasma Proteins // J. Clin. Lab. Invest. – 1999. – Vol. 40. – P.637.
9. J. Toxicol. «Clin. Toxicol». – 2003. – Vol. 41. №4. – P.517-518, US.

Информация об авторах: 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская ФГУП «НПО Микроген» Минздравсоцразвития

Таблица 5
Уровень щелочной фосфатазы в крови экспериментальных животных в динамике, Ед/л, М±m

№	Группа	Сроки, сутки					
		0	3	4	5	6	7
1	Интактная	105±7 n=3	106±8 n=3	106±3 n=3	95±5 n=3	95±3 n=3	104±11 n=2
2	Контроль 1	172±27 n=3	112±11 n=3	133±36 n=3	141±36 n=2	142±50 n=2	101±23 n=2
3	Контроль 2	171±5 n=4	155±7 n=4	154±16 n=4	155±18 n=3	144±13 n=3	134±5 n=2
4	Сандостатин	128±14 n=6	118±7 n=6	113±8 n=5	115±11 n=6	117±15 n=4	131±27 n=3
5	900/750/600	178±8 n=6	130±15 n=5	160±19 n=4	149±25 n=3	159±23 n=4	158±24 n=4
6	750/600/450	155±18 n=6	125±16 n=6	147±27 n=6	136±10 n=4	145±15 n=4	108±21 n=6
7	600/450/300	156±11 n=6	124±7 n=6	126±6 n=6	134±4 n=6	135±5 n=6	105±9 n=6
8	450/300/150	148±17 n=6	134±11 n=6	124±14 n=6	129±7 n=5	86±11 n=5	127±11 n=5
9	900/600/300	158±26 n=6	112±18 n=4	121±7 n=6	87±9 n=4	118±8 n=5	137±9 n=5
10	750/450/150	203±11 n=6	135±2 n=5	106±5 n=5	139±6 n=5	131±8 n=5	128±8 n=5

© ПУРЛИК И.Л., ПЕРЕЛЬМУТЕР В.М., БЕЛОБОРОДОВА Е.В. – 2011
УДК 616.36-002.2-06-006.327-036-076

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С ПО ПЕРВИЧНОЙ БИОПСИИ

Игорь Леонидович Пурлик, Владимир Михайлович Перельмутер, Екатерина Витальевна Белобородова
(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. В.М. Перельмутер)

Резюме. Исследовался биопсийный материал от 201 больного хроническим вирусным гепатитом С в форме моноинфекции. Методом логистической регрессии определены морфологические признаки, определяющие будущий тяжелый склероз. Установлено, что сегментальный фиброз ассоциирован с выраженностью внутриклеточного холестаза, перигепатоцеллюлярного фиброза, мелкокапельной жировой дистрофией, пролиферацией желчных протоков.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, прогнозирование фиброза, морфология.

THE POSSIBILITY OF PREDICTION OF EXCESS FIBROSIS WITH THE HELP OF FIRST BIOPSY IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

I.L. Purlik, V.M. Perelmuter, E.V. Beloborodova
(Siberian State Medical University, Tomsk)

Summary. We studied biopsy material taken from 201 patients with chronic hepatitis C in the form of mono-infection. The morphological features, determining future severe sclerosis have been defined by the method of logistic regression. It has been established that septal fibrosis is associated with the expressiveness of intracellular cholestasis, perisinusoidal fibrosis, microvesicular steatosis and proliferation of bile ducts.

Key words: chronic viral hepatitis C, alcoholic disease, prediction of fibrosis, morphology.

Эпидемиологическую ситуацию с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в Российской Федерации следует считать неблагоприятной [1,2,4]. Течение заболевания становится все менее предсказуемым, что часто не позволяет прогнозировать течение патологического процесса. Это касается характера и темпов предцирротической, цирротической трансформаций.

В настоящее время уточнено, что основными факторами скорого фиброза является возраст инфицирования, мужской пол, способ инфицирования, вирусная нагрузка, перегрузка железом и генотип вируса [10,13]. Возможности прижизненного морфологического исследования, к сожалению, чаще всего ограничиваются регистрацией степени активности и стадии хронизации, нередко с констатацией уже имеющегося цирроза. Используемая шкала оценки (METAVIR) биопсий печени подразумевает учет только ступенчатых, зональных некрозов, характера фиброза, игнорируя при этом дру-

гие дистрофические, воспалительные и прочие составляющие всего многообразия обнаруживаемых морфологических изменений в биоптате [12].

В этой связи существует настоятельная необходимость в уточнении возможности прогнозирования прогрессирующего фиброза по данным первичной, часто единственной, биопсии с выявлением морфологических параметров, определяющих избыточное коллагенообразование.

Цель работы: установить прогностические морфологические признаки избыточного коллагенообразования при ХВГС при изолированном течении по данным первичной биопсии.

Материалы и методы

Изучался биопсийный материал, полученный от 201 больного ХВГС за период наблюдения на базе отделе-

ния гастроэнтерологии ОГУЗ ТОКБ с 1998 по 2008 год. Все больные имели двукратное подтверждение обнаружения маркеров гепатотропного вируса типа С серологическим методом, ПЦР (в том числе real time PCR). Больные с регистрацией гепатотропного вируса типа В, D, цирротической трансформацией, раком печени, аутоиммунным гепатитом, болезнями накопления не включались в исследование. В данное исследование не вошли больные с алкогольной зависимостью, опийной наркоманией, описторхозной инвазией. На момент забора материала больные не получали какую-либо терапию, в том числе противовирусную. Группа наблюдения – ХВГС – 201 больной, из которых – 28,3% были женщины и 71,7% мужчины соответственно. Средний возраст вошедших в наблюдение составил $39,1 \pm 14,6$ лет. Стаж заболевания больных с констатацией I стадии хронизации (n=89) составил $8,5 \pm 4,5$ года, при II-III стадиях (n=112) – $9,0 \pm 5,0$ лет (p=0,46). Больные групп с разными степенями выраженности фиброза были сопоставимы по полу, возрасту, жизненной фазе цикла вируса. Пункционная биопсия печени выполнена стандартной иглой Менгини (1,4-1,6 мм диаметр, 70-88 мм длина). Образцы тканей фиксировались в 10% нейтральном формалине. Материал обрабатывался по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Проводилась морфологическая оценка степеней активности (A) и стадии хронизации (F) по шкале METAVIR (1994) [12]. Кроме этого, оценивалась выраженность и встречаемость крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии, пролиферации желчных протоков, перигепатоцеллюлярного склероза, внутриклеточного холестаза, фиброза центральных вен, «плазматизации» портального воспаления, обнаружения лимфоидных фолликулов и агрегатов. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Оценка качественных показателей первичной биопсии выполнялась в созданных прогностических моделях. При этом методом мультиномиальной логистической регрессии (SPSS.12.0) была проведена оценка влияния всех изученных морфологических показателей на зависимую переменную – индекс умеренного, тяжелого фиброза (F II-III) в сравнении со слабым фиброзом (F I). В таблице 1 представлены значения ожидания шансов (ОШ) развития предцирротической трансформации, доверительный интервал (ДИ), Т-отношение и значение р.

Результаты и обсуждение

При анализе биоптатов групп с констатацией I стадии хронизации обращало на себя внимание наличие портального фиброза в виде незначительного утолщения самого тракта с негустой диффузно-очаговой инфильтрацией, представленной лимфоцитами и немногочисленными моноцитами. Предцирротическая трансформация характеризовалась наличием более 3-4 чаще порто-портальных, реже порто-центральных септ в каждой биопсии. При этом сам септальный фиброз, был представлен довольно широкими прослойками фиброзной ткани (до 30% от площади I и II зон печеночного ацинуса). В большинстве случаев септы были умеренно инфильтрированы преимущественно лимфоидными элементами.

В ходе исследования было выявлено, что при изолированном течении ХВГС в качестве показателей, определяющих выраженность фиброза, фигурируют

такие признаки, как внутриклеточный холестаз, перигепатоцеллюлярный фиброз, мелкокапельная жировая дистрофия и пролиферация желчных протоков (табл. 1). Нами было установлено, что при моно- HCV-инфекции внутриклеточный холестаз в 1,5 раза (ДИ 0,95-2,85) повышал шансы развития септального фиброза. Перигепатоцеллюлярный фиброз в 1,9 раз чаще (ДИ 1,31-2,99) определял септальную трансформацию при изолированном течении ХВГС. Кроме этого, было выявлено, что мелкокапельная жировая дистрофия увеличивала шансы развития фиброза II-III стадии в 3,1 раза (ДИ 2,09-5,82), а пролиферация желчных протоков в 3,2 раза (ДИ 2,21-6,12).

Таблица 1

Морфологические предикторы избыточного фиброза при изолированном течении ХВГС (n=201)

Показатель	Т-отношение	р	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
Внутриклеточный холестаз	2,713	<0,001	1,514	0,951	2,851
Перигепатоцеллюлярный фиброз	3,226	<0,001	1,908	1,312	2,991
Мелкокапельная жировая дистрофия	10,281	<0,001	3,126	2,092	5,825
Пролиферация желчных протоков	12,312	<0,001	3,245	2,21	6,121

В настоящее время известно, что лишь гистологическая активность, регистрируемая по встречаемости некрозов, является маркером возможного развития фиброза [10,13]. Результаты настоящего исследования крайне интересны в связи с тем, что выявленные нами морфологические показатели, определяющие предцирротическую трансформацию, не входят ни в одну из шкал гистологической оценки состояния печени печеночной паренхимы, а являются лишь «маркерами» других патологических процессов. Так, по данным немногочисленных исследователей, жировая дистрофия в печени в ряде случаев может определять более высокую некрзовоспалительную активность как при алкогольной болезни, так и при вирусном поражении [3,5,11,14]. О неблагоприятном течении неалкогольного стеатогепатита сообщается все чаще в последнее время [7,9]. Считается, что наличие окисляемого жира в печени достаточно, чтобы явиться триггером каскада ПОЛ с резко возрастающей продукцией ряда цитокинов, таких как TNF-а, IL-6 и IL-8 [15]. Все это в конечном итоге и способствует реализации чрезмерного повреждения гепатоцитов, избыточного фиброза, что, однако, не всегда бывает у больных с жировым гепатозом. Нами обращено внимание, что во всех работах делается акцент на возможность неблагоприятного влияния жировой дистрофии гепатоцитов в целом на выраженность некроза и фиброза при ХВГС [3,5,7,9,11,14]. В тоже время совершенно не оценивается вклад разных типов стеатоза – мелкокапельного, крупнокапельного, в характер морфологических изменений при болезнях печени в целом. Лишь в последние годы появились редкие сообщения о существенном поражении митохондриального аппарата клеток в условиях микровезикулярного стеатоза [13,14].

Оживленная пролиферация желчных протоков при ХВГС, по мнению ряда исследователей, долгое время была взаимосвязана с репликацией вируса в эпителиоцитах дуктул [7,14]. По данным настоящего исследования, обнаружение более чем 2-3 дуктул в сечении портального тракта существенно повышает риск развития предцирротической трансформации. Принимая во внимание, что больные со слабым и тяжелым фиброзом были сопоставимы по фазе жизненного цикла вируса, говорить о прямом влиянии репликации на пролиферацию дуктул и утяжеление фиброза не приходится.

Более чем объяснимым можно считать обнаруженный факт влияния перисинусоидального фиброза на избыточный фиброгенез. Ведь коллагенизация базальной

мембраны гепатоцита приводит к развитию вторичных гипоксических, дистрофических и дисметаболических изменений клеток с последующей атрофией [9,14]. Не исключено, что при развитии перигепатоцеллюлярного фиброза именно печеночные клетки в процессе своего вторичного повреждения могут оказывать стимулирующее влияние на макрофаги, звездчатые клетки, фибробласты (в том числе миофибробласты) [7,8,14].

По нашим данным, внутриклеточный холестаз на 90% увеличивает шанс развития септального фиброза. Согласно данным немногочисленных исследователей, аккумуляция желчного пигмента может быть следствием глубокого повреждения внутриклеточных органелл, однако, более точный механизм и его связь с гепатотропным вирусом установить не удалось [7].

Таким образом, было установлено, что уже по пер-

вичной биопсии можно спрогнозировать вероятность наступления избыточного фиброза при ХВГС. По данным проведенного исследования, существуют морфологические параметры, определяющие крайне высокую вероятность наступления предцирротической трансформации при HCV-инфекции. При анализе первичной биопсии необходимо обращать пристальное внимание на выраженность мелкокапельной жировой дистрофии, внутриклеточного холестаза, пролиферации желчных протоков и перигепатоцеллюлярного фиброза, так как именно эти морфологические параметры определяют тяжелый склероз при ХВГС. Мелкокапельная жировая дистрофия и пролиферация желчных протоков в наибольшей степени (более чем в 3 раза) повышают шансы септального фиброза и предцирротической трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – № 1. – С.20-25.
2. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV инфекции // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – Т. 4. №2. – С.20-37.
3. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. и др. Клинико-морфологические особенности алкогольного гепатита // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С.37-40.
4. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // Журнал микробиологии. – 2000. – №1. – С.50-54.
5. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Банин В.В. и др. Жировая дистрофия гепатоцитов и хронический HCV-гепатит // Архив патологии. – 2000. – №6. – С.27-32.
6. Brunt E., Tiniakos D. Pathology of steatohepatitis (review) // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16. – P.691-707.
7. Brunt E., Ramrakhiani S., Cordes B., et al. Concurrence of histological features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease // Mod Pathol. – 2003. – Vol. 16. – P.49-56.

8. Friedman S. The virtuosity of hepatitis stellate cells // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P.1244-1246.
9. Fromenty B. Microvesicular steatosis and steatohepatitis. Role of mitochondrial Dysfunction and Lipid Peroxidation // Hepatol. – 1997. – Vol. 26. №1. – P.13-23.
10. Ghany M., Kleiner D. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P.97-104.
11. Pessione F., Degos F., Marcelhn D., et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C // Hepatology – 1998. – Vol. 27. – P.1717-1722.
12. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. 1Pt 1. – P.15-20.
13. Mauss T., Berg S., Rockstroh J.K., Sarazini C. Hepatology, a clinical textbook. – Duesseldorf, Germany: Flyuing Publisher, 2009. – 501 p.
14. Mueller S., Millonig G., Seitz H. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. №28. – P.3462-3471.
15. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. №20. – P.1467-1476.

Информация об авторах: 634050 г. Томск, Московский тракт, 2 кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, тел. (3822) 528-339, e-mail: igor0812@gambler.ru, Пурлик Игорь Леонидович – доцент, к.м.н.; Перельмутер Владимир Михайлович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Белобородова Екатерина Витальевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

© ПРОХОРОВА Ж.В., ФОМИНА Н.А., ДОЛГИХ В.В. – 2011
УДК 616.12-008.331.1:616-053.5

ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Жанна Владимировна Прохорова, Наталья Алексеевна Фомина, Владимир Валентинович Долгих
(Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор – чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова)

Резюме. Предложен способ коррекции артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), основанный на комбинированном воздействии на большого биологически обратной связи (БОС) в сочетании со школой здоровья для подростков с ЭАГ. В исследовании принимало участие 62 подростка. Применение данного способа коррекции оказало положительное влияние на состояние пациентов, что отразилось на показателях САД и ДАД, способствовало устойчивому снижению артериального давления и долговременной нормализации эмоционального статуса.

Ключевые слова: подростки, эссенциальная артериальная гипертензия, заболеваемость артериальной гипертензией, факторы риска эссенциальной артериальной гипертензии, мониторинг артериальной гипертензии, раннее выявление артериальной гипертензии.

POSSIBLE WAYS OF CORRECTION OF PSYCHOEMOTIONAL CHANGES IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Z. Prokhorova, N. Fomina, V. Dolgikh
(Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk)

Summary. The way of correction of arterial pressure in teenagers with essential arterial hypertension (EAH) is offered,

based on the combined influence of biologically feedback on a patient in combination with school of health for adolescents with EAH. 62 adolescents took part in research. Application of the given way of correction has shown positive influence on a condition of patients, that has an effect on indicators the SAP and DAP, promoted stable decrease in arterial pressure and long-term normalization of the emotional status.

Key words: adolescents, arterial hypertension, monitoring of an arterial hypertension, early revealing arterial hypertension, risk factors of arterial hypertension.

Последнее десятилетие характеризовалось повышенным вниманием к здоровью детей подросткового возраста. Подтверждением тому являются множество исследований по данной проблеме [2,3,6,9,10]. Выраженное ухудшение здоровья подростков, объясняющееся негативным влиянием различных факторов, актуализируют проблему изучения здоровья данного контингента населения [6,10]. Высокий уровень значимости этой проблемы обусловлен, во-первых, особой важностью подросткового периода для всей последующей жизни человека; во-вторых, наличием негативных тенденций в состоянии здоровья современных российских школьников; в-третьих, тем, что именно подростки представляют собой потенциал трудового и популяционного ресурса России [3].

Результаты исследований здоровья подростков показывают, что в структуре показателей заболеваемости данного контингента населения большой удельный вес имеют заболевания сердечно-сосудистой системы, и в частности болезни, сопровождающиеся повышенным кровяным давлением. Обращает на себя внимание высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) [9]. Так, удельный вес артериальной гипертензии среди населения в возрастной группе от 15 лет и старше составляет около 40,0% [1].

Для снижения риска развития тяжелых осложнений эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) важно своевременное назначение грамотной гипотензивной терапии, в которую обязательно входят мероприятия по изменению образа жизни. Профилактика и обучение больного являются реальной возможностью успешно лечить ЭАГ, устраняя факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний немедикаментозными способами.

Известно, что одним из патогенетических факторов, приводящих к эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) у детей и подростков, является психоэмоциональное напряжение, которое рассматривается как разрешение своеобразной вегетативной реакции личности нерациональным путем [4]. При этом эмоциональная сфера подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) обладает рядом особенностей, таких как неуравновешенность, агрессивность, эмоциональная лабильность, тревожность, что способствуют снижению устойчивости к стрессу и ухудшению возможности адаптации и, таким образом, служат закрепляющим звеном в формировании синдрома эссенциальной артериальной гипертензии.

В связи с чем, коррекция психоэмоциональных изменений у подростков с артериальной гипертензией является важной и актуальной проблемой, особенно на современном этапе развития отечественного здравоохранения и социально-экономических преобразований. Всё вышеизложенное определило цель нашей работы.

Цель: разработка программы лечебно-коррекционных мероприятий с применением БОС-терапии и школы здоровья для подростков с ЭАГ.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 62 больных в возрасте 15-17 лет с подтвержденным диагнозом ЭАГ. Диагноз ЭАГ устанавливали в соответствии с классификацией артериальной гипертензии, рекомендованной экспертами ВОЗ и международного общества по гипертензии (2000). Обязательным условием для участия в коррекционных мероприятиях было наличие инфор-

мированного согласия подростка или его родителей на участие в проводимом исследовании.

Особенности эмоциональных реакций у детей и подростков исследовались с помощью следующих методов [4,7,8]:

- клиническое наблюдение;
- модифицированная методика Шмишека-Миллера «Акцент-2-90», цветовые выборы М. Люшера, портретные выборы Л. Сонди, рисуночные тесты, уровень тревожности Спилберга-Ханина, шкалы проявлений тревоги J. Teulor, опросник агрессивности Басса-Дарки, шкала депрессии Бека (BDI), методика исследования самооценки Дембо-Рубинштейна.

Для психологической коррекции использовался программно-аппаратный комплекс «БОСЛАБ», разработанный в Институте молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск (рег. удостоверение Минздрава РФ №29/03010300/0231-00 от 28.04.2000 г.) и проводилась школа здоровья для повышения информированности подростков о проблеме ЭАГ с психологическими установками на стабилизацию артериального давления. Контроль уровня знаний проводили по специальной разработанной анкете.

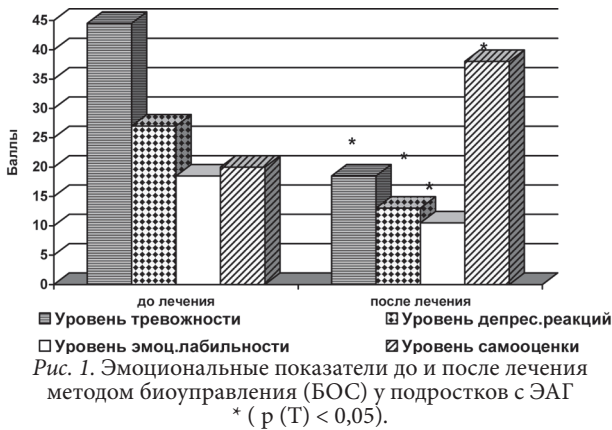
Статистический анализ полученных материалов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, USA), различия считались значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Предлагаемым способом лечения подростков с первичной артериальной гипертензией БОС-терапией и обучением в школе здоровья было пролечено 62 больных с диагнозом ЭАГ. У всех больных отмечался хороший лечебный эффект. Эффективность лечения оценивалась по совокупности клинических данных, психофизиологического исследования, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений, данных электромиограммы (ЭМГ).

В процессе проведенных исследований использовался способ коррекции артериального давления у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией, основанный на методе воздействия на пациента БОС-терапией [5,11]. БОС-терапию проводили следующим образом: больной сидел в функциональном кресле с прикрепленными датчиками, регистрирующими физиологические параметры. Каждый сеанс состоял из температурно-миографического (Т-ЭМГ) и альфа-тренинга. Продолжительность сеанса Т-ЭМГ тренинга составляла 15 мин, альфа-тренинга – 20 мин. Больной следил за динамикой показателей на экране монитора, старался произвольно регулировать их, и изменять в заданном направлении. Об успешности усилий больного сообщал сигнал биологической обратной связи на экране монитора. Курс лечения составил 15 лечебных сессий.

Данные показатели оценивались до проведения лечения методом БОС-терапии сразу после лечения (рис. 1). Во время курсового лечения улучшение общего самочувствия отмечали уже после 8-10 процедуры 73% больных ($p < 0,05$). По окончании БОС-терапии у подростков отмечалось значительное улучшение всех показателей: эмоциональная лабильность снижалась – на 8 баллов; снижался уровень депрессии – на 14 баллов; повышался уровень самооценки – на 18 баллов ($p < 0,05$). К 10-12 сеансу происходило уменьшение астенических проявлений. На фоне проводимого лечения больные отмечали



улучшение сна. В процессе лечения благоприятная динамика становилась более выраженной и устойчивой.



Рис. 2. Динамика изменения функциональных показателей на фоне лечения подростков с ЭАГ методом БОС-терапии.

По уровню артериального давления в основной группе наблюдались изменения после 5 сеанса БОС-терапии. Данное явление приобретало устойчивый характер и после всего курса проведенного лечения. САД исходно до сеанса составило $132,6 \pm 0,7$ мм рт. ст., после – $126,8 \pm 1,21$ мм рт.ст., отмечающиеся после каждого сеанса снижение САД на 4-6 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались и при измерении ДАД. Так, если исходно ДАД до сеанса составило $75,8 \pm 0,70$ мм рт.ст., то после $68,6 \pm 0,70$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Критерием эффективности тренинга по электромио-

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов А.Г., Александров А.А., Кисляк О.А. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. – М., 2004. – 44 с.
2. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Чижов А.Я. Экология человека и болезни цивилизации // Вестник восстановительной медицины. – 2003. – №4. – С.15.
3. Баранов А.А., Кучма В.Р. и др. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. – 352 с.
4. Диагностика здоровья. Психологический практикум / Под ред. Г.С. Никифорова. – СПб.: Речь, 2007. – 950 с.
5. Джафарова О.А., Фрицлер И.В., Шубина О.С. Биоуправление при лечении головных болей // Биоуправление-4: теория и практика. / Под ред. М.Б. Штарка и М. Шварца (США). – Новосибирск, 2002. – С.218-229.

грамме было снижение во время процедур уровня ЭМГ. Больным удалось добиться цели тренинга: научиться снижать уровень электромиограммы фронтальных мышц при температурно-миографическом тренинге и повышать амплитуду альфа-ритма головного мозга при электроэнцефалографическом БОС-тренинге (альфа-тренинг). Применение поведенческой терапии позволило улучшить настроение, психический статус больных гипертонией.

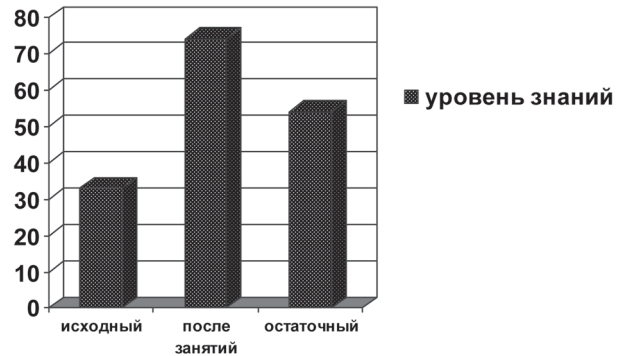


Рис. 3. Динамика уровня знаний в результате работы школы ЭАГ.

Больные, прошедшие курс лечения, отмечали урешение головных болей, улучшение психологического состояния. Снижение степени психоэмоционального напряжения было объективизировано психологическими тестами.

В процессе работы школы ЭАГ в 2,3 раза возрос уровень знаний у подростков об ЭАГ, ее основных факторах риска и способах коррекции (исходный уровень составил 33 балла из 100 возможных, после занятий – 74 балла, при этом остаточный уровень знаний составил 54 балла), что может говорить о достаточно высоком уровне усвоения знаний.

Итак, на основании выше сказанного можно сделать следующие выводы: данный вид терапии помогает овладеть навыками контроля над произвольными физиологическими функциями, их применением для лечебных задач, контролировать эмоциональное состояние, способствует, препятствует нарастанию десинхронизации центральной нервной и вегетативной систем, помогает больному в разрешении меж- и внутриличностных проблем, формирует новые эффективные модели поведения.

Таким образом, данная программа лечебно-коррекционных мероприятий способствует осознанному участию в лечебно-профилактическом процессе и является реальным путем профилактики.

6. Николаев А.Г. Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья и образа жизни подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
7. Основы психологии: Практикум / Ред.-сост. Л.Д. Столяренко. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 704 с.
8. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. – М.: Апрель-Пресс, Психотерапия, 2007. – 224 с.
9. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии // Сибирский мед. журнал (Иркутск). – 2007. – №8 – С.5-10.
10. Терзиева Е.Д. Медико-социальное исследование здоровья подростков на региональном уровне (на примере Краснодарского края): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 153 с.
11. Штарк М.Б. Приглашение в мир биоуправления // Биоуправление-2. Теория и практика. – Новосибирск, 2002. – С.1-10.

Информация об авторах: 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел.: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, Прохорова Жанна Владимировна – к.б.н., научный сотрудник; Фомина Наталья Алексеевна – аспирант; Долгих Владимир Валентинович – д.м.н., заместитель директора по научной работе

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛАПАРОТОМИИ

Алексей Леонидович Чарышкин, Сергей Александрович Яковлев, Владимир Юрьевич Бекин
(Ульяновский государственный университет, ректор – д.ф.-м.н., проф. Б.М. Костишко, Институт медицины, экологии и физической культуры, директор – д.м.н., проф. В.И. Мидленко, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.Л. Чарышкин)

Резюме. В исследование включены 42 больных с перитонитом (средний возраст $63,2 \pm 3,1$ года), которым выполнена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Все больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе ($n=12$) использовали катетеризацию предбрюшинного пространства с введением в послеоперационном периоде 0,5% раствора новокаина, по разработанной методике (патент №2400259, приоритет от 17.02.2009 г.). Во 2-й группе ($n=30$) применялась только системная анальгезия (промедол внутримышечно 4 раза в сутки). Разработанный способ преперитонеальной блокады у больных после лапаротомии в сравнении с традиционной системной анальгезией характеризуются адекватным обезболиванием, ранней активизацией больных и снижением риска возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: преперитонеальная блокада, лапаротомия, анальгезия.

POSTOPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS AFTER LAPARATOMY

A.L. Charyshkin, S.A. Yakovlev, V. Ju. Bekin
(Ulyanovsk State University)

Summary. 42 patients are included in research (average age $63,2 \pm 3,1$ years), who underwent laparotomy, sanitation and drainage of abdominal cavity. All patients were divided into 2 groups. In the 1st group ($n=12$) the catheterization of preperitoneum spaces with introduction of 0,5% of a solution Novocain in postoperative period, on the developed methods (the patent № 2400259, a priority from 2/17/2009) was used. In the 2nd group ($n=30$) only the system analgesia (Promedol intramuscularly 4 times a day) was used. The developed way of preperitoneum blockade in patients after laparotomy in comparison with traditional systemic analgesia is characterized by adequate anesthesia, early activation of patients and decrease of risk of occurrence of postoperative complications.

Key words: preperitoneum blockade, laparotomy, analgesia.

Оперативные вмешательства на органах брюшной полости всегда сопровождаются болевым синдромом в послеоперационном периоде, боль вызывает ряд физиологических изменений, которые способны влиять на функции большинства органов и систем [3,4]. Данные влияния особенно значимо проявляются у пожилых больных и больных высокого риска. Стандартным методом послеоперационной анальгезии является внутримышечное введение наркотических анальгетиков [1]. Для данного обезбоживания характерна высокая частота развития ряда побочных эффектов, которые способны значительно ухудшить послеоперационный период. Одним из наиболее перспективных методов послеоперационной анальгезии в современной хирургической клинике является катетеризация операционной раны с введением растворов местных анестетиков [1,2,4].

Основная цель нашего исследования заключалась в определении эффективности и безопасности методики продленного введения местных анестетиков через катетер, установленный в предбрюшинном пространстве.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 42 больных с перитонитом (средний возраст $63,2 \pm 3,1$ года), которым выполнена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, из них аппендэктомия ($n=22$), ушивание перфоративной гастродуоденальной язвы ($n=20$). Все больные были прооперированы в условиях тотальной внутривенной анестезии кетаминот и/или пропופолом и фентанилом с ИВЛ кислородно-воздушной смесью. Больные были рандомизированы на 2 группы. Между группами не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии и виду оперативных вмешательств. В 1-й группе ($n=12$) больных использовали катетеризацию предбрюшинного пространства с введением в послеоперационном периоде 0,5% раствора новокаина. Для введения местного анестетика были использованы стандартные центральные венозные катетеры малого диаметра, которые укладывали предбрюшинное пространство перед ушивани-

ем раны, по разработанной методике (патент №2400259, приоритет от 17.02.2009 г.). Заключение этического комитета ИМЭиФК УлГУ от 12.11.2008 г. проведение клинических исследований по применению местных анестетиков в предбрюшинное пространство, путем его катетеризации, предполагаемая эффективность и безопасность научно обоснованы. Все больные давали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. Способ осуществляют следующим образом (рис. 1 (а, б)).

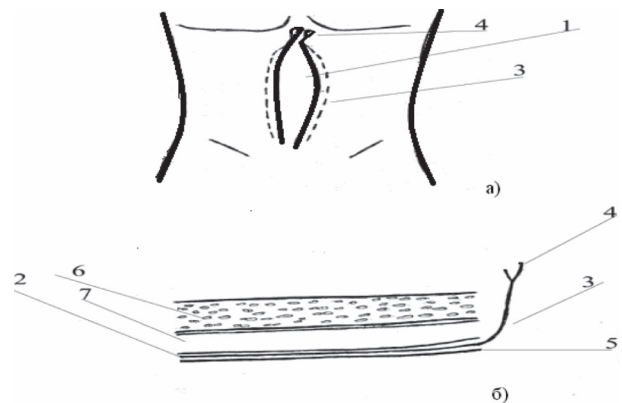


Рис. 1 (а, б). Преперитонеальная блокада.
1-края лапаротомной раны. 2-предбрюшинное пространство. 3-катетеры. 4- канюля. 5-брюшина.

Перед ушиванием лапаротомной раны 1, в предбрюшинном пространстве 2 слева и справа на расстоянии 1,5-2,0 см от краев лапаротомной раны 1 формируют туннели на всем протяжении лапаротомной раны 1. В туннеле слева и справа устанавливают пластмассовые катетеры 3, которые имеют несколько отверстий. Канюля 4 (наружное отверстие) катетера 3 выводится на переднюю брюшную стенку. Катетеры 3 фиксируют к брюшине 5 рассасывающим шовным материалом. В послеоперационном периоде по катетеру 3 вводят местные анестетики для обезбоживания каждые 3 часа

на протяжении 3 суток, что обеспечивает сокращение сроков послеоперационного пареза кишечника, уменьшение количества осложнений. Первое введение новокаина в объеме 80 мл осуществляли при пробуждении больного. В последующем новокаин у этих больных вводили болюсами по 80 мл каждые 4-6 ч. При необходимости послеоперационную анальгезию у больных 1-й группы дополняли внутримышечным введением промедола. Во 2-й группе (n=30) применялась только системная анальгезия (промедол внутримышечно 4 раза в сутки). Оценка адекватности анальгезии проводилась в покое и при кашле с помощью 3-балльной оценочно-рейтинговой шкалы (ОРШ) при восстановлении ясного сознания через 3, 6, 12 и 24 ч от начала обезболивания. Оценка частоты возникновения и выраженности побочных эффектов была направлена на регистрацию случаев развития кожного зуда, задержки мочи, появления тошноты и рвоты. Кроме того, сравнивалась среднесуточная доза промедола и общая удовлетворенность больных качеством обезболивания.

При сравнении полученных параметров нами использовался t-критерий Стьюдента для независимых парных выборок и χ^2 -тест. Значимыми признавались различия с уровнем достоверной вероятности не менее 95% с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты и обсуждение

При оценке качества анальгезии по 3-балльной шкале (неудовлетворительно, удовлетворительно, хорошо) было выявлено, что большинство больных 1-й группы (11 из 12-91,7%) отметили качество обезболивания как хорошее и удовлетворительное. Во 2-й группе 14 (46,7%) больных отметили, что уровень обезболивания в 1-е сут. после операции был недостаточным ($p < 0,05$). При опросе больных 1-й группы все они (100%) еще раз выбрали бы данный метод обезболивания в случае необходимости проведения им операции. Расход промедола в течение первых 24 ч после операции в 1-й группе составил 20 мг против 80 мг во 2-й группе ($p < 0,05$). Во 2-й группе чаще наблюдали такие побочные эффекты анальгезии, как кожный зуд и диспептический синдром, что очевидно было связано с большей дозой использованного

промедола. Эти отличия носят достоверный характер и свидетельствуют о высокой степени безопасности методики продленного введения местных анестетиков через катетер, установленный в предбрюшинном пространстве.

В 1-ой группе диспептические явления купировались на $3,2 \pm 0,3$ сутки, моторика кишечника полностью восстанавливалась на $3,1 \pm 0,4$ сутки, во 2-ой группе – на $6,5 \pm 0,2$ сутки и на $6,3 \pm 0,3$ суток соответственно ($p < 0,05$).

В исследуемой 1-ой группе больных осложнений и летальных исходов не было.

Во 2-ой группе больных возникли следующие осложнения: кровотечение – у 1 (3,3%), нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка – у 3 (10,0%), нагноение послеоперационной раны – у 3 (10,0%), пневмония выявлена у 2 (6,7%) больных. Летальных исходов нет.

Местные анестетики, вводимые в предбрюшинное пространство, способны блокировать как парие탈ные, так и тканевые ноцицептивные афференты, предотвращая поступление болевой информации к спинальным структурам. Действие местного анестетика на соматическую природу болевого синдрома, процесс трансмиссии боли из операционной раны и обуславливает мощный анальгетический эффект достаточно простой методики. Данную методику можно рассматривать как вариант продленной инфилтративной анестезии.

Таким образом, вышеуказанные данные подтверждают, что даже локальное использование местных анестетиков при лапаротомии обладает значительно большей эффективностью, чем системная анальгезия. Введением местных анестетиков в предбрюшинное пространство, путем преперитонеальной блокады обеспечивает адекватное обезболивание после операций на органах брюшной полости, что позволяет рекомендовать ее к широкому внедрению в клиническую практику. Преперитонеальная блокада позволяет снизить расход наркотических анальгетиков и, соответственно, риск развития их побочных эффектов. Разработанный способ преперитонеальной блокады у больных после лапаротомии в сравнении с традиционной системной анальгезией характеризуются ранней активизацией больных и снижением риска возникновения послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Е.С., Гаряев Р.В. Однофазовые инфузионные помпы – перспектива широкого внедрения продленной регионарной анальгезии (обзор проблемы) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2007. – Т. 1. №4. – С.46-53.
2. Овечкин А.М., Гнездилов А.В., Кукушкин М.А. и др. Профилактика послеоперационной боли, патогенетические основы и клиническое применение // Анестезиология и ре-

ниматология. – 2000. – №5. – С.71-76.

3. Овечкин А. М., Гнездилов А.В., Морозов Д.В. Лечение и профилактика послеоперационной боли. Мировой опыт и перспективы // Боль и ее лечение. – 1999. – №11. – С.7-11.

4. Axelsson K., Johanson E., Gupta A. Intra-articular administration of ketolorac, morphine, and ropivacaine combined with patient-controlled regional analgesia (PCRA) for pain relief during shoulder surgery // Reg Anesth Pain Med. – 2001. – Vol. 26. – A35.

Информация об авторах: 432970 г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, канцелярия: 8 (8422) 41-20-88, e-mail:charyshkin@yandex.ru, Чарышкин Алексей Леонидович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Яковлев Сергей Александрович – аспирант; Бекин Владимир Юрьевич – аспирант

© ТИРСКАЯ Ю.И., БЕЛКОВА Т.Н., ДОЛГИХ Т.И., РУДАКОВА Е.Б., ШАКИНА И.А., МИНАКОВА Е.Ю., ШЕЛЕВ М.В., СЕРБАЕВ Д.А. – 2011
УДК 616.9-053

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА

Юлия Игоревна Тирская, Татьяна Николаевна Белкова, Татьяна Ивановна Долгих,
Елена Борисовна Рудакова, Ирина Александровна Шакина, Елена Юрьевна Минакова,
Михаил Валерьевич Шелев, Дмитрий Александрович Сербаев

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии №2, зав. – д.м.н., проф. Е.Б. Рудакова, центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. – д.м.н., проф. Т.И. Долгих)

Резюме. Цель: выявление диагностических и прогностических критериев внутриутробной инфекции. На основании ретроспективного исследования 302 историй родов были выявлены клинико-anamnestические критерии

развития внутриутробной инфекции (ВУИ), с учетом их диагностической информативности, составлена прогностическая таблица риска развития ВУИ, обладающая 92% точностью. Проведено сравнительное исследование показателей иммунитета в III триместре беременности у женщин группы риска развития ВУИ. Показано, что реализация ВУИ сопровождается повышением содержания провоспалительных цитокинов в крови матери и активацией фагоцитарного звена.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, прогноз, факторы риска, цитокины.

PREDICTION OF DEVELOPMENT OF PRENATAL INFECTION IN PREGNANT WOMEN WITH HIGH RISK

J.I. Tirskaya, T.N. Belkova, T.I. Dolgikh, E.B. Rudakova, I.A. Chakina, E.U. Minakova, M.V. Shelev, D.A. Serbaev
(Omsk State Medical Academy)

Summary. Objective: search for a diagnostic and predicted criterion of prenatal infection. Retrospective study analysis of 302 medical cards of childbirth to detect clinic-anamnesis criteria development of prenatal infection. The table of prediction of prenatal infection development has accuracy of 92%. The authors performed comparative study of the immunity values in the 3rd trimester of gestation in groups of women with risk for prenatal infection. As it was shown, when prenatal infection develops, there is an increase in the content of proinflammatory cytokines in the pregnant woman serum and activation of phagocytic link.

Key words: prenatal infection, prediction, risk factor, cytokines.

Перинатальная инфекционная патология – это одна из актуальных и сложных проблем современного акушерства и одна из ведущих причин заболеваемости новорожденных.

В России подтвержденная частота перинатальной смертности в результате инфекционно-воспалительных процессов составляет 10-18%, уступая внутриутробной гипоксии, асфиксии, респираторным расстройствам и врожденным аномалиям [2]. Наиболее существенную роль инфекции играют в структуре ранней неонатальной смертности (РНС), занимая в последние годы 2-3 место. Актуальность проблемы внутриутробной инфекции (ВУИ) обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Однако какой бы не была их частота, нет сомнения в том, что выхаживание значительной части этих детей и последующая реабилитация выходят за рамки медицины и становятся социальной проблемой. Несмотря на достижения современной науки, в настоящее время требуют усовершенствования алгоритмы диагностики внутриутробного инфицирования, прогнозирование реализации инфекции. Остаются недостаточно исследованными аспекты патогенеза и лечения внутриутробной инфекции. Кроме того, преобладание малосимптомного клинического течения ВУИ обуславливает трудности в постановке диагноза в антенатальном периоде и определения прогноза для новорожденного.

Целью настоящего исследования явилось выявление диагностических и прогностических критериев развития внутриутробной инфекции для повышения эффективности лечения и снижения частоты осложнений беременности и неонатальной заболеваемости.

Материалы и методы

Набор материала осуществлялся на базе родильного дома государственного учреждения здравоохранения Омской области Областной клинической больницы. Лабораторные исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии. Работа выполнялась в рамках темы Минздравсоцразвития России «Изучение инфекционной перинатальной патологии» (Приказ от 20.05.2009 г. №257). Проведен ретроспективный анализ историй родов 302 пациенток и новорожденных (2009-2010 гг.) с целью выявления клинико-анамнестических критериев риска ВУИ, все пациентки предварительно подписывали согласие на использование их данных для научного анализа. Наряду с этим, в проспективном исследовании под наблюдением

находились 49 пар мать-новорожденный группы риска ВУИ. Обследование матерей осуществлялось в III триместре беременности, подтверждение/исключение диагноза ВУИ проводилось по результатам дополнительного обследования новорожденного в первые сутки после родов, матери были информированы об исследовании и подписывали добровольное согласие. Основным материалом для исследования служили: венозная кровь, моча и ликвор (по показаниям). Определение ДНК потенциальных возбудителей: вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1,2), вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV), вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6), токсоплазм (*T. gondii*) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наборах «ДНК-сорб-АМ» и «ДНК-сорб-В» и комплектах для амплификации «АмплиСенс» (производства ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» г. Москва, Россия). Детекцию результатов осуществляли на мультисканальном автоматическом люминесцентном анализаторе «АЛА-1/4» по конечной точке («Biosan», Латвия) или методом электрофореза при помощи УФ-транслюминатора в электрофоретической камере «SE-2».

Учитывая то, что реализация инфекционного процесса определяется патогенностью инфекционного агента и эффективностью защитных механизмов организма, на III этапе исследования проводилась оценка состояния иммунной системы у 49 беременных женщин группы высокого риска ВУИ в III триместре беременности. Для этого в периферической крови определяли субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» с пробоподготовкой образцов на станции «TQ-Prep» (оборудование компании «Beckman-Coulter», США), а также содержание цитокинов (ИНФγ, IL-8, IL-10, IL-1β, IL-6) методом ИФА на тест-системах производства компаний «ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл.).

Для установления взаимосвязей плаценты женщин были подвергнуты гистологическому исследованию.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTIKA-6» и стандартных математических таблиц «Microsoft Excel». Для характеристики показателей, посвященных ретроспективному анализу историй родов беременных, использовались: непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок и статистика Кульбака. Для статистической обработки иммунологических исследований дополнительно был использован тест Манна-Уитни.

Для разработки оценочной прогностической таблицы вероятности развития ВУИ использовался последовательный анализ А. Вальда. При составлении

диагностической таблицы для отбора наиболее информативных признаков использовался точный критерий Фишера. Информативность (I) каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака, которая в отличие от критерия Хи-квадрат (χ^2), оценивает не значимость различия распределений, а степень этих различий. Малоинформативные ($I < 0,5$) признаки были исключены из рассмотрения.

Проверка информативности прогностической таблицы производилась на исследованной группе женщин. Сравнивались предсказанные случаи ВУИ с фактическими, и составлялась четырехпольная таблица с последующим определением чувствительности, специфичности, безошибочности, вероятности ложноположительного и ложноотрицательного ответов.

Результаты и обсуждение

На I этапе при анализе 302 историй родов производилось формирование наиболее значимых факторов риска, определение диагностических критериев ВУИ. Диагноз ВУИ ставился на основании положительных результатов ПЦР, ИФА, бактериологического исследования, проводимого у новорожденных детей. Удельный вес внутриутробной инфекции составил 21,19% (основная группа, n=64). В том случае, если при дополнительном обследовании ВУИ не диагностировалось, пациентки относились в группу сравнения (n=238).

Результаты исследования показали, что наиболее значимыми критериями риска развития внутриутробной инфекции явились: осложненный акушерско-гинекологический анамнез ($p < 0,001$), перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза ($p < 0,001$), хронический пиелонефрит ($p = 0,01$), наличие экстрагенитальных заболеваний ($p = 0,05$); угроза прерывания

настоящей беременности ($p < 0,001$), кольпит ($p < 0,001$), бактериальный вагиноз ($p < 0,001$), респираторно-вирусные заболевания ($p = 0,03$), перенесенные во время настоящей беременности. Из числа ультразвуковых маркеров наиболее значимыми оказались следующие критерии: задержка развития плода ($p = 0,04$), нарушение плодово-плацентарного кровотока ($p = 0,02$), многоводие ($p = 0,03$), пиелоктазия у плода ($p = 0,03$), кальцинаты плаценты ($p = 0,03$), утолщение плаценты ($p = 0,03$), взвесь в околоплодных водах ($p < 0,001$) (табл. 1).

При проведении гистологического исследования плацент в случае подтверждения ВУИ преобладали восходящее и гематогенное инфицирование (32,79%), гематогенное инфицирование (24,59%), восходящее инфицирование и кальциномоторные процессы (14,75%) и восходящее инфицирование с инфарктами (4,92%), доля соответствующих сроку гестации плацент составила 21,31%. В то время как при отсутствии инфекции отмечались в основном незрелость последа (более половины всех случаев – 58,16%) и признаки патологической незрелости с приспособительными изменениями (30,54%), не считая плаценты, соответствующей сроку гестации – 9,21%. Различия групп по результатам морфологического исследования плацент были не только в высшей мере статистически значимы ($p < 0,001$), но и очень сильны ($\phi = 0,89$).

На II этапе исследования проводилось построение прогностической модели ВУИ. Для формирования прогностической модели значимость выделенных факторов риска была еще раз проверена в проспективном исследовании у 49 беременных, у которых предварительный отбор наиболее информативных признаков производился при помощи точного критерия Фишера. На основе выделенных диагностических критериев была составлена таблица с балльной системой оценки каждого критерия

Таблица 1

Показатели статистической силы и значимости связи морфологически подтвержденной инфекции

Показатель	Статистическая сила связи		Статистическая значимость	
	Метод статистического анализа, показатель силы связи	Величин показатель силы связи	Название метода статистики	Величина значимости
воспалительные заболевания ОМТ	ANOVA, η	0,59	Фишера	<0,001
заболевания экстрагенитальные	ANOVA, η	0,16	Фишера	0,005
артериальная гипертензия	ANOVA, η	0,16	Фишера	0,005
хронический гепатит С	ANOVA, η	0,11	Фишера	0,048
хронический гастродуодент	ANOVA, η	0,16	Фишера	0,004
хроническая никотиновая интоксикация	ANOVA, η	0,24	Фишера	<0,001
проявления инфекции во время беременности	ANOVA, η	0,57	Фишера	<0,001
хронический пиелонефрит	ANOVA, η	0,41	Фишера	<0,001
бронхит	ANOVA, η	0,18	Фишера	0,001
острые респираторные заболевания	ANOVA, η	0,37	Фишера	<0,001
кольпит	ANOVA, η	0,53	Фишера	<0,001
бактериальный вагиноз	ANOVA, η	0,51	Фишера	<0,001
задержка развития плода (ЗРП)	ANOVA, η	0,23	Фишера	<0,001
степень ЗРП	Коэффициент контингенции, ϕ	0,24	Информационная Кульбака	<0,001
нарушение плодово-плацентарного кровотока (ППК)	ANOVA, η	0,32	Фишера	<0,001
степень нарушения ППК	Коэффициент контингенции, ϕ	0,32	Информационная Кульбака	<0,001
маловодие	ANOVA, η	0,45	Фишера	<0,001
многоводие	ANOVA, η	0,34	Фишера	<0,001
пиелоктазия у плода	ANOVA, η	0,36	Фишера	<0,001
гидроцефалия	ANOVA, η	0,16	Фишера	0,006
кальцинаты плаценты	ANOVA, η	0,48	Фишера	<0,001
утолщение плаценты	ANOVA, η	0,61	Фишера	<0,001
взвесь в околоплодной жидкости	ANOVA, η	0,39	Фишера	<0,001

Примечание: статистически значимые (<0,05) связи.

для формирования прогноза развития ВУИ по методу Вальда (табл. 2) и проверена ее прогностическая ценность. В соответствии с методом Вальда проводилось вычисление диагностических коэффициентов каждого из признаков (информативность каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака).

Прогностическая таблица ВУИ

Признак		
	Да	Нет
Анамнестические данные		
1. Осложнений акушерско-гинекологический анамнез	5	-6
2. Экстрагенитальная патология	4	-3
Проявления инфекции во время беременности		
1. Хронический пиелонефрит	8	-3
2. Кольпит	7	-5
3. острые респираторные заболевания	7	-2
Осложнения настоящей беременности		
1. Угроза прерывания	6	-4
Маркеры инфекции по УЗИ		
1. задержка развития плода	5	-3
2. Нарушение плодово-плацентарного кровотока	6	-3
3. Многоводие	8	-2
4. Пиелозктазия	8	-2
5. Кальцинаты в плаценте	8	-2
6. Утолщение плаценты	8	-2

Примечание: При достижении порога «+13» выносится решение о высоком риске ВУИ. При достижении порога «-13» прогнозируется низкий риск ВУИ. Интервал от +13 до -13 является неопределенным, но в целях минимизации возможности ошибки первого рода относится к группе низкого риска ВУИ.

Проверка прогностической таблицы показала, что она позволяет с 92%-й точностью предсказывать наличие ВУИ и с 92%-й точностью – её отсутствие.

Результаты клиничко-лабораторного обследования новорожденного подтвердили внутриутробное инфицирование у 17 детей, а в 32 случаях были выявлены гипоксические поражения ЦНС разной степени выраженности, сформировавшиеся в результате длительно существующей плацентарной недостаточности. В связи с этим, основная группа была разделена на две подгруппы: I – с наличием ВУИ (n=17), II – с гипоксическим поражением ЦНС (группа сравнения, n=32).

В I подгруппе преждевременно родились 76,47% детей, средний срок продолжительности гестации в этой подгруппе составил 31±3,4 неделю. При этом в 76% случаев причиной преждевременных родов явилось дородовое излитие околоплодных вод, в 11% развилась спонтанная родовая деятельность, не поддающаяся медикаментозной коррекции, и в оставшихся случаях досрочно было проведено оперативное родоразрешение. Среди показаний к оперативному родоразрешению преобладала острая гипоксия плода (23%). В анамнезе течения беременности у данной подгруппы пациенток отмечены неоднократные курсы сохраняющей терапии. У каждого второго ребенка диагностировали тяжелую или средней степени тяжести асфиксию, при этом ее частота у недоношенных была в 3 раза выше по сравнению с доношенными (p=0,000). В данной подгруппе у 23,53% новорожденных отмечалась клиника поражения ЦНС в виде менингоэнцефалита и органического поражения головного мозга. При этиологической расшифровке из крови и (или) ликвора была детектирована ДНК следующих патогенов: HSV 1, 2 типа – 11,8%, CMV – 17,6%, EBV – 47,1%, HHV-6 – 5,9%. Частота микст-инфекции при различных ассоциациях возбудителей составила 17,6%. При герпес-вирусной инфекции отмечалось более раннее начало заболевания – на 5-7 день жизни,

острое течение с повышением температуры тела, гипертензионным синдромом, нарушением микроциркуляции, гепатолиенальным синдромом, без специфических высыпаний на коже и слизистых, в ряде случаев с поражением кишечника в виде некротизирующего энтероколита.

При исследовании ликвора цитоз был не более 1000 клеток сегментоядерного характера со сменой цитоза на лимфоцитарный на фоне специфической терапии. При стандартном бактериологическом исследовании ликвора во всех случаях получен отрицательный результат. В случаях восходящего инфицирования (41,18%) отмечалась клиника пневмонии (17,6%), энтероколита (11,8%), поражения кожи и слизистых оболочек, такие как омфалит, конъюнктивит, везикулез различной степени выраженности встречались в 70,6% случаев. У 29,4% новорожденных имелось сочетание нескольких инфекционных очагов. Генерализованная инфекция наблюдалась в двух случаях у недоношенных. Анализ видового состава микроорганизмов, полученных при культуральном исследовании мазков из зева у новорожденных с диагностированной внутриутробной пневмонией, показал преобладание гемолитического эпидермального стафилококка и гемолитического энтерококка. Причем в двух случаях выявлен массивный рост, и у одного новорожденного установлена хламидийная моноинфекция. У одного ребенка с энтероколитом определена микоплазменная инфекция. В другом случае определен массивный рост пиогенного стрептококка. Состав выявляемой микрофлоры у новорожденного совпадал с микробным пейзажем вагинального отделяемого матери. Необходимо отметить, что в случае бактериальной этиологии ВУИ у всех матерей в той или иной степени выявлялись нарушения видового состава вагинальной микрофлоры на момент данной беременности, и в анамнезе женщины отмечали неоднократные курсы лечения воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивной системы.

Во II подгруппе показатель недоношенных детей составил 12,5%. У 69% данной подгруппы имела место клиника гипоксически-ишемического поражения ЦНС в виде синдрома угнетения или синдрома возбуждения ЦНС, в 34% имело место сочетание гипоксического и токсико-метаболического поражения ЦНС (никотин), проявляющегося в виде синдрома угнетения.

Выполненные на следующем этапе работы исследования, направленные на оценку цитокиновой системы, позволили установить, что у женщин, родивших детей с ВУИ, в III триместре беременности показатели IL-8, IL-1β, были значимо выше, чем у женщин из группы сравнения, что свидетельствует об активации фагоцитоза (табл. 3). Как известно, в ответ на воздействие инфекционного фактора, цитокины появляются первыми в каскаде воспалительных реакций и определяют дальнейшее течение процесса посредством вовлечения в него фагоцитирующих и цитолитических клеток с их последующей активацией [2,3,7].

Таблица 3
Содержание цитокинов в сыворотке крови матери

Цитокины	I подгруппа (ВУИ+) (n=17)	II подгруппа (ВУИ-) (n=32)	p
IL-8, пг/мл	63,35±0,3	31,42±0,2	0,003
IL-10, пг/мл	0,55±1,4	6,51±2,8	0,001
IL-1β, пг/мл	507,27±4,7	298,72±2,7	0,0019
IL-6, пг/мл	21,06±1,2	8,3±0,8	0,007
ФНОα, пг/мл	61,07±0,6	10,6±2,9	0,074

Хемокины могут изменить направление дифференцировки Т-хелперов и определить клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки пла-

центры. Превышение определенного порогового значения данных факторов во время беременности является одним из механизмов, запускающих развитие патологических реакций, приводящих к срыву адаптации способствующих развитию таких осложнений, как преждевременное прерывание беременности, антенатальная гибель плода [1,3,6,8]. При определении повышения уровня данных показателей в крови матери с достаточной степенью достоверности можно прогнозировать осложнения инфекционного процесса у новорожденного.

При изучении содержания провоспалительных цитокинов в подгруппе с реализацией ВУИ выявлено достоверное ($p=0,002$) повышение концентрации ИЛ-1 β , которая составила $507,27 \pm 4,7$ пг/мл, в отличие от ее значений в подгруппе сравнения – $298,72 \pm 2,7$.

Другим важным цитокином, участвующим в воспалительной реакции, является ФНО α . ФНО α стимулирует НК-клетки и цитотоксические лимфоциты, формируя лимфокин-активированные клетки-киллеры, способствуя развитию ответной реакции на различные инфекционные агенты. Кроме того, ФНО α является индуктором апоптоза, который способен влиять на формирование плода и обладает потенциальной способностью повреждать трофобласт [1,2,5,6,7]. Проведенное исследование показало, что реализация ВУИ сопровождается достоверным повышением содержания ФНО α в сыворотке крови беременных, в отличие от группы сравнения.

В сыворотке крови беременных I подгруппы уровень ИЛ-8 и ИЛ-6 ($63,35 \pm 0,3$ и $21,06 \pm 1,2$ соответственно) также достоверно повышался в отличие от аналогичных показателей во II подгруппе ($31,42 \pm 0,2$; $8,3 \pm 0,8$).

При проведении анализа содержания одного из противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), отмечена тенденция к снижению его содержания в I подгруппе беременных по сравнению со II подгруппой, что приводит к нивелированию его ингибирующей роли в воспалительной реакции и свидетельствует о нарушении процессов адаптации иммунорегуляторных механизмов при развитии внутриутробной инфекции.

При проведении анализа интерферонового статуса отмечалось повышение уровня спонтанного ИНФ γ в сыворотке крови ($24,95 \pm 1,2$) в I подгруппе по сравнению с аналогичным показателем во II подгруппе ($8,65 \pm 1,5$), что свидетельствует о напряженности противовирусного иммунитета у беременных женщин с реализацией ВУИ вирусной этиологии у новорожденного.

Высокий уровень продукции провоспалительных

цитокинов при осложненной беременности свидетельствует об активации макрофагального звена иммунной системы, высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), характеризует, прежде всего, функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов и иммунный ответ преимущественно по Th-1 пути (вместо необходимого во время беременности Th-2). Кроме того, данные изменения в гуморальном звене иммунитета объясняют высокий показатель недонашивания беременности в I подгруппе пациенток по сравнению со второй.

Таблица 4

Показатели клеточного звена иммунитета в исследуемых группах

	ВУИ (-) (n=17)	ВУИ (+) (n=32)	p
CD3+	64,45 (62,7;74,2)	69,570 (54,3;72,5)	0,052
CD3+ 4+	28,323 (26,8;47,3)	37,558 (24,3;41,7)	0,001
CD3+8+	26,8 (25,1;29,8)	31,05 (28,6;33,4)	0,065
Общая популяция НК CD16+56+	14,5 (12,3;17,5)	17,1 (8,43;23,5)	0,005
CD3- CD16+56+	10,4 (14,5;16,5)	12,2 (5,83;17,2)	0,043
Молекулы адгезии	51,85 (47,3;77,1)	66,1 (48,2;76,8)	0,002
ИРИ	0,948 (0,74;1,12)	1,493 (0,85;1,71)	0,001

Результаты проведенного исследования клеточного звена иммунитета представлены в таблице 4. Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении CD3+, CD4+, CD8+, НК, молекул адгезии, иммунорегуляторного индекса в группе пациенток родивших детей с ВУИ.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов является одним из пусковых механизмов перехода носительства инфекции в активный воспалительный процесс с последующим доминированием провоспалительных цитокинов. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что реализация ВУИ сопровождается достоверным повышением как провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-6), так и ИНФ γ параллельно со снижением противовоспалительных (ИЛ-10). Соответственно данные параметры возможно использовать в качестве критериев реализации внутриутробного инфицирования в инфекционный процесс у плода и на основании результатов обследования матери прогнозировать развитие ВУИ у новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

- Бубнова Н.И., Тотюнник В.Л., Михайлова О.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией // Акушерство и гинекология. – М., 2010. – №4. – С.55-58.
- Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М., 2010. – Т. 9. №3. – С.61-71.
- Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Малиновская В.В., Казарова Ю.В. Дискоординация системного воспаления при внутриутробной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М., 2009. – Т. 8. №2. – С.61-68.
- Карапетян Т.Э., Антонов А.Г. Значение оппортунистических инфекций влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное ис-

следование) // Акушерство и гинекология. – М., 2010. – №4. – С.59-63.

5. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Кан Н.Е. и др. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией // Акушерство и гинекология. – М., 2005. – №5. – С.14-17.

6. Пастман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Н.А. и др. Иммунный статус женщин группы высокого риска по преждевременному прерыванию беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М., 2010. – Т. 9. №4. – С.28-32.

7. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. и др. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление. – СПб., 2007. – Т. 6. №1. – С.3-8.

8. Murth V., Kennea N.L. Antenatal infection inflammation and fetal tissue injury // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 21. №3. – P.479-489.

Информация об авторах: 644001, г. Омск, ул. 20 лет РККА, д. 15. ЦНИЛ ОмГМА, тел.(3812) 37-03-43, 36-17-78.

e-mail: yulia.tirskaaya@yandex.ru, Тирская Юлия Игоревна – старший научный сотрудник, ассистент кафедры, к.м.н.; Белкова Татьяна Николаевна – старший научный, доцент, к.м.н.; Долгих Татьяна Ивановна – заведующая Центральной научно-исследовательской лаборатории, д.м.н., профессор; Рудакова Елена Борисовна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Шакина Ирина Александровна – очный аспирант; Минакова Елена Юрьевна – младший научный сотрудник; Шелев Михаил Валерьевич – младший научный сотрудник; Сербаев Дмитрий Александрович – программист

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ/МУЛЬТИФОКУСНОМ РОСТЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сергей Владимирович Вторушин¹, Владимир Михайлович Перельмутер¹,
Елена Михайловна Слонимская², Марина Викторовна Завьялова¹

(¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра патологической анатомии, зав. – д.м.н., проф. В.М. Перельмутер; ²НИИ Онкологии СО РАМН, г. Томск, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Е.Л. Чойнзонов, отделение общей онкологии, руководитель – д.м.н., проф. Е.М. Слонимская)

Резюме. Проведен анализ особенностей прогрессии при мультицентрическом/ мультифокусном раке молочной железы. В исследование включены 547 больных раком молочной железы в T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии. Выявлены различия в частоте возникновения местных рецидивов, регионарных и отдаленных метастазов у больных с множественным характером роста опухоли. Установлено, что количество квадрантов молочной железы, пораженных опухолью, является фактором, сопряженным с прогрессией заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентрический/ мультифокусный рост, опухолевая прогрессия.

THE FEATURES OF DIFFERENT FORMS OF TUMOR PROGRESSION IN MULTICENTRIC/MULTIFOCAL GROWTH OF BREAST CANCER

S.V. Vtorushin¹, V.M. Perelmutter¹, E.M. Slonimskaya², M.V. Zavyalova¹

(¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk)

Summary. The analysis of progression features in multicentric/multifocal breast cancer has been conducted. The study included 547 patients with breast cancer of T₁₋₄N₀₋₃M₀ stage. There have been found the differences in the incidence of local recurrence, regional and distant metastases in patients with multicentric/multifocal types of tumor growth. It has been found that the number of quadrants of the breast, the affected with tumor, is a factor, associated with progression of the disease.

Key words: breast cancer, multicentric/multifocal growth, tumor progression.

До сих пор особо сложной задачей являются вопросы, касающиеся диагностики, выбора адекватного лечения и прогнозирования исхода заболевания при мультицентрическом/ мультифокусном раке молочной железы. В среднем эта форма роста опухоли наблюдается у 27-30% больных [3].

Сложность диагностики мультицентрического/ мультифокусного роста обусловлена тем, что мелкие фокусы опухоли часто не обнаруживаются в предоперационном периоде и выявляются только при тщательном морфологическом исследовании ткани удаленной молочной железы [3,10].

На сегодняшний день нет однозначных рекомендаций для оценки распространенности опухолевого процесса при множественном раке молочной железы. Согласно последней TNM-классификации (2003), в которой мультицентрический рост впервые нашел свое отражение, при оценке критерия T, в большей степени говорится о клинически выявленной мультилокальности и четко не определено, как учитывать случаи с наличием множественных фокусов опухоли, диагностированных при гистологическом исследовании. Для учета размера опухоли рекомендовано принимать во внимание наибольший опухолевый узел. В тоже время, ряд других исследователей считают необходимым оценивать совокупный размер всех выявленных узлов, поскольку это наиболее достоверно отражает объем опухолевого очага и повышает прогностическое значение данного параметра [8,9].

В литературе нет единого мнения о влиянии мультицентрического/ мультифокусного характера роста на исход заболевания. Большинство исследователей указывает на неблагоприятное значение мультицентрических форм в отношении прогноза рака молочной железы (РМЖ), при этом подчеркивая значимые различия в отношении позитивного статуса лимфатических узлов и в большей частоте рецидивов по сравнению с уницентрическими опухолями [4,5,7]. В тоже время, по данным Н.Н. Волченко (1999), частота лимфогенного и гематогенного метастазирования практически одинакова при уницентрическом и мультицентрическом раке [1]. В исследовании Gentilini O. с соавт. (2009) было показано, что мультицентрический/ мультифокусный

рост не оказывает самостоятельного прогностического значения на частоту возникновения локальных рецидивов. По данным авторов, большее значение в возникновении рецидивов определяет состояние регионарных лимфатических узлов, рецепторный статус опухоли и экспрессия онкобелка Her/2 neu [6].

Цель исследования: изучение различных форм опухолевой прогрессии при мультицентрическом/ мультифокусном росте рака молочной железы в сравнении с уницентрическим.

Материалы и методы

В исследование были включены 547 больных инвазивным раком молочной железы в стадии T2-4 N0-2 M0, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН с 2000 по 2005 гг. Возраст больных был от 35 до 80 лет, средний возраст составил 52,9±9,6 лет. В предоперационном периоде 404 больных проводилась 2-4 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC. Предоперационное лечение не назначалось 143 больным. Хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии было выполнено 407 больным. В остальных 140 наблюдениях проведены органосохраняющие операции (радикальная или секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией). В послеоперационном периоде 529 больных получили адьювантное лечение. В 188 случаях проводилось 2-6 курсов химиотерапии по стандартным схемам CMF или FAC, 46 больных получали только гормонотерапию. В 295 случаях проводилось комплексное лечение, в составе которого 220 больным назначалась лучевая терапия. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Оценивалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Для выявления мультицентрического роста при гистологическом исследовании изучалась ткань молочной железы из четырех квадрантов (при радикальной мастэктомии) и ткань удаленного сектора (при органосохраняющих операциях). Материал обрабатывался по стандартной методике. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молоч-

ной железы» (ВОЗ, Лион, 2003). В зависимости от варианта роста опухоли все пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошла 441 больная с уницентрическим раком (УР). Вторую группу составили 106 больных с мультицентрическим/ мультифокусным ростом опухоли. При этом у 27 больных данный тип роста РМЖ был диагностирован на дооперационном этапе с помощью клинично-инструментальных методов (МРК). В 79 наблюдениях множественный характер роста обнаружен после гистологического исследования удаленной ткани молочной железы (МРГ). Срок наблюдения за больными составил 5 лет и более. Выполненная работа не ущемляла права и не подвергала опасности субъектов исследования в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденной Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской ассоциации (2000). От всех больных было получено информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». При анализе полученных данных были применены методы описательной статистики, дисперсионный анализ (среднее значение M , стандартное отклонение σ). Для расчета достоверности различий применялись непараметрический критерий «Хи-квадрат», использовался корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену (коэффициент ранговой корреляции r). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Очевидно, что у больных РМЖ после проведенного комбинированного лечения, на этапе динамического наблюдения возможны проявления различных форм прогрессии заболевания таких как: возникновение локальных рецидивов и/или отдаленных метастазов. Безусловно, наличие лимфогенных метастазов также является проявлением регионарной распространенности опухолевого процесса, но оно выявляется либо на момент постановки диагноза, либо после проведения морфологического исследования операционного материала.

Ранее нами было показано, что мультицентрический/ мультифокусный рост РМЖ ассоциирован с более высокой частотой лимфогенного метастазирования по сравнению с уницентрическим ростом [2]. Полученные результаты были также подтверждены и в данном исследовании (частота лимфогенных метастазов при УР – 48,2%, при МРК – 74,1%, при МРГ – 69,7%; $\chi^2 = 17,4$; $p=0,00016$). Кроме этого, при всех вариантах мультилокального роста РМЖ – в опухолевый процесс было вовлечено большее количество лимфатических узлов, в сравнении с группой больных, в которой рост опухоли был уницентрическим (МРК – $6,5 \pm 5,4$; МРГ – $6,6 \pm 6,1$ и УР – $4,1 \pm 4,5$; $F = 6,7$; $p = 0,001$).

При разных вариантах мультицентрического/ мультифокусного роста рака молочной железы проанализирована частота лимфогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Так, при МРК обнаружена корреляция между количеством пораженных квадрантов и возникновением лимфогенных метастазов ($r=0,44$; $p=0,02$), а при МРГ подобной связи не было ($r=-0,05$; $p=0,6$). Распределение больных в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов, количества вовлеченных квадрантов в опухолевый процесс и варианта множественного роста РМЖ представлено в таблице 1.

Результаты настоящего исследования показали, что возникновение локальных рецидивов опухоли также сопряжено с количеством квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Все наблюдения рецидивов заболевания возникли при поражении опухолью двух и более квадрантов ($\chi^2=4,9$; $p=0,02$). При этом локализация рецидива опухоли (в послеопераци-

Таблица 1

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс, при разных вариантах множественного роста РМЖ

Количество пораженных квадрантов молочной железы	Мультицентрический/мультифокусный рост Количество больных абс., (%)			
	МРК		МРГ	
	Статус лимфатических узлов			
	N0 (n=7)	N+ (n=20)	N0 (n=24)	N+ (n=55)
Один	6/13 (46,2%)	7/13 (53,8%)	4/20 (20%)	16/20 (80%)
Два и более	1/12 (8,3%)	13/12 (91,7%)	20/59 (33,8%)	39/59 (66,2%)
	$\chi^2=5,34$; $p=0,02$		$\chi^2=1,36$; $p=0,24$	

онном рубце или вне его зоны) не отличалась ($\chi^2=0,62$; $p=0,42$).

Крайне важным было ответить на вопрос: оказывает ли какое-либо влияние характер роста на развитие отдаленных метастазов. Отмечено, что имеется тенденция к меньшему количеству случаев с отдаленными метастазами при мультицентрическом росте, по сравнению с уницентрическим раком молочной железы (частота метастазирования при УР – 26,1%, при МРК – 14,8% и при МРК – 17,7%; $p=0,06$).

Был проведен анализ частоты гематогенного метастазирования в зависимости от размеров первичного опухолевого узла и варианта роста РМЖ. Оказалось, что наиболее значимая корреляция размера опухолевого очага с частотой развития отдаленных метастазов наблюдается у больных с уницентрическим ростом новообразования и при МРК (соответственно: $r=0,18$; $p=0,00009$ и $r=0,43$; $p=0,02$). У больных с МРГ аналогичной зависимости не выявлено ($r=0,2$; $p=0,06$).

Зависимость частоты гематогенного метастазирования от исходной распространенности процесса наблюдалась только при уницентрическом РМЖ. Частота возникновения отдаленных метастазов возрастала по мере увеличения стадии заболевания ($\chi^2=30,0$; $p=0,00001$).

У больных с МРК было обнаружено, что частота возникновения отдаленных метастазов сопряжена с количеством квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс. Подобной связи не отмечено у больных с множественным ростом опухоли, обнаруженным при гистологическом исследовании (табл. 2).

Несмотря на то, что изучаемые формы прогрессии выявлены у больных в разные интервалы времени,

Таблица 2

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от количества квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс при мультицентрическом/ мультифокусном росте рака молочной железы

Количество пораженных квадрантов	Мультицентрический/мультифокусный рост Количество больных абс., (%)			
	МРК		МРГ	
	M_0 (n=23)	M_1 (n=4)	M_0 (n=65)	M_1 (n=14)
Один	13/13 (100%)	0	17/20 (85%)	3/20 (15%)
Два и более	10/14 (71,4%)	4/14 (28,6%)	48/59 (81%)	11/59 (19%)
	$\chi^2 = 4,3$; $p=0,03$		$\chi^2 = 0,0$; $p=0,7$	

нами был проведен анализ наличия и проявления возможных их сочетаний у больных с разными вариантами роста РМЖ (табл. 3). Показано что, только регионарная распространенность опухолевого процесса, проявляющаяся наличием метастатически измененных лимфатических узлов (N+M0R-) наиболее часто наблюдалась у больных с разными формами мультицентрического/

Таблица 3

Сочетание разных форм прогрессии при уницентрическом и мультицентрическом/мультифокусном раке молочной железы

Форма прогрессии	Форма роста РМЖ Количество больных абс.,(%)			
	УР (n=441)	МПК (n=31)	МРГ (n=75)	Множественный рост, общая группа (n=106)
	1	2	3	4
Отсутствие прогрессии (NOMOR-)	166 (37,6%)	7 (22,5%) $p_{1-2}=0,04$	24 (32,1%) $p_{1-3}=0,16$	31 (29,3%) $p_{1-4}=0,04$
Лимфогенные метастазы (N+MOR-)	124 (28,1)	16 (51,6%) $p_{1-2}=0,04$	37 (49,3%) $p_{1-3}=0,0002$	53 (50%) $p_{1-4}=0,000$
Гематогенные метастазы (NOM1R-)	27 (6,1%)	0	0	0
Рецидивы (NOMOR+)	24 (5,4%)	0	0	0
Рецидивы и лимфогенные метастазы (N+MOR+)	12 (2,7%)	4 (12,9%) $p_{1-2}=0,0012$	0	4 (3,7%) $p_{1-4}=0,35$
Гематогенные и лимфогенные метастазы (N+M1R-)	58 (13,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,13$	10 (13,3%) $p_{1-3}=0,5$	12 (11,3%) $p_{1-4}=0,31$
Рецидивы и гематогенные метастазы (NOM1R+)	11 (2,5%)	0	0	0
Рецидивы, лимфогенные и гематогенные метастазы (N+M1R+)	19 (4,3%)	2 (6,4%) $p_{1-2}=0,25$	4 (5,3%) $p_{1-3}=0,34$	6 (5,7%) $p_{1-4}=0,22$

мультифокусного роста. В то же время, наличие только локализованного опухолевого очага в ткани молочной железы (NOMOR-) было более характерным для больных с уницентрическим ростом. Необходимо отметить, что в группе больных с мультицентрическим/ мультифокусным раком молочной железы не было случаев только с рецидивами заболевания (NOMOR+) или с изолированным гематогенным метастазированием (NOM1R-). При уницентрическом росте РМЖ данные варианты сочетания прогрессии отмечены в 5,4% и 6,1% наблюдений

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы // Российский онкологический журнал. – 1999. – №2. – С.9-11.
2. Вторушин С.В. и др. Мультицентрический/ мультифокусный рак молочной железы со скрытым клиническим течением // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.155. №1. – С.38-41.
3. Керимов Р.А. Мультицентрический рак молочной железы: особенности течения, результаты терапии, прогноз // Маммология. – 2006. – №2. – С.32-36.
4. Рак молочной железы / Под ред. Н.Е.Кушлинского, С.М.Портного, К.П. Лактионова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.
5. Cowen D., et al. Local and distant recurrence after conservative management of "very low- risk" breast cancer are

соответственно. Весьма важным является обнаруженный нами факт того, что частота возникновения множественной прогрессии заболевания, проявляющаяся поражением регионарных лимфатических узлов, возникновением гематогенной диссеминации и развитием местного рецидива опухоли, не отличалась при разных вариантах роста новообразования.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с мультицентрическим/ мультифокусным характером роста отмечается большая частота регионарной распространенности опухолевого процесса. Однако, несмотря на это, возникновение локальных рецидивов, отдаленных метастазов, а также случаев множественной прогрессии заболевания не увеличивается у данной категории больных по сравнению с больными, опухоли которых имеют уницентрический рост.

По данным проведенного исследования можно говорить о том, что количество квадрантов молочной железы, вовлеченных в опухолевый процесс, у больных с мультицентрическим/ мультифокусным ростом рака молочной железы необходимо учитывать при оценке исходной распространенности опухоли, поскольку данный признак может служить в качестве дополнительного фактора прогноза заболевания.

6. dependent events: a 10-year follow-up // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 41. №4. – P.801-807.
7. Gentilini O., Botteri E., Rotmensz N., et al. Conservative surgery in patients with multifocal/ multicentric breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 113. №3. – P.577-583.
8. Holland R. Multifocality and multicentricity of breast cancer // Acta. chir. aust. – 1997. – Vol. 3. – P.132-133.
9. Hollenbeck S.T., Cellini C., Christos P., et al. Breast Cancer in Patients With Residual Invasive Carcinoma is More Accurately Staged With Additive Tumor Size Assessment // Annals of Surgical Oncology. – 2004. – №11 – P.59-64.
10. Nathan J., Boyages J. Multifocal and Multicentric Breast Cancer: Does Each Focus Matter? // Journal of Clinical Oncology. 2005. – Vol. 23. №30. – P.7497-7502.
11. Rosen P.P. Breast Pathology. – Philadelphia, 2001. – 1004 p.

Информация об авторах: 634050 г. Томск, Московский тракт 2, кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, тел. (3822) 528-339, e-mail: wtorushin@rambler.ru, Вторушин Сергей Владимирович – доцент, к.м.н.; Перельмутер Владимир Михайлович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Слонимская Елена Михайловна – руководитель отделения, профессор, д.м.н.; Завьялова Марина Викторовна – профессор, д.м.н.

© АХМЕДОВ В.А., БУДЫЛГИН А.Л., ДОЛГИХ В.Т. – 2011
УДК 616.37-036.1-072:577.152.3

УЧАСТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАНКРЕАТИТА

Вадим Адильевич Ахмедов, Антон Леонидович Будылгин, Владимир Терентьевич Долгих (Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н. проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Целью исследования было оценить участие провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в комплексе с матричной металлопротеиназой-9 (ММП-9), тканевым ингибитором матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и показателями антиоксидантной защиты в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита. Было обследовано 63 пациента с хроническим рецидивирующим панкреатитом. Результаты. У больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом при обострении заболевания отмечалось нарастание активности ФНО α , ИЛ-1 β , ММП-9 и снижение содержания каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах. Добавление к традиционной терапии антиоксиданта мексидола приводит к повышению антиоксидантной активности сыворотки крови и является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий панкреатит, ММП-9, антиоксидантная терапия.

INVOLVEMENT OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC REGURRENT PANCREATITIS

V.A. Akhmedov, A.L. Budiylgin, V.T. Dolgikh
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The purpose of the study was to estimate the role of matrix metalloproteinases (MMP-9, TIMP-1) cytokines, catalase and superoxydismutase in the pathogenesis of chronic recurrent pancreatitis. Materials and methods. 63 patients with chronic recurrent pancreatitis were investigated with estimation of serum levels of MMP-9, TIMP-1 IL-1 β , TNF α , catalase and superoxydismutase in erythrocytes. Results. In the patients with chronic recurrent pancreatitis the increase of synthesis of MMP-9, IL-1 β , TNF α , and decrease of levels of catalase and superoxydismutase have been observed. The addition of Mexidol to traditional therapy leads to increase of antioxidant activity of blood serum and is substantiated pathogenetically.

Key words: chronic recurrent pancreatitis, antioxidative therapy, metalloproteinases.

В настоящее время патогенез хронических панкреатитов изучен недостаточно. В основе его развития лежат множество причин и механизмов, поэтому в свете последних научных исследований сложилось мнение о совокупности патогенетических факторов приводящих к необратимым морфологическим изменениям в поджелудочной железе [1].

В последние годы появились отдельные исследования относительно роли иммунологических механизмов в формировании патологии поджелудочной железы [4,5]. Вместе с тем комплексное изучение иммунологических особенностей патогенеза хронического рецидивирующего панкреатита требует дальнейшего исследования.

Цель исследования: дать оценку участию провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в комплексе с матричной металлопротеиназой-9 (ММП-9), тканевым ингибитором матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и показателями антиоксидантной защиты в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита.

Материалы и методы

Для оценки участия иммунологических механизмов в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита нами было обследовано 63 больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом (ХРП). Диагностика ХРП основывалась на стандартах диагностики болезней органов пищеварения.

Среди обследованных мужчин было 49 (77,7%), женщин – 14 (22,3%) в возрасте от 27 до 57 лет. Группу сравнения составили 20 здоровых лиц в возрасте от 25 до 44 лет, в анамнезе у которых, а также при проведенном обследовании не выявлялись данные, указывающие на поражение поджелудочной железы. Все обследованные лица подписывали информированное согласие на добровольное участие в данном исследовании после всестороннего разъяснения им его цели.

Определение активности ММП-9 и ТИМП-1 проводилось стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов производства «Bender MedSystems

GmbH» (Австрия). Также нами проводилось исследование провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) в сыворотке больных. Исследование цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа на тест наборах производства «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Для оценки показателей антиоксидантной защиты изучались содержание уровня каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (m), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (δ). Проводился также корреляционный анализ, при этом использовался коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Biostat» и Statistica (6.0). Различия считались значимыми при $p < 0,05$, когда вероятность различия превышала 95%.

Результаты и обсуждение

У больных с ХРП при поступлении отмечалось нарастание активации синтеза как провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β), так противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), а также повышенная активность ММП-9 ($p < 0,05$ в сравнении с контролем) и ТИМП-1 (табл. 1).

Таблица 1

Показатели активности ММП-9, ТИМП-1, ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом и у группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	Хронический рецидивирующий панкреатит (n=63)	Группа сравнения – здоровые лица (n=20)
Уровень ФНО α в сыворотке крови, pg/ml. (норма 5-50 пг/мл)	371,43 \pm 0,83*	12,7 \pm 0,76
Уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови, пг/мл. (норма 5-50 пг/мл)	297,31 \pm 5,87	8,42 \pm 2,9
Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови, пг/мл. (норма 5-50 пг/мл)	81,4 \pm 6,91	27,1 \pm 7,9
Уровень ММП-9 в сыворотке крови, нг/мл. (норма до 40 нг/мл)	53,57 \pm 0,60*	32,8 \pm 0,87
Уровень ТИМП-1 в сыворотке крови, нг/мл. (норма до 80 нг/мл)	198,7 \pm 15,76	70,7 \pm 11,5

Примечание: * – значимо $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Для оценки зависимости активности металлопротеиназы-9 от синтеза провоспалительных цитокинов проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (табл. 2).

Таблица 2
Соотношение уровня цитокинов, ММП-9 и ТИМП-1 у обследованных больных

Соотношения	Коэффициент корреляции Пирсона	p
ИЛ1β-ФНОα	0,509	0,005
ФНОα-ИЛ4	0,107	0,95
ИЛ1β-ИЛ4	0,109	0,78
ФНОα-ММП-9	0,87	0,001
ИЛ-1β-ММП-9	0,81	0,001
ИЛ-1β-ТИМП-1	-0,75	0,001
ФНОα-ТИМП-1	-0,63	0,001

Как видно из представленной таблицы, выявлялась прямая сильная корреляция между уровнем активности ФНОα и ММП-9, ($r=0,87$, $p=0,001$), а также между показателем активности ИЛ-1β и ММП-9 ($r=0,81$, $p=0,001$). Кроме того, отмечена прямая корреляция между уровнем концентрации ИЛ-1β и ФНОα. Следовательно, при обострении ХРП запускается активация ИЛ-1β, который, в свою очередь, активирует ФНОα. Активация обоих провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-1β) приводит к усилению синтеза макрофагами ММП-9. Кроме того, выявлялась обратная корреляция между уровнем концентрации ИЛ-1β и показателем ТИМП-1 ($r=-0,75$, $P=0,001$) и между уровнем ФНОα и ТИМП-1 ($r=-0,63$, $p=0,001$). Следовательно, активация синтеза провоспалительных цитокинов – ФНОα и ИЛ-1β приводит к снижению активности тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1.

Таблица 3
Показатели активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом и у группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	Хронический рецидивирующий панкреатит (n=25)		Группа сравнения – здоровые лица (n=20)
	на 2 день с момента госпитализации (до лечения)	на 9 день с момента госпитализации (после лечения)	
Уровень супероксиддисмутазы усл.ед./г Hb	125,27±6,55	151,96±6,79*	154,7±3,46**
Уровень каталазы усл.ед./г Hb	355,72±6,0	388,73±6,25*	391,73±3,75**

Примечание: * - значимо $p < 0,001$ в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации; ** значимо $p < 0,05$ в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации.

При оценке показателей антиоксидантной защиты в эритроцитах 25 больных с ХРП были выявлены следующие особенности (табл. 3). Как видно из представленной таблицы, у больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом при поступлении отмечалось достоверно сниженное содержание супероксиддисмутазы

и каталазы в эритроцитах в сравнении с показателями группы сравнения – здоровых лиц ($p < 0,05$). На фоне проводимого лечения с назначением помимо стандартной терапии ХРП, включающей антисекреторные, спазмолитические препараты, анальгетики – синтетического антигипоксанта с антиоксидантными свойствами этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) по 2 мл 5 % раствора внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора в течение 7 дней к 9 дню с момента госпитализации выявлялось достоверное повышение антиоксидантной активности сыворотки крови с повышением содержания каталазы ($p < 0,001$) и супероксиддисмутазы в эритроцитах ($p < 0,001$) в сравнении с показателем на 2 день с момента госпитализации.

Известно, что ФНОα индуцирует синтез ИЛ-8 [3]. В предыдущих наших работах [1] показано, что при обострении ХРП уровень ИЛ-8 повышается, а также нами установлено, что его активная биологическая функция – хемотаксис нейтрофилов в очаг хронического воспаления и стимуляция продукции нейтрофилами токсичных кислородных радикалов, повреждающих клеточные мембраны паренхимы поджелудочной железы. Поэтому ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-8 и ММП-9 могут рассматриваться как последовательные связанные звенья в цепи механизма обострения ХРП с активацией на определенном этапе макрофагального звена с последовательной продукцией ИЛ-1β, ФНОα, индукцией им синтеза ИЛ-8, ведущего к интенсивному образованию оксидантов в нейтрофилах и их хемотаксису в очаг хронического воспаления в поджелудочной железе с клиническим обострением или латентно протекающим воспалительным процессом в органе. Включение в комплекс стандартной терапии больных с ХРП этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) является патогенетически обоснованным,

так как приводит к повышению антиоксидантной активности сыворотки крови, прерывая конечный этап иммунологической патогенетической цепи – процессы повреждения клеточных мембран за счет токсичных кислородных радикалов.

Таким образом, в патогенезе хронического рецидивирующего панкреатита важное значение имеет последовательная активация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНОα), матричной металлопротеиназы-9 и нарушение антиоксидантной защиты. Назначение дополнительно

к стандартной терапии антиоксиданта мексидола является патогенетически обоснованным, так как прерывает запускаемый провоспалительными цитокинами и ММП-9 патогенетический «каскад», повышая антиоксидантную активность сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедов В.А., Ширинская Н.В., Шадевский В.М. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита. – М., 2007. – 120 с.
- Ахмедов В.А., Будылгин А.Л., Долгих В.Т., Притыкина Т.В. Особенности активности матричных металлопротеиназ при хроническом рецидивирующем панкреатите // Вестник Новосибирского государственного университета, серия биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7. Вып.4 – С.117-120.

- Conwell D.L., Banks P.A. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 24. №5. – P.586-590.

- Li L., Bachem M.G., Zhou S., et al. Pancreatitis-associated protein inhibits human pancreatic stellate cell MMP-1 and 2, TIMP-1 and 2 secretion and RECK expression // Pancreatol. – 2008. – Vol. 12. №1-2. – P.99-110.

- Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. №11. – P.823-832.

Информация об авторах: 644043, город Омск, улица Ленина, 12, Омская медицинская академия, кафедра факультетской терапии, тел (3812) 53-42-90, Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н. профессор, e-mail: v_akhmedov@mail.ru; Будылгин Антон Леонидович – врач терапевтического отделения, e-mail: region55omsk@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой, e-mail: prof_dolgh@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА*Наталья Васильевна Орлова, Владимир Фёдорович Ситников, Ирина Ивановна Чукаева,
Алексей Викторович Прохин**(Российский государственный медицинский университет, Москва, ректор – д.м.н., проф. Н.Н. Володин,
кафедра поликлинической терапии, зав. – д.м.н., проф. И.И. Чукаева, кафедра общей и медицинской генетики,
зав. – д.м.н., проф. В.Ф. Ситников)*

Резюме. В настоящее время активно изучается роль наследственности в предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании определялось распределение генотипов генов АРОЕ Р1-22М/22Q, АРОА-75 G/A у больных ИБС. Определение полиморфных фрагментов ДНК исследуемых генов АРОА1 и АРОЕ проводили с помощью электрофоретического метода. В исследовании были включены 40 больных с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения и 40 здоровых пациентов. В проведенном исследовании выявлена ассоциация генотипа А/А гена АРОА1-75G/A с развитием ишемической болезни сердца и риска развития инфаркта миокарда. Данная ассоциация увеличивается в группе больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гены АРОА1, АРОЕ.

THE STUDY OF GENETIC CONDITIONALITY OF ISCHEMIC HEART DISEASE*N.V. Orlova, V.F. Sitnikov, I.I. Chukaeva, A.V. Prokhin
(Russian State Medical University, Moscow)*

Summary. Now the role of heredity in predisposition to development of cardiovascular diseases is actively studied. The distribution of genotypes of genes АРОЕ Р1-22М/22Q, АРОА -75 G/A in patients with ischemic heart disease has been studied. Detection of polymorphic DNA parts of АРОА1 and АРОЕ was performed using electrophoresis. There were 40 patients with ischemic heart disease and 40 healthy patients in this study. In the carried out research the association of genotype А/А of gene АРОА1-75G/A with development of ischemic heart disease and heart failure risk is revealed. This association increases in group of patients with diabetes of II type.

Key words: ischemic heart disease, genes АРОА1, АРОЕ.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) справедливо называли эпидемией XX века, которая, к сожалению, продолжает развиваться. Ведущее место среди причин ССЗ занимают болезни, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов сердца, головного мозга, конечностей.

На современном этапе кардиологии активно исследуются генетические механизмы предрасположенности к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Ведётся поиск генов, полиморфизмы которых могут влиять на образование атеросклеротических бляшек.

По этиологическим аспектам сердечно-сосудистая патология относится к мультифакторным заболеваниям с многочисленными звеньями патогенеза [7]. Поскольку наиболее изученной стороной развития атеросклероза являются липидные нарушения и изменения в свертывающей системе крови, то соответственно направление поиска генетических факторов велось преимущественно в области атерогенного фенотипа липопротеинов и генов системы гемостаза, играющих важное значение в развитии сердечно-сосудистой патологии [4]. Выявление общих механизмов развития и общих генов-кандидатов ССЗ (генных полиморфизмов) создаёт предпосылки к разработке программ ранней индивидуальной специфической профилактики болезней сердечно-сосудистой системы, основанной на идентификации наличия «неблагоприятных» полиморфизмов у каждого человека [5,8].

Цель исследования: провести анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов гена АРОА1- 75 G/A и гена АРОЕ-М22Q у больных ИБС с развитием и течением заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения. Набор больных в исследование был добровольным и информированным. Средний возраст составил 45,8±5,4 года. Диагноз ИБС подтвержден данными ЭКГ, велоэргометрии. Всем больным проводился контроль уровня

холестерина. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев. Контрольная и исследуемая группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Определение полиморфных фрагментов ДНК исследуемых генов АРОА1 и АРОЕ проводили с помощью электрофоретического метода. Выделение ДНК проводили стандартным методом [Sambrook, Fritsch, Maniatis, 1989]. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови больных. Измеряли концентрацию ДНК на флуориметре. При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) был использовано 6 пар синтезированных праймеров (фирма "Синтол"), специфичных для каждого полиморфного варианта. Для каждого генетического варианта использовались свои эмпирически подобранные условия амплификации. Для данного полиморфного варианта АРОЕ Р1-22М/22Q использовался ПДРФ (полиморфизм длины рестриционных фрагментов) анализ с последующим электрофорезом на агарозном геле. Для АРОА -75 G/A использовался ПДРФ анализ с последующим электрофорезом на полиакриламидном геле.

Основой статистической обработки в данной работе был анализ χ^2 -анализ четырехпольных таблиц распределения гено- и гаплотипов в норме и контроле. В качестве порога уровня значимости был выбран стандартный уровень $p=0,05$ (5%). Критическим коэффициентом χ^2 для данного p служит значение 3,84. При превышении вычисленным значением критического уровня, гипотеза H_0 , предполагающая, что различия между эмпирическими и ожидаемыми частотами распределения (в данном случае полиморфных аллелей) являются не закономерными, а случайными, отбрасывается, в противном случае, принимается. В противных случаях использовали точный критерий Фишера.

Вычисляли отношение шансов (OR), характеризующее риск заболевания, и соответствующий 95% доверительный интервал (верхняя и нижняя границы). Полученные данные обработаны в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью метода χ^2 . Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении полиморфизма гена APOA1 среди обследованных групп было выявлено достоверное преобладание носителей генотипа A/A у больных ИБС, OR составило $4,11 \pm 0,7$ (1,04; 16,3). Таким образом, в результате проведенного исследования можно говорить о том, что носительство генотипа A/A ассоциировано с развитием ИБС. Так же было выявлено, что носительство генотипа G/G оказывает протективный эффект на развитие ИБС, т.к. OR для данного генотипа у больных ИБС составило $0,393 \pm 0,5$ (0,15; 1,04). При оценке полиморфизма гена APOE значимых различий между OR генотипов у больных ИБС и контрольной группой не определялось.

При проведении сравнения OR полиморфизмов генов APOA1 и APOE у больных ИБС с различными уровнями холестерина, нами были выделены группы больных с уровнем холестерина менее 5 ммоль/л и группа больных с уровнем холестерина более 5 ммоль/л. OR генотипа G/A гена APOA1 в группе с нормальным уровнем холестерина составило $0,89 \pm 0,58$ (0,29; 2,77), G/G – $0,42 \pm 0,66$ (0,12; 1,5), A/A – $5,14 \pm 0,8$ (1,07; 24,76) ($p < 0,05$). В группе больных ИБС с выявленной гиперхолестеринемией OR генотипа G/A равнялось $1,3 \pm 0,53$ (0,46; 3,65), генотипа G/G – $0,38 \pm 0,59$ (0,12; 1,21), генотипа A/A – $3,43 \pm 0,78$ (0,74; 15,95). Полученные результаты представлены на рис. 1.

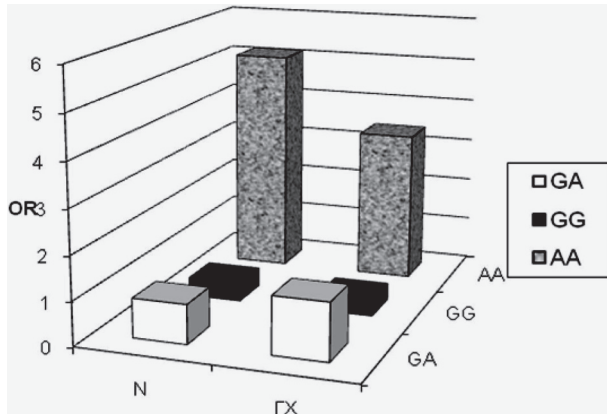


Рис. 1. Полиморфизм гена APOA1 у больных ИБС с различным уровнем холестерина (* - $p < 0,05$).

OR генотипа M/M гена APOE в группе с нормальным уровнем холестерина составило $0,42 \pm 0,66$ (0,12; 1,5), M/Q – $1,33 \pm 0,58$ (0,43; 4,18), Q/Q – $1,96 \pm 0,68$ (0,52; 7,38). В группе больных ИБС с выявленной гиперхолестеринемией OR генотипа M/M равнялось $0,87 \pm 0,53$ (0,3; 2,48), генотипа M/Q – $1,38 \pm 0,53$ (0,49; 3,87), генотипа Q/Q – $0,71 \pm 0,76$ (0,16; 3,05), значимых различий не было выявлено. Полученные результаты представлены на рис. 2.

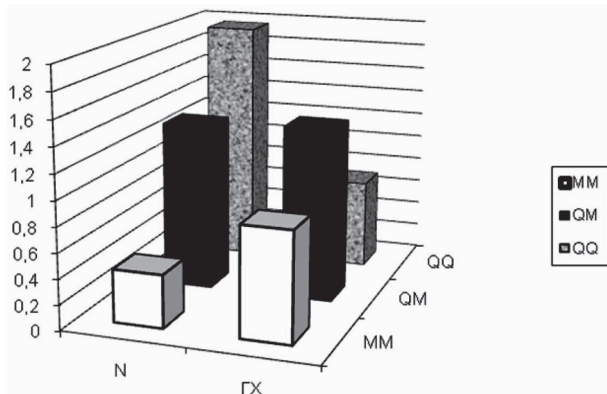


Рис. 2. Полиморфизм гена APOE у больных ИБС с различным уровнем холестерина.

Одним из наследуемых факторов ИБС является повышение содержания липопротеинов низкой плотности в крови. Гены аполитрлппротеинов изучались многими исследователями. Выявлено сцепление атеросклероза с локусом P-ЛПНП [4,6]. Обсуждается сцепление с кластером APOA1/ APOC3/ APOA4. В то же время имеются данные о различиях степени ассоциации данных генов в разных этнических группах. Было выявлено, что у итальянских детей уровень липопротеидов тесно взаимосвязан с генами APOA1, APOC3, APOA4 [10]. Аналогичные данные были получены и исследователями в Бразилии: у детей вариации полиморфизмов генов APOA1, APOC3 и APOA4 ассоциированы с уровнем липопротеидов [3]. У африканцев полиморфизмы APOA1/MspI-75 bp, APOA1/MspI+83 bp, APOC3/PvuII, APOE, и APOH имеют ассоциацию с общим холестерином и липидами, в наибольшей степени выраженную для APOH [2].

Из полученных данных видно, что OR генотипа A/A гена APOA1 у больных с нормальным уровнем холестерина несколько выше, чем у больных с гиперхолестеринемией. Учитывая результаты, полученные рядом других исследователей об ассоциации генов APOA1, APOC3 и APOA4 [2] с уровнями липидов, мы провели дополнительное исследование и выделили группу больных ИБС с уровнем холестерина менее 5 ммоль/л, не получавших гиполипидемическую терапию. Полученные результаты по распределению OR для каждого генотипа генов APOA1 и APOE представлены на рис. 3.

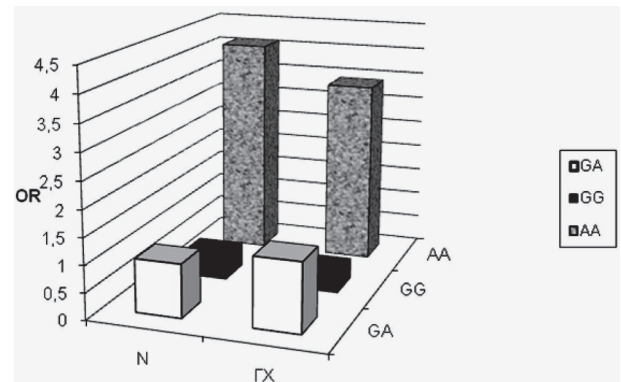


Рис. 3. Полиморфизм гена APOA1 у больных ИБС с нормальным уровнем холестерина (без статинов).

Из приведенных диаграмм видно, что по уровню OR генотипа A/A при сравнении группы больных ИБС, не получавших гиполипидемическую терапию и имеющих нормальные показатели холестерина, и больных с гиперхолестеринемией разброс показателей сглаживается и не выявляется значимых различий. Отсутствие взаимосвязи генотипа A/A гена APOA1 с холестеринемией внутри группы больных ИБС, по-видимому, обусловлено изначально высокой ассоциированностью генотипа A/A с атеросклерозом у данных больных и имеющей место высокой вероятностью в дальнейшем развития дислипидемических нарушений.

При изучении полиморфизмов генов APOA1 и APOE в клинических группах больных с сопутствующими заболеваниями, отягощающими течение и прогноз ИБС были получены следующие данные: во всех клинических группах сохранялась высокая ассоциированность с генотипом A/A гена APOA1. В группах больных с сопутствующей артериальной гипертензией, перенесенным инфарктом миокарда и ожирением показатели отношения шансов для генотипа A/A были значимо сопоставимы и составили $4,11 \pm 0,7$. Полученные данные согласуются с данными других авторов, выявивших кроме ассоциации генов APOA1, APOC3, APOA4 и APOA5 с гиперлипидемией так же их связь с развитием метаболического синдрома [9].

При анализе полиморфизма гена APOE не было выявлено значимых отличий уровней OR генотипов, од-

нако отмечалось преобладание носителей аллеля Q у больных ИБС с сопутствующими отягощающими факторами. Частотное распределение генотипов по полиморфизму APOA1 и APOE представлены в таблице 1.

результаты могут свидетельствовать в пользу генетической обусловленности липидных нарушений у больных сахарным диабетом. В этой группе больных так же имелось преобладание носителей аллеля Q гена APOE.

Распределение генотипов генов APOA1 и APOE в клинических группах больных ИБС (OR (ДИ))

Обследованные группы	генотипы гена APO A1			генотипы гена APO E		
	G/A	G/G	A/A	M/M	M/Q	Q/Q
больные ИБС (n=40)	1,11±0,45 (0,46;2,67)	0,39±0,5 (0,15;1,04)	4,11±0,7* (1,04;16,3)	0,65±0,47 (0,26;1,62)	1,36±0,45 (0,56;3,29)	1,18±0,57 (0,38;3,63)
ИБС + АГ (n=35)	1,06±0,46 (0,43;2,62)	0,34±0,53 (0,12;0,95)	4,93±0,71* (1,23;19,74)	0,62±0,48 (0,24;1,6)	1,42±0,47 (0,57;3,54)	1,18±0,59 (0,37;3,77)
ИБС без ИМ (n=20)	0,82±0,55 (0,28;2,4)	0,58±0,58 (0,18;1,82)	4,11 ±0,79 (0,87;19,41)	0,9±0,56 (0,3;2,69)	1,23±0,55 (0,41;3,63)	0,83±0,75 (0,19;3,63)
ИБС + ИМ в анамнезе (n=20)	1,5±0,56 (0,51;4,45)	0,24±0,7 (0,06;0,95)	4,11±0,79 (0,87;19,41)	0,45±0,61 (0,14;1,48)	1,5±0,55 (0,51;4,42)	1,57±0,66 (0,43;5,77)
больные ИБС+СД (n=9)	0,29±0,86 (0,05;1,55)	0,39±0,86 (0,07;2,1)	15,42±0,9* (2,64;90,0)	0,2±1,11 (0,02;1,48)	1,88±0,74 (0,44;8,07)	2,36±0,82 (0,47;11,77)
больные ИБС+ОЖ (n=8)	1,0±0,77 (0,22;4,56)	0,46±0,88 (0,08;2,52)	4,11±1,01* (1,06;29,96)	0,19±1,12 (0,02;1,72)	1,5±0,78 (0,33;6,89)	2,83±0,84 (0,54;14,69)

Примечание: * - p<0,05 (между генотипами одного гена в одной группе).

У больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа выявлен значимо высокий показатель OR для генотипа A/A, который составил 15,42±0,9 (2,64; 90,0). Генетическая обусловленность течения и прогноза ССЗ в зависимости от полиморфизма генов аполипопротеинов изучена в меньшей степени. Отмечается связь полиморфизмов APOA, APOC3, APOA4 с частотой развития инфарктов миокарда [10] и ассоциации вариабельности генов APOE, APOA1, APOCIII, APOB, липопротеинлипазы (LPL) и LIPC с течением ИБС [1]. Полученные

Генотипирование проводилось у больных ИБС с преобладанием стенокардии II и III функционального класса. При сравнении полиморфизмов генов APOA1 и APOE у больных 2-х данных функциональных классов была выявлена более высокая ассоциация генотипа A/A гена APOA1 у больных стенокардией III функционального класса, отношение шансов составило 4,48±0,84 (1,31;18,4) (у больных со II функциональным классом – 2,47±0,87). Значимых отличий и ассоциаций с другими изучаемыми генотипами выявлены не было.

Таким образом, носительство генотипа A/A гена APOA1-75 G/A ассоциировано с развитием ишемической болезни сердца и может служить маркером риска по ее развитию. Генотип A/A гена APOA1-75 G/A выступает как фактор риска тяжелого течения ИБС, с развитием стенокардии высокого функционального класса и риска развития инфаркта миокарда. Ассоциация генотипа A/A гена APOA1-75 G/A с развитием ИБС значительно увеличивается у больных сахарным диабетом 2 типа, что подтверждает взаимосвязь этих заболеваний на генетическом уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baroni M. G., Berni A., Romeo S., et al. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD // BMC Medical Genetics. – 2003. – Vol. 4. – P.8.
2. Bunker C.H., Aston C.E. Genetic association of five apolipoprotein polymorphisms with serum lipoprotein-lipid levels in African blacks // Genet. Epidemiol. – 1999. – Vol. 16. №2. – P.205-222.
3. França E., Alves J.G.B., Hutz M.H. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2005. – Vol. 38. №04. – P.535-541.
4. Frossard P.M., Gupta A., Pravica V., et al. A study of five human cytokine genes in human essential hypertension // Mol. Immunol. – 2002. – Vol. 38. – P.969-976.
5. Garasto I S., Rose I G., Derango F., et al. The Study of APOA1, APOC3 and APOA4 Variability in Healthy Ageing People Reveals Another Paradox in the Oldest Old Subjects // Annals of Human

Genetics. – 2003. – Vol. 67 – P.54.

6. Lee S.C., Pu Y.B., Thomas G.N., et al. Tumor necrosis factor alpha gene G-A polymorphism in the metabolic syndrome // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P.1021-1024.

7. Liu S., Song Y., Hu F.B. A prospective study of the APOA1 XmnI and APOC3 SstI polymorphisms in the APOA1/C3/A4 gene cluster and risk of incident myocardial infarction in men // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 177. №1. – P.119-126.

8. MacRay L., Atkinson J., Fazio S. Prevention of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by bone marrow transplantation // Science. – 1995. – Vol. 267. №5200. – P.1034-1037.

9. Shoulders C.C., Jones E.L., Naoumova R.P. Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease // Human. Molecular. Genetics. – 2004. – Vol. 13. – P.149-160.

11. Xu C.F., Nanjee M.N., Savill J., et al. Humphries Variation at the apolipoprotein (apo) AI-CIII-AIV gene cluster and apo B gene loci is associated with lipoprotein and apolipoprotein levels in Italian children // Am. J. Hum. Genet. – 1990. – Vol. 47. №3. – P.429-439.

Информация об авторах: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1/1, РГМУ, кафедра поликлинической терапии Московского факультета, т.с.(495) 674-46-78, Орлова Наталья Васильевна – профессор, д.м.н., e-mail: VRACH315@YANDEX.RU; Ситников Владимир Федорович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Чукаева Ирина Ивановна – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: chukaeva@mail.ru; Прохин Алексей Викторович – аспирант, с e-mail: aptg@mail.ru

© ГОРИН В.С., КАРМАНОВ О.Г., КОНДРАНИНА Т.Г., РЫБНИКОВ С.В. – 2011
УДК 616.62-008.222

ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОЛЬПОСУСПЕНЗИИ

Виктор Сергеевич Горин¹, Олег Геннадьевич Карманов³, Татьяна Геннадьевна Кондранина², Сергей Валерьевич Рыбников⁴

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

³Городская клиническая больница №25 г.Новосибирск; ⁴Отделенческая больница ОАО «РЖД» на ст. Кемерово)

Резюме. С целью разработки эффективного метода диагностики инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) у женщин, страдающих недержанием мочи при напряжении (НМПН), на этапе подготовки к лапароскопической кольпосуспензии применялся провокационный преднизолоновый тест у 99 женщин с НМПН в возрасте от 43 лет до 71 года, имеющих уретральный или смешанный (уретрально-детрузорный) вид и I-II тип инконтиненции средней и тяжелой степени. Выявлено, что у подавляющего большинства (86,9%) вошедших в исследование женщин с НМПН отмечено наличие хронической неосложненной ИМВП, протекающей в форме персистенции микроорганизмов без клинико-лабораторных признаков альтерации и воспаления.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, недержание мочи, преднизолоновый тест, кольпосуспензия.

DIAGNOSIS OF CHRONIC UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN WOMEN SUFFERING FROM STRESS URINARY INCONTINENCE WHILE PREPARING FOR LAPAROSCOPIC COLPOSUSPENSION

V.S. Gorin¹, O.G. Karmanov³, T.G. Kondranina², S.V. Rybnikov⁴

(¹Novosibirsk State Medical University; ²Novokuznetsk State Institute for Medical Postgraduate Education;

³Novosibirsk City Hospital №25; ⁴Hospital Department of Russian Railway, Kemerovo station)

Summary. With the purpose to work out the effective method of diagnosis of the urinary tract infections in women, suffering from stress urinary incontinence while preparing for laparoscopic colposuspension, provocative prednisolone test was used in 99 female patients with stress urinary incontinence, aged from 43 to 71, with urethral or mixed (urethro-detrusor) type and I-II types of average and severe degree. In majority (86,9%) of women (with stress urinary incontinence) having been examined it was found out the presence of chronic uncomplicated infection of urinary tract, proceeding as a persistence of microorganisms without clinico-laboratory signs of alteration and inflammation.

Key words: urinary tract infection, urinary incontinence, prednisolone test, colposuspension.

Одной из актуальных проблем современной урогинекологии является диагностика и лечение различных форм недержания мочи у женщин. Недержание мочи при напряжении (НМПН) является самым частым видом инконтиненции. В Российской Федерации синдром стрессового недержания мочи встречается у 20-45% женщин старше 45 лет [4,5].

В настоящее время медико-социальные проблемы, связанные с менопаузой, приобретают всё большую актуальность. Это связано и с увеличением продолжительности жизни в целом, и с более поздним наступлением менопаузы, средний возраст развития которой составляет для жительниц Москвы – 48,2 года, Западной Европы – 52 года [1], и вступлением в период менопаузы значительного количества женщин в возрасте наибольшей социальной активности [2]. При анализе этиологии НМПН у обследованных женщин выявлено, что средний возраст пациенток составил 54,1±6,5 лет, и большинство из них находилось в перименопаузальном периоде [7].

Имеющийся эстрогенный дефицит проявляется, в том числе, нарушением на уровне базального слоя слизистой органов мишеней с уменьшением митотической активности эпителия, ухудшением органного и микроциркуляторного кровотока и развитием атрофических процессов в мочеполовой системе. Как следствие, меняется вагинальный микроциноз [3] с появлением микробиологических перфораций, снижается защитная функция слизистых влагалища и нижних мочевых путей, что, наряду с повышенной обсемененностью аногенитальной зоны условно-патогенной кишечной микрофлорой, является причиной массивной микробной адгезии к эпителию влагалища, уретры и мочевого пузыря [6]. Развивающаяся восходящая инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) представляется как неосложненная инфекция уринарного тракта [7], для которой характерна персистенция микроорганизмов в форме сосуществования с клеткой хозяина объединенным гликокаликсом. Однако данная ситуация является неустойчивой, и при воздействии неблагоприятных для макроорганизма факторов возможна агрессия микроорганизмов против клеток хозяина в виде альтерации гликокаликса и контакта с клеточной мембраной – начальный этап развития воспалительной реакции. Адгезированные микроорганизмы обычно не выявляются, так как не создают колоний на питательных микробиологических средах, в связи с чем, происходит недооценка в диагностике ин-

фекции [8].

ИМВП – одно из самых частых заболеваний у женщин. По данным О.С. Славутской [10], неосложненная ИМВП встречается у 35%-80% женщин, а пациенток, страдающих НМПН, следует рассматривать как угрожающих на наличие у них ИМВП.

На сегодняшний день одним из альтернативных методов лечения НМПН средней и тяжелой степени является лапароскопическая позадилоная кольпосуспензия по Burch [12]. Проводимая хирургическая коррекция НМПН у женщин есть мощный провоцирующий фактор, комплексно влияющий на все звенья иммунитета [9], приводящий к активизации ИМВП, стимулирующей дегенеративно-дистрофические процессы в мочевом пузыре, уретре, аппаратах активного и пассивного удержания мочи, ухудшающая функциональные результаты лечения. Диагностике ИМВП на этапе подготовки к лапароскопической кольпосуспензии и последующей профилактике её активизации у женщин с НМПН придается важное значение.

Цель работы – разработка эффективных и информативных методов диагностики ИМВП у женщин, страдающих НМПН на этапе подготовки к лапароскопической кольпосуспензии с целью проведения своевременной профилактики возможных обострений хронической инфекции и проведения адекватной терапии.

Материалы и методы

Обследовано 99 женщин с НМПН, в возрасте от 43 лет до 71 года, средний возраст составил 54,1±6,5 года. Длительность инконтиненции была от 1,5 до 14 лет (в среднем 5,5±2,6 года). Степень тяжести инконтиненции, оцененная по шкале Г.А. Савицкого, составила 5-8 баллов (в среднем 6,4±1,5).

Обследование больных включало общеклинические анализы, урогинекологический осмотр с проведением проб, определяющих функцию аппаратов удержания мочи, ультразвуковое и уродинамическое исследования. В исследуемую группу вошли женщины, имеющие уретральный или смешанный (уретрально-детрузорный) вид и I-II тип инконтиненции средней и тяжелой степени при сумме баллов из таблицы параметрической характеристики симптомов недержания мочи Г.А. Савицкого 5 и более.

В соответствии с задачами исследования, всем больным проводился общеклинический анализ первой

утренней порции мочи. При микроскопии её осадка осуществляли подсчёт форменных элементов не менее чем в 5 полях зрения, а так же количественный подсчёт форменных элементов по Нечипоренко.

Для выявления «скрытой» ИМВП применялся провокационный преднизолоновый тест (ППТ), заключающийся в следующем: после забора утренней порции мочи, больной внутривенно вводилось 30 мг преднизолона, в последующие 2 часа производилась ежедневная (двукратная) микроскопия осадка мочи [11,13]. Механизм действия ППТ до сегодняшнего дня остаётся до конца не выясненным, однако считается, что точкой приложения преднизолона являются цитокины, служащие медиаторами иммунной и воспалительной реакций и осуществляющие межклеточное взаимодействие в процессе этих реакций. В частности, доказано снижение биологической активности интерлейкина-1 под воздействием глюкокортикоидов, что приводит к ослаблению иммунного специфического ответа в воспалительной реакции гиперчувствительности замедленного типа и активизации имеющейся ИМВП [14].

С целью обнаружения бактериурии, её степени, видовой характеристики применялся культуральный метод посевов мочи на твердую питательную среду агар. Посевы осуществлялись до проведения ППТ, а так же спустя 3 часа и 24 часа после введения преднизолона.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ «Excel 7.0», «Statistica 6.0 for Windows». Количественные показатели выражали в виде средних величин и их стандартных ошибок ($M \pm m$), различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Для оптимизации обработки данных использована сертифицированная программа InStat (Sigma, США).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного микроскопического исследования осадка мочи представлены в таблице 1.

Уровень лейкоцитурии у больных с НМПН до и после ППТ (n=99)

Показатель		Кол-во больных, чел.	
		абс.	%
До ППТ	До 3 в п/зр или до $2 \cdot 10^3$ в 1 мл^3 по Нечипоренко	67	67,6
	От 4 до 20 в п/зр или от $2 \cdot 10^3$ до 10^4 в 1 мл^3 по Нечипоренко	23	23
	Свыше 20 в п/зр или свыше 10^4 в 1 мл^3 по Нечипоренко	9	9,1
После ППТ	До 3 в п/зр или до $2 \cdot 10^3$ в 1 мл^3 по Нечипоренко	13	13,1
	От 4 до 20 в п/зр или от $2 \cdot 10^3$ до 10^4 в 1 мл^3 по Нечипоренко	71	71,7
	Свыше 20 в п/зр или свыше 10^4 в 1 мл^3 по Нечипоренко	15	15,2

Из представленной таблицы видно, что исходно у 67 (67,6%) женщин степень лейкоцитурии не превышала нормальных показателей, и лишь у 22 (22,1%) женщин отмечена лейкоцитурия выше нормальных величин. После проведения ППТ частота обнаружения патологической лейкоцитурии возросла до 86,9% (86 больных) и только у 13 (13,1%) женщин уровень лейкоцитурии не превысил нормы. В то же время у большинства больных: 71 (71,7%) имело место умеренная степень лейкоцитурии.

Результаты бактериологических исследований мочи у пациентов с НМПН представлены в таблице 2. Исходно бактериурия зафиксирована у 21 (21,2%) больной из 99 женщин, вошедших в исследование. Концентрация микроорганизмов у них не превышала критического уровня в 10^{2-3} КОЕ/мл. Преимущественно, в посевах от-

мечался рост колоний кишечной палочки, смешанная микрофлора отмечена у 5 (5,05%) больных.

Таблица 2
Результаты бактериологического исследования мочи у больных с НМПН

Микроорганизмы	Кол-во больных до ППТ		Кол-во больных после ППТ	
	абс., чел.	%	абс., чел.	%
<i>Esherichia coli</i>	12	12,1	39	39,3
<i>Serrata marcescens</i>	0	0	1	1,01
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1,01	3	3,03
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2,02	7	7,07
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	5	5,05
<i>Enterococcus faecialis</i>	1	1,01	4	4,04
<i>Klebsiella spp.</i>	2	2,02	3	3,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	2	2,02
<i>Streptococcus spp</i>	1	1,01	5	5,05
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,02	4	4,04
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	3	3,03
Vсero	21	21,2	77	77,7
Смешанная флора	5	5,05	19	19,1

После ППТ у 77 (77,7%) больных из мочи выделены микроорганизмы. В структуре выделенных микроорганизмов преобладали Грам-отрицательные микроорганизмы из семейства энтеробактерий, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, вирулентность которых невелика. Доминирующим микроорганизмом явилась кишечная палочка, выделенная у 39 (39,3%) пациенток. Микробные ассоциации отмечены у 19 (19,1%) пациенток. Концентрация микроорганизмов в моче больных после ППТ составила 5×10^2 КОЕ/мл у 58 больных из 77 (75,3%), $5 \times 10^{3-4}$ КОЕ/мл у 16 (20,8%), 5×10^5 КОЕ/мл у 3 (3,9%) больных.

В большинстве случаев: у 58 (75,3%) больных, концентрация микроорганизмов не превышала критического числа, у 16 (20,8%) пациенток отмечена концентрация на уровне 10^{3-4} КОЕ/мл, т.е. на таком уровне колонизации условно-патогенной микрофлорой, при котором для развития клинически выраженного процесса необходимо снижение иммунного статуса или неспецифической резистентности [15], и только лишь у 3 (3,9%) больных концентрация микроорганизмов превысила критические показатели, достигнув 10^5 КОЕ/мл. Данные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимого воспалительного процесса в мочевыводящих путях, у абсолютного большинства вошедших в исследование женщин с НМПН, персистенции условно-патогенных микроорганизмов в мочевыводящей системе с наличием скрытой ИМВП.

Таким образом, у подавляющего большинства (86,9%) вошедших в исследование женщин с НМПН отмечено наличие хронической неосложненной ИМВП, протекающей в форме персистенции микроорганизмов без клинико-лабораторных признаков альтерации и воспаления. Для диагностики скрытой ИМВП у женщин с НМПН оправдано применение нагрузочных тестов, меняющих уровень иммунного специфического ответа в воспалительной реакции гиперчувствительности замедленного типа. Использование провокационного преднизолонового теста является высокоэффективным методом диагностики ИМВП у женщин с НМПН, проведение которого можно рекомендовать при подготовке к лапароскопической позадилоной кольпосуспензии по Burch. Учитывая, что оперативное вмешательство

является мощным провоцирующим фактором активизации ИМВП, в послеоперационном периоде необходи-

мо использовать антибактериальные и нестероидные противовоспалительные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балан В.Е.* Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 43 с.
2. *Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю.* Использование эстриола при подготовке больных к влагалищным операциям // Фарматека. – 2002. – Т. 61. №10. – С.56-60.
3. Клиническая иммунология / Под ред. Е.И.Соколова. – М.: Медицина, 1998. – С.24-36.
4. *Кулаков В.И., Адамян Л.В., Сашин Б.Е.* Лапароскопия в хирургической коррекции недержания мочи // Эндоскопия в гинекологии. / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: Пантори, 2000. – С.315-333.
5. *Кулаков В.И., Прилепская В.Н. и др.* Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе // Акушерство и гинекология. – 1997. – №2. – С.11-14.
6. *Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефёдова Л.А.* Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // Пленум правления Российского общества урологов: Тезисы докладов. – Киров, 2000. – С.5-29.
7. *Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л.* Лапароскопическая кольпосуспензия по Берчу при рецидивирующем стрессовом недержании мочи // Consilium medicum. Урология. – 2002. – Прил. – С.5-9.
8. *Пушкарь Д.Ю.* Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 42 с.
9. *Пытель А.Я., Голигорский С.Д.* Избранные главы нефрологии и урологии. – М.: Медицина, 1968. – Т. 1. – С.163-227.
10. *Славутская О.С.* Результаты хирургического лечения недержания мочи при напряжении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
11. *Страчунский Л.С., Рафальский В.В.* Клиническое значение и антибактериальная терапия острых циститов. // Клиническая антимикробная химиотерапия. – 1999. – Т. 1. №3. – С.84-90.
12. Цитокины, интерлейкины, монокины и лимфокины. Значение в регуляции иммунного ответа и межсистемных взаимодействий: Метод. рекомендации для врачей всех специальностей, ординаторов и интернов / Под ред. А.А. Коростылёва. – Кемерово, 2003. – 74 с.
13. *Bilo H.J.G., Lock M.T.W.T.* Urinary tract infections // Mod Med. – 1999. – Vol. 5. – P.298-304.
14. *Katz Y.J., Bourdo S.R., Moore R.S.* New techniques for correction of pelvic organ prolapse perigee // Lancet. – 1962. – Vol. 1. – P.1140-1143.
15. *Stenberg A., Heimer G., Ulsmten U.* The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women // Maturitas. – 1995. – Vol. 22. – P.17-22.

Информация об авторах: 630099, г. Новосибирск-99, Красный проспект, 52, тел. (383) 232-13-80, e-mail: docgorin@mail.ru, Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры; Кондранина Татьяна Геннадьевна – к.м.н., заведующая отделением, докторант; Карманов Олег Геннадьевич – к.м.н., врач акушер-гинеколог; Рыбников Сергей Валерьевич – д.м.н., заведующий отделением.

© ХАРЛАМОВА Н.В., ЧАША Т.В., КУЗЬМЕНКО Г.Н., ПОПОВА И.Г., ФИЛИППОВ С.Э. – 2011
УДК 616-018.74-07-053.31

ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Наталья Валерьевна Харламова, Татьяна Валентиновна Чаша, Галина Николаевна Кузьменко, Ирина Геннадьевна Попова, Станислав Эдуардович Филиппов

(Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, директор – д.м.н. А.И. Малышкина, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, руководитель – д.м.н., проф. Т.В. Чаша)

Резюме. Проведено обследование 115 новорожденных детей, основную группу наблюдения составили 90 доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии, контрольную группу составили 25 соматически здоровых доношенных новорожденных. Новорожденные в критическом состоянии были разделены на 2 подгруппы в зависимости от агрессивности проводимой терапии, оцениваемой по шкале NTISS. Анализ биохимических и лабораторных показателей, отражающих функцию эндотелия, показал различия в показателях в зависимости от состояния новорожденного и от агрессивности проводимой терапии в ОРИТН: чем больше терапевтических вмешательств и интенсивнее терапия новорожденного, тем выше в крови содержание нитритов и десквамированных эндотелиоцитов и ниже уровень васкуло-эндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: новорожденные, шкала NTISS, дисфункция эндотелия.

SOME PARAMETERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN NEONATES WITH CRITICAL CONDITIONS

N.V. Kharlamova, T.V. Chasha, G.N. Kuzmenko, I.G. Popova, S.E. Filippov
(Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov)

Summary. The authors examined 110 newborns, the basic observation group amounted to 90 full-term infants, finding in critical condition, the control group consisted of 25 somatically healthy full-term newborns. Newborns in the critical state were divided into 2 subgroups depending on the aggressiveness of the therapy, as measured on the scale NTISS. Analysis of biochemical and laboratory parameters reflecting the endothelial function showed significant differences in indices depending on the state of the newborn and the aggressiveness of the therapy: the higher the therapeutic interventions and newborn intensive care, the higher the blood content of nitrites and desquamated endothelial cells and lower the levels of vasculitis-endothelial growth factor.

Key words: newborns, scale NTISS, endothelial function.

Функциональное состояние эндотелия сосудов играет важную роль в поддержании гомеостаза организма. Эндотелий модулирует все функции сосудов, в частности, сосудистый тонус, гемостаз, транспорт липидов, иммунологическую реактивность и др. Его можно

рассматривать как нейроэндокринный орган, основная роль которого заключается в обеспечении адекватности кровотока потребностям тканей. Кроме того, в эндотелии вырабатывается ряд веществ, обладающих сосудосуживающим и прокоагулянтным действием, а также

факторы, оказывающие сосудорасширяющий и антикоагулянтный эффекты. В норме между этими группами факторов существует динамическое равновесие [2,4,5].

Под действием повреждающих факторов, в частности, гипоксии, происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся изменением биохимических показателей, и, как следствие, развитием патологии со стороны органов и систем. Кроме того, нарушение функции эндотелия возникает и при механических повреждениях сосудистой стенки, в частности при проведении лечебно-диагностических манипуляций.

Поэтому мы рассмотрели лабораторно-биохимические показатели крови, отражающие функциональное состояние эндотелия, в зависимости от агрессивности терапевтических вмешательств, количественную оценку которых проводили по шкале NTISS.

Цель исследования – установить связь функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, с агрессивностью их терапии в неонатальном периоде.

Материалы и методы

Обследовано 115 детей в раннем неонатальном периоде. Основную группу наблюдения составили 90 доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии и получающих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (1 группа). Контрольную группу составили 25 соматически здоровых доношенных новорожденных (2 группа). Критериями исключения являлись недоношенность, наличие у ребенка врожденного порока сердца и крупных сосудов, кардита, эндокринных и генетически обусловленных заболеваний.

Во время пребывания новорожденных в ОРИТН им проводился динамический клинический, инструментальный и лабораторный мониторинг, являющийся общепринятым для неонатальной реанимации и интенсивной терапии. Кроме того, на 4 или 5 день жизни их состояние оценивалось по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System – неонатальная шкала оценки агрессивности терапевтического вмешательства). Шкала NTISS представляет собой таблицу с перечнем различных терапевтических манипуляций и лекарственных препаратов, используемых у новорожденных детей в ОРИТН, оцениваемых в баллах, которые впоследствии суммируются, что позволяет разделить больных на классы, чем выше класс, тем терапия считается более агрессивной [8]. По шкале NTISS учитываются такие факторы, как интубация трахеи, механическая вентиляция легких с мышечной релаксацией, кислородотерапия, флеботомия, постановка периферических и центральных венозных катетеров и артериальных линий, инфузионная терапия, зондовое питание, парентеральное питание, парентеральное введение антибиотиков, диуретиков, вазопрессоров, эритроцитарной массы, лечение метаболического ацидоза и прочее.

Согласно этой шкале, обследованные нами новорожденные, находящиеся в критическом состоянии, были поделены на 2 подгруппы: у 61 (67,8%) детей 1 группы состояние расценивалось как IV класс, что клинически соответствовало крайне тяжелому состоянию (1А подгруппа), а у 29 (32,2%) – состояние соответствовало III классу тяжести агрессивности терапии, а клинически оно расценивалось как тяжелое (1В подгруппа).

Все новорожденные были обследованы в соответствии со стандартами обследования и лечения новорожденных с различными заболеваниями, характерными для перинатального периода. При поступлении новорожденного ребенка в клинику института мать ребенка (или другой законный представитель ребенка) подписывала информированное согласие на выполнение инвазивного исследования, вмешательства и др., включающего согласие на участие в научном исследовании. Проведение научного исследования одобрено ло-

кальным этическим комитетом института.

Лабораторные и биохимические методы исследования: у всех наблюдаемых новорожденных на 5 сутки жизни производился забор венозной крови для последующего определения содержания в крови конечного метаболита оксида азота (нитритов), эндотелина-1 (ЭТ-1), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ).

О концентрации оксида азота судили по уровню нитрит-ионов в плазме крови, содержание которых исследовали методом Грисса. Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Biomedica (Австрия). Определение концентрации VEGF в плазме крови проводилось методом ИФА с применением набора BIOSOURCE (Бельгия). Количество ДЭ в крови определялось по методу J. Hladovec (1978).

Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTICA 6.0. Проверка нормальности распределения проверялась путем сравнения среднего значения, моды и медианы. Значимость различия между группами оценивалась по критерию Стьюдента, в случаях, когда распределение отличалось от нормального, значимость определялась по критерию Манна-Уитни. Данные в таблицах представлены как средняя и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Отличия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных показал, что дети обеих групп антенатально развивались в условиях хронической гипоксии, вызванной соматической и гинекологической патологией матери, осложненным течением беременности и родов. Внутритрунная гипоксия у детей 1 группы чаще сочеталась с интранатальной гипоксией, обусловленной патологией родов.

У всех новорожденных 1 группы в раннем неонатальном периоде было диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Церебральную ишемию 2 степени имели 78,9% новорожденных, а 3 степени – 21,1%. Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) были выявлены у 94,4% новорожденных, в том числе 83,3% – ВЖК 1 степени, 11,1% – 2 степени. У 28 (31,1%) детей было диагностировано субарахноидальное кровоизлияние. Клинические проявления врожденной инфекции были выявлены только у новорожденных 1 группы (81,1%). Наиболее часто у детей диагностировались врожденная пневмония, инфекционно-воспалительное поражение почек. Также, у новорожденных 1 группы отмечались геморрагический синдром, анемия, ишемическая нефропатия. Среди новорожденных 1 группы 49 (54,5%) новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких, 11 (12,2%) новорожденных находились на полном парентеральном питании.

Уровень нитритов у новорожденных в критическом состоянии значительно превышает таковой у детей контрольной группы (в 2,0 раза). По-видимому, это связано с выраженной и длительной внутритрунной и неонатальной гипоксией и тяжелым инфекционно-воспалительным процессом у этих детей. Согласно литературным данным, синтез оксида азота возрастает под действием гипоксии, медиаторов воспаления и некоторых биологически активных веществ, вырабатываемых в ответ на гипоксию, которые повышают активность и экспрессию не только конституциональной эндотелиальной, но и индуцибельной NO-синтазы [5]. Однако, избыточная продукция оксида азота имеет также и неблагоприятный эффект, так как приводит к образованию таких токсичных продуктов, как пероксинитрит и гидроксирадикал, являющихся инициаторами перекисного окисления липидов, что обуславливает падение клеточного энергетического потенциала, по-

вреждение ДНК и гибель клеток, в том числе и эндотелиоцитов.

Среднее содержание нитритов у детей с IV классом по шкале NTISS значимо выше, чем у новорожденных с III классом. Согласно литературным данным, NO реагирует на механическую деформацию сосудистой стенки, этим объясняется большее повышение уровня оксида азота у новорожденных с более агрессивной терапией (табл. 1) [4,5].

Биохимические показатели крови у новорожденных в критическом состоянии на 4-5 сутки жизни в зависимости от класса терапии по шкале NTISS

Показатели (M±SD)	Группы детей				Значимость, p
	1 группа (n=90)	Класс тяжести терапии		2 группа (n=25)	
		1A (n=61)	1B (n=29)		
Нитриты (мкМ/л)	15,1±1,9	15,5±2,3	14,5±1,6	7,6±3,5	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1A-1B} < 0,05$
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	1,1±0,6	1,1±0,7	1,2±0,5	0,6±0,5	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1A-1B} > 0,05$
Васкуло-эндотелиальный фактор роста (пг/мл)	54,6±24,1	42,1±15,3	86,6±30,0	91,3±45,2	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1A-1B} < 0,02$
Десквамированные эндотелиоциты (10^4 /л)	12,3±6,6	13,3±4,6	10,8±3,8	11,7±4,5	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1A-1B} < 0,05$

Примечание: значимость различий рассчитана между 1 и 2 группами и между 1A и 1B подгруппами.

Среднее содержание эндотелина-1 в плазме крови у детей 2 группы составило $0,6 \pm 0,5$ фмоль/мл. У детей 1 группы уровень ЭТ-1 был значимо выше – в 1,8 раза выше, чем у здоровых детей ($p_{1-2} < 0,01$). Согласно современным экспериментальным и клиническим данным, повышение уровня ЭТ-1 также связано с гипоксией любого генеза [4].

Среднее содержание эндотелина-1 в подгруппах 1 группы практически не различалось, оба показателя были выше, чем в контрольной группе. Следовательно, уровень эндотелина-1 не зависит от степени агрессивности терапии. Это объясняется тем, что эндотелин синтезируется под воздействием ряда факторов, в том числе и механического воздействия на сосудистую стенку. По данным литературы, повышенный уровень эндотелина-1, действуя на эндотелиальные рецепторы, способствует высвобождению факторов релаксации, в том числе оксида азота. Этим также можно объяснить высокий уровень оксида азота у новорожденных этой группы.

Известно, что VEGF является маркером нарушений сосудистой проницаемости, индуцирует ангиогенез и обеспечивает выживание незрелых кровеносных сосудов, препятствуя апоптозу эндотелиоцитов [1,6,7]. Содержание VEGF в плазме крови у новорожденных детей в критическом состоянии было в 1,7 раз ниже, чем у здоровых детей ($p_{1-2} < 0,001$), это свидетельствует о недостаточной интенсивности процессов роста сосудов и низком уровне защиты от гибели эндотелиоцитов сосудов, вызванной тяжелой гипоксией как внутриутробной, интранатальной, так и неонатальной, связанной с тяжелыми поражениями ЦНС, инфекционно-воспалительными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Кан Н.Е., Ильясова Н.А. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и растворимые рецепторы у беременных с внутриутробным инфицированием плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6. №83. – С.13-17.
- Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. – 2003. – №7. – С.32-43.
- Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной ста-

При сравнении уровня васкуло-эндотелиального фактора роста у детей в зависимости от класса терапии установлено, что у детей с IV классом терапии уровень VEGF был значимо ниже, чем у новорожденных, имеющих III класс ($p < 0,02$), при этом, у новорожденных с III классом терапии уровень VEGF практически не отличался от здоровых новорожденных. По-видимому, у детей, получающих более агрессивную терапию в ОРИТН, компенсаторный ангиогенез в условиях повреждения происходит менее активно, чем у детей с менее агрессивной терапией.

Таблица 1

Результаты наших исследований показали, что среднее содержание ДЭ в крови у детей 2 группы составило $11,5 \pm 4,5 \cdot 10^4$ /л, что не отличалось от показателя во 1 группе, ($p > 0,05$). Однако при индивидуальном анализе установлено, что у большинства здоровых новорожденных (80,0%) количество эндотелиоцитов находилось в пределах от $8,7 \cdot 10^4$ /л до $14,3 \cdot 10^4$ /л, тогда как у большинства (70,9%) детей в критическом состоянии чаще отмечались уровни ДЭ менее $8,7 \cdot 10^4$ /л – 36,0% ($p_{2-1} < 0,05$) или более $14,3 \cdot 10^4$ /л – 34,9% ($p_{1-2} < 0,01$). По нашему мнению, низкое содержание ДЭ в крови новорожденных

в критическом состоянии свидетельствует о недостаточной регенерации эндотелия, а высокие значения показателя указывают на его повреждение.

При сравнении среднего содержания десквамированных эндотелиоцитов в подгруппах 1 группы выявлено, что уровень ДЭ у детей с IV классом агрессивности по шкале NTISS было значимо выше, чем у новорожденных, имеющих III класс тяжести ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе определено, что у новорожденных с IV классом агрессивности терапии количество эндотелиоцитов чаще регистрировалось как выше $14,3 \cdot 10^4$ /л, в то время как количество ДЭ у детей с III классом чаще, как ниже $8,7 \cdot 10^4$ /л.

Анализ биохимических и лабораторных показателей, отражающих функцию эндотелия, у новорожденных в критическом состоянии показал значимые различия в показателях в зависимости от состояния новорожденного и от агрессивности проводимой терапии в ОРИТН.

Таким образом, у новорожденных в критическом состоянии регистрируется эндотелиальная дисфункция, которая проявляется повышением в крови содержания нитритов, эндотелина-1, снижением уровня васкуло-эндотелиального фактора роста, изменением (увеличением или уменьшением) количества десквамированных эндотелиоцитов. Выраженность эндотелиальной дисфункции зависит от степени агрессивности терапии ребенка в неонатальном периоде в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных: чем больше терапевтических вмешательств и интенсивнее терапия новорожденного, тем выше содержание нитритов и десквамированных эндотелиоцитов и ниже уровень васкуло-эндотелиального фактора роста в крови.

ты в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

4. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // Росс. кард. журнал. – 2005. – №4. – С.94-97.

5. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – М., 2004. – Т. 8. – С.94-116.

6. Becker P.M., Waltenberger J., Yachechko R., et al. Neuropilin-1 regulates vascular endothelial growth factor – endothelial permeability // Circ. Res. – 2005. – Vol. 96. – P.1257-1265.

7. Davis G.E., Senger D.R. Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization // Circ. Res. – 2005. – Vol. 97. – P.1093-1107.

8. Gray J.E., Douglas K., Richardson M.C. Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A Therapy-based Severity-of-illness index // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P.561-567.

Информация об авторах: 153045, г.Иваново, ул. Победы, дом 20, отдел неонатологии и клинической неврологии детского возраста, тел. (4932) 33-71-53, e-mail: nataliakhar13@yandex.ru, Харламова Наталья Валерьевна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Чаша Татьяна Валентиновна – заведующая отделом, д.м.н., профессор; Кузьменко Галина Николаевна – заведующая лабораторией, ведущий научный сотрудник, к.м.н.; Попова Ирина Геннадьевна – м.н.с., к.м.н.; Филиппов Станислав Эдуардович – заведующий отделением

© БЕЛОБОРОДОВА Э.И., КОРНЕТОВ Н.А., ГЛАДИЛИНА Е.К., БЕЛОБОРОДОВА Е.В., ЗАГРОМОВА Т.Б., УСТЮЖАНИНА Е.А., КОЛОСОВСКАЯ Т.А., ДИАМАНТ С.А., ЛЮТИНА А.Н. – 2011
УДК 616.34-002.44:616.89-008:613.7/8

ВЛИЯНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Эльвира Ивановна Белобородова¹, Николай Алексеевич Корнетов¹, Елена Константиновна Гладиллина², Екатерина Витальевна Белобородова¹, Татьяна Борисовна Загрямова¹, Елена Анатольевна Устюжанина², Татьяна Александровна Колосовская¹, Светлана Анатольевна Диамант¹, Анастасия Николаевна Лютина¹
(¹Сибирский государственный медицинский университет, г.Томск, ректор – д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Белобородова; ²Томская областная клиническая больница, гл. врач – М.Н. Заюков)

Резюме. Цель исследования: изучить качество жизни и степень социальной адаптации больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) в зависимости от симптомов депрессии и тревоги. Под наблюдением находилось 174 больных ЯБ ДПК в стадии обострения в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями, группой контроля явились 41 практически здоровых добровольца. Тревожно-депрессивные симптомы у больных с ЯБ ДПК ухудшали составляющие качество жизни – психическое, физическое, социальное функционирование – не только в периоде обострения, но и в ремиссии. У больных с ЯБ ДПК с сочетанием симптомов тревоги и депрессии уровень адаптации в социальной среде повысился, но в стадии ремиссии у всех больных соответствовал хорошей адаптации.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, тревожно-депрессивные симптомы, ремиссия, обострение, социальная адаптация.

INFLUENCE OF MENTAL DISTURBANCES ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ULCER DISEASE OF DUODENUM

E.I. Beloborodova¹, N.A. Kornetov¹, E.K. Gladilina², E.V. Beloborodova¹, T.A. Zagromova¹, E.A. Ustuzhanina², T.A. Kolosovskaya¹, S.A. Diamant¹, A.N. Lutina¹
(¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Tomsk Regional Hospital)

Summary. Research objective: to study quality of life and degree of social adaptation of patients with ulcer disease of duodenum depending on depression and alarm symptoms. Under supervision there were 174 patients with ulcer disease of duodenum at the aggravation stage in combination with anxiously-depressive infringements, control group amounted to 41 healthy volunteers. Anxiously-depressive symptoms in patients with ulcer disease of duodenum worsened live quality - mental, physical and social functioning - not only in the aggravation period, but also during remission. In patients with ulcer disease of duodenum with combination of symptoms of alarm and depression level of adaptations in social environment has raised, but in the stage of remission all the patients had good adaptation.

Key words: ulcer disease of duodenum, anxiously-depressive symptoms, remission, aggravation, social adaptation.

Интегральным критерием, характеризующим болезнь с различных позиций, является качество жизни, а социальное функционирование характеризует социальная адаптация. Работы, посвященные изучению коморбитности и тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни и социальную адаптацию больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), в зарубежной и отечественной литературе мало представлены.

Цель исследования: изучить качество жизни и степень социальной адаптации больных с ЯБ ДПК в зависимости от наличия симптомов депрессии и тревоги.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 174 больных с ЯБ ДПК в стадии обострения в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями. У всех больных было подписано добровольное информированное согласие. Исследовали следующие показатели распространения симптомов тревоги и депрессии у больных с ЯБ ДПК – влияние психических нарушений на основные клинические характеристики и течение ЯБ. Группой контроля

явились 41 практически здоровый доброволец. Условия для их включения были следующие – отсутствие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и язвенного анамнеза.

Исследование качества жизни осуществлялось с использованием специального опросника для гастроэнтерологических больных GIQLI – Gastro Index Quality Life Index и общего опросника MQS SF-36-Medical Outcomes Study – Short – Form. Оценку результатов анкеты GIQLI проводили по следующей субшкале: оценивалось восприятие собственного здоровья, психического состояния, физического состояния, социального функционирования, ролевого функционирования. Для изучения социальной адаптации использовалась шкала самооценки социальной адаптации (ШССА), созданная в 1997 г. (G. Bosc, A. Dubin, V. Polin).

Кроме клинико-анамнестических, проводились эндоскопические и морфологические исследования с изучением степени обсемененности НР. Выраженность психопатологических симптомов определялась с использованием шкалы самоотчета (SCL-90-R), разработанной L.Derogatis с соавт.

Статистическая обработка данных проводилась

с использованием пакета программ Staistica 6,0 (Stat Soft, USA). Для сравнения групп и исследования связей использовались непараметрические методы (критерий Манн-Уитни, корреляции Спирмена, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность). Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы изучили степень социальной адаптации больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в сравнении с контрольной группой и в зависимости от наличия тревожно-депрессивной симптоматики. Снижение качества жизни коррелирует с увеличением эмоциональной напряженности с появлением депрессивно-ипохондрических черт и с такими личностными характеристиками больных, как быстрая возбудимость и длительная фиксация на своих переживаниях [1,2]. В стадии обострения ЯБ ДПК, только больные с тревогой статистически не отличались от контрольной группы по уровню социальной адаптации ($41,28 \pm 11,80$ и $43,26 \pm 0,95$, $p > 0,05$). Самый низкий уровень социального функционирования, соответствующий социальной дезадаптации, достоверно отличающийся от контроля, выявлен у больных с сочетанием симптомов тревоги и депрессии ($34,53 \pm 1,12$, $p = 0,003$). Больных отличала неудовлетворенность в сфере досуга и увлечений, затруднение в завязывании отношений за пределами семьи, их мало интересовала научная, техническая, культурная информация, они не получали большого удовлетворения от работы, собственная физическая привлекательность была мало важна.

У больных с депрессивными симптомами также получены статистически значимые различия по уровню социальной адаптации в сравнении с контрольной группой ($37,94 \pm 1,76$, $p = 0,01$). В стадии ремиссии у больных

Средние показатели качества жизни (GIQLI) у больных ЯБ ДПК в стадии обострения и в контрольной группе (M±m)

Показатели субшкал GIQLI	Контрольная группа (n=41)	Больные ЯБ ДПК без психических нарушений в стадии обострения (n=70)	p
Восприятие собственного здоровья	66,80±1,25	58,08±0,97	<0,001
Психическое состояние	12,97±0,47	11,80±0,28	<0,05
Физическое состояние	18,60±0,54	14,38±0,57	<0,0001
Социальное функционирование	16,95±0,56	15,68±0,40	<0,05
Ролевое функционирование	3,31±0,17	1,61±0,17	<0,0001
Суммарный балл	118,73±2,33	101,42±1,64	<0,0001

без психических нарушений уровень функционирования в социуме значительно повысился и практически сравнялся с контролем ($42,83 \pm 1,28$, $p > 0,05$). В группе больных с отдельными тревожными симптомами и у больных с симптомами депрессии уровень социального функционирования снизился и по-прежнему статистически значимо отличался от группы практически здоровых людей ($38,0 \pm 0,68$ и $36,76 \pm 0,94$ соответственно, $p = 0,01$). У больных ЯБ ДПК с сочетанием симптомов тревоги и депрессии уровень адаптации в социальной среде повысился, но отличия от контрольной группы были статистически значимы ($37,0 \pm 0,84$, $p < 0,05$). В стадии ремиссии средний балл у всех больных соответствовал хорошей адаптации.

Применив различные шкалы оценки, мы исследовали качество жизни больных в стадии обострения и ремиссии. У больных ЯБ ДПК без психических нару-

шений уровень качества жизни снижался и отличался от контрольной группы только при обострении (GIQLI: $101,42 \pm 1,64$ и $118,73 \pm 2,33$, $p < 0,0001$; SF-36: $95,37 \pm 1,41$ и $116,26 \pm 1,84$, $p < 0,0001$). Таким образом, мы подтвердили известный факт, о влиянии болезни на физическое, психическое, социальное функционирование больных (табл. 1, 2).

Наличие тревожно-депрессивных нарушений статистически значимо ухудшало все составляющие качества жизни больных не только при обострении, но и в стадии рубцевания язвенного дефекта. Самый низкий суммарный балл выявлен в группе больных с сочетанием симптомов тревоги и депрессии (GIQLI: $75,28 \pm 2,36$; SF-36: $78,71 \pm 2,52$, $p < 0,0001$).

Таблица 2

Средние показатели качества жизни (SF-36) при обострении язвенной болезни и в контрольной группе (M±m)

Показатели субшкал SF-36	Контрольная группа (n=41)	Больные ЯБ ДПК без психических нарушений (n=70)	p
Физическая работоспособность	28,65±0,32	25,58±0,37	<0,05
Физическое состояние	7,04±0,22	5,87±0,14	<0,05
Болевой синдром	9,48±0,31	6,33±0,17	<0,0001
Общее здоровье	16,39±0,35	13,56±0,23	<0,0001
Энергичность	17,19±0,50	13,83±0,33	<0,0001
Социальная роль	8,56±0,22	6,93±0,15	<0,001
Эмоциональное состояние	5,46±0,14	4,62±0,10	<0,001
Психическое здоровье	22,56±0,55	18,44±0,42	<0,0001
Суммарный балл	116,26±1,84	95,37±1,41	<0,0001

ЯБ ДПК ухудшает качество жизни больных только в стадии обострения. Но сопутствующие симптомы тревоги и депрессии снижают его значительно и не только при обострении, но и в ремиссию ухудшают все составляющие качества жизни – психическое, физическое, социальное функционирование. Адаптация больных в социальной среде больше всего страдает в случае сочетания тревожных и депрессивных симптомов у больных ЯБ ДПК. Чем значительнее выражены такие личностные черты больных, как навязчивость, межличностная чувствительность, раздражительность, тем хуже они адаптируются в социальной среде.

Все вышесказанное позволяет сделать заключение, что тревожно-депрессивные расстройства у больных ЯБ ДПК существенно ухудшают качество жизни больных и социальную адаптацию и требуют своевременного лечения не только ЯБ ДПК, но и сопутствующих симптомов тревоги и депрессии для улучшения прогноза заболевания, так и коморбитных психических нарушений.

Таким образом, качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с сопутствующей тревожно-депрессивной симптоматикой снижено как в период обострения, так и ремиссии. Без тревожно-депрессивного синдрома качество жизни ухудшается только в периоде обострения основного заболевания. Основные признаки социальной дезадаптации, возникают при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных с сочетанием симптомов депрессии и тревоги. Они проявляются в снижении активности общения, его качестве и объеме социального функционирования, неудовлетворенностью в сфере досуга и увлечений, отсутствии удовлетворения от профессиональной деятельности и потери чувства собственной привлекательности, отсутствии удовлетворения от работы. В стадии рубцевания язвы у всех больных признаки социальной дезадаптации отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вассерман Л.И., Трифонова Е.А. Методология исследования качества жизни в контексте психосоматических и соматопсихических соотношений // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2006. – Т.

3. №4. – С.20-28.

2. Колесникова И.Ю. Качество жизни, психологический статус и особенности течения заболевания у больных при язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С.44-46.

Информация об авторах: 634050, г.Томск, Московский тракт, 2, кафедра терапии ФПКППС, тел. (3822) 53-02-43,

Белобородова Эльвира Ивановна – профессор, д.м.н.; Корнетов Николай Алексеевич – профессор, д.м.н.;
Гладилина Елена Константиновна – врач, к.м.н.; Белобородова Екатерина Витальевна – заведующая кафедрой, профессор
д.м.н.; Загрямова Татьяна Борисовна – доцент, к.м.н.; Устюжанина Елена Анатольевна – заведующая отделением, к.м.н.;
Колосовская Татьяна Александровна – доцент, к.м.н.; Диамант Светлана Анатольевна – аспирант;
Лютина Анастасия Николаевна – ординатор.

© КЛИНЫШКОВА Т.В., КАРАТЮК Т.И., САМОСУДОВА И.Б. – 2011

УДК 618.146 – 002.6 – 036.1 – 076: 578.827

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА-АССОЦИИРОВАННЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Татьяна Владимировна Клинышкова¹, Татьяна Ивановна Каратюк¹, Ирина Болеславовна Самосудова²

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра акушерства и гинекологии ЦПК и ППС, зав. – д.м.н. Е.Н. Кравченко, ²МУЗ «Женская консультация №1», гл. врач – Л.И. Цыганкова)

Резюме. Обследовано 140 пациенток с CIN на фоне вируса папилломы человека (ВПЧ): CIN I (1-я группа) и CIN 2-3 (2-я группа) и ВПЧ-негативные пациентки с CIN I (группа сравнения). Комплексное обследование включало кольпоскопию, цитологическое, гистологическое исследование, ПЦР, оценку вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18 типа. Выявлено, что во 2-й группе наблюдается увеличение числа больных с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ 16,18 типа; более высокий уровень вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа и клинко-кольпоскопического индекса, который коррелирует с вирусной нагрузкой ВПЧ онкогенного риска ($r_s = 0,4$, $p=0,01$).

Ключевые слова: CIN, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, клинко-кольпоскопический индекс.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF HPV-ASSOCIATED SQUAMOUS CERVICAL INTRAEPITHELIAL LESIONS

T.V. Klinyshkova¹, T.I. Karatjuk¹, I.B. Samosudova²

(¹Omsk State Medical Academy, ²Municipal Gynecology Clinic №1)

Summary. The study involved 140 patients with HPV-associated CIN: CIN I (1st group), CIN 2-3 (2nd group) and HPV-negative patients with CIN I (comparison group). Complex research included colposcopy, cytological, histological examination, PCR, determination of the 16 and 18 types of DNA HPV viral load. It was revealed that in 2nd group the increase in number of patients with high virus loading HPV 16,18 types is observed; higher level of virus loading HPV 16 types and clinico-colposcopy index correlating with virus loading HPV of oncogenic risk ($p<0,05$) has also been observed.

Key words: CIN, HPV, viral load, clinico-colposcopy index.

Широкие эпидемиологические исследования с очевидностью подтвердили причинную связь между папилломавирусной инфекцией и большинством случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) шейки матки [9,11]. В настоящее время общепризнанной считается вирусная этиология рака шейки матки [1,14,15]. В практической лабораторной диагностике для детекции вируса папилломы человека (ВПЧ) используется полимеразная цепная реакция (ПЦР), Digene-тест и метод ПЦР в режиме реального времени («real time») для количественной оценки концентрации вируса, однако прикладное значение последнего имеет ограниченное значение. Установлено, что введение порога клинически значимого количества вируса на уровне 3 lg на 10⁵ клеток повышает специфичность исследования с 63,2% до 81,9% [2]. Низкая вирусная нагрузка (менее 3 lg на 10⁵) клеток характеризуется минимальным риском развития дисплазии, в то время как высокая нагрузка (более 5 lg на 10⁵ клеток) отражает наличие дисплазии или высокий риск ее развития [7,8].

Поскольку клинические проявления CIN в ряде случаев неспецифичны [5,6,12], комплексное применение кольпоскопии, морфологического метода и ВПЧ-тестирования способствует не только совершенствованию диагностики, но и выбору рациональной тактики ведения пациенток с CIN.

Цель работы: изучить клинко-микробиологические

особенности течения CIN с оценкой типирования и нагрузки ВПЧ в зависимости от степени поражения.

Материалы и методы

В результате целенаправленного скрининга среди пациенток специализированного приема по патологии шейки матки группы обследования составили 140 пациенток репродуктивного возраста с верифицированной CIN в возрасте от 19 до 45 лет. Среди 115 ВПЧ-положительных пациенток выделено 2 основные группы больных с плоскоклеточным поражением низкой и высокой степени: LSIL (CIN 1) – 73 пациентки (1-я группа), HSIL (CIN 2-3) – 42 пациентки (2-я группа); пациентки с LSIL (CIN 1), у которых ВПЧ не был выявлен, составили группу сравнения (n=25).

Критерии включения пациенток в исследование: возраст от 19 до 45 лет; гистологически подтвержденный диагноз CIN I, CIN II, CIN III; отсутствие антибактериальной терапии на протяжении последних 3-х месяцев; отсутствие у пациенток острых или обострения хронических воспалительных заболеваний на начало исследования; согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 19 и старше 45 лет; преинвазивный и инвазивный рак шейки матки; беременность; лактация; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в про-

цессе исследования; нежелание пациенток участвовать в исследовании.

Комплексное обследование включало кольпоскопию, морфологическое исследование, детекцию ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) онкогенного риска посредством ПЦР (тест-система Литех, Москва). Проводилась оценка вирусной нагрузки ДНК ВПЧ 16 и 18 типа методом ПЦР real time с выделением 3-х степеней вирусной нагрузки: низкая – $3 \lg$ на 10^5 , средняя – от 3 до $5 \lg$ на 10^5 , высокая – более $5 \lg$ на 10^5 клеток (ИнтерЛабСервис, Москва). Выполнялось цитологическое исследование (Betesda, 2001), гистологическое исследование биоптатов эктоцервикса, соскобов эндоцервикса (по показаниям). Для объективизации полученных клинических и кольпоскопических данных использовали клинско-кольпоскопический индекс (M.Shafi and S.Nazeer, 2006) [10] с бальной градацией кольпоскопических признаков по степени побеления эпителия после уксусной кислоты, площади поверхности поражения, с оценкой межкапиллярной дистанции, очаговости поражения, характера поверхности с учетом данных цитологического исследования, возраста и курения больных.

В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, графического анализа данных, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна-Уитни (z), для оценки значимости различий в группах, имеющих качественные переменные, использовался хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (ϕ). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r_s). Полученные данные представлены в виде $M \pm s$, где M – это среднее значение, s – стандартное отклонение (при нормальном распределении) или с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля P_{50} (P_{25} - P_{75}) (при распределении, отличном от нормального). Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе анамнестических данных пациенток с верифицированной CIN установлено, что средний возраст обследованных составил $27,0 \pm 6,5$ лет. Возраст пациенток 1-й группы на момент обследования варьировал от 19 до 45 лет, составив в среднем $25,0 \pm 5,8$ лет, во 2-й группе – от 21 до 45 лет, $28,0 \pm 7,19$ лет. Возраст пациенток группы сравнения колебался от 23 до 45 лет, составив в среднем $30,0 \pm 6,14$ лет. Выявленные различия в возрасте пациенток основных групп указывали на более старший возраст при ВПЧ-ассоциированных HSIL ($z = -2,07$, $p = 0,038$). Различия в возрасте пациенток с LSIL (1-й группы и группы сравнения) свидетельствовали о более молодом возрасте больных с ВПЧ-ассоциированными LSIL в сравнении с ВПЧ-негативными LSIL ($z = -3,57$, $p = 0,0003$). Обращал внимание более юный возраст начала сексуальных отношений при HSIL с дебютом до 15 лет (26,2%) и более короткий интервалом от менархе до дебюта чем при LSIL ($3,0 \pm 1,54$ лет и $5,0 \pm 2,43$ лет соответственно, $p < 0,05$).

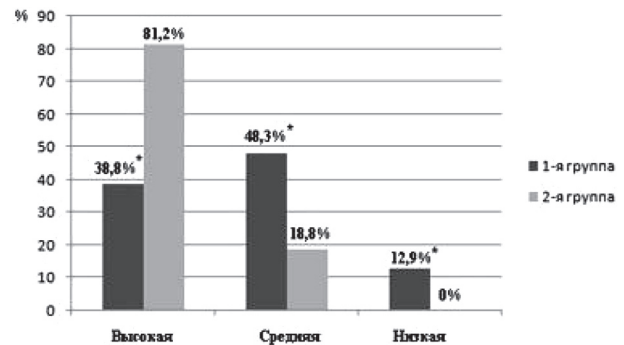
При ВПЧ-тестировании больных основных групп ВПЧ высокого риска выявлен у всех пациенток с CIN. ВПЧ-тестирование пациенток 1-й группы позволило установить 16, 18 типы ВПЧ в 49 (67,2%) случаях, другие типы ВПЧ онкогенного риска – у 24 (32,8%) пациенток. ВПЧ 16 типа обнаружен у 35 (48%) пациенток в варианте моноинфекции, ВПЧ 18 типа – 8 (11%), сочетание 16 и 18 типов ВПЧ – 6 (8,2%), другие типы ВПЧ – 24 (32,8%) пациенток. Во 2-й группе пациенток 16, 18 типы выявлены у 37 (88%), другие типы ВПЧ – у 5 (12%) пациенток. 16 тип ВПЧ в форме моноинфекции был выявлен у 29 (69%) пациенток с HSIL, 18 тип – 6 (14,3%), сочетание 16 и 18 – 2 (4,7%), другие ВПЧ – 5 (12%) пациенток. Установлено преобладание ВПЧ 16 типа относи-

тельно других типов ВПЧ во 2-й группе ($p < 0,0001$). При сравнительном анализе результатов типирования ВПЧ в двух группах выявлено преобладание ВПЧ 16 типа во 2-й группе ($p = 0,0457$), другие же типы ВПЧ ВКР преобладали в 1-й группе ($p = 0,0232$). При типировании пациенток на ВПЧ НКР (6,11 типы) ВПЧ 6 типа обнаружен у 6 (8,2%) пациенток 1-й группы и 2 (4,7%) – 2-й группы ($p = 0,7482$).

Наряду с качественной ПЦР изучали количественную составляющую ВПЧ. Оценка вирусной нагрузки 16 и 18 типов выполнена в 86 случаях. В 1-й группе оценка вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа выполнена в 40 случаях, из них в 14 случаях была установлена высокая, в 21 – средняя, в 5 – низкая вирусная нагрузка. Оценка вирусной нагрузки ВПЧ 18 типа выполнена в 14 случаях, из них в 7 случаях выявлена высокая, в 5 – средняя, в 2 – низкая вирусная нагрузка.

Во 2-й группе оценка вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа выполнена в 28 случаях, из них в 25 случаях встретилась высокая, в 3 – средняя, низкой вирусной нагрузки не выявлено ни в одном случае. Диапазон высокой вирусной нагрузки во 2-й группе составил $5,03$ - $8,67 \lg$ на 10^5 . Оценка вирусной нагрузки ВПЧ 18 типа выполнена в 4 случаях, из них в 1 случаях встретилась высокая, в 3 – средняя, низкой вирусной нагрузки также не выявлено ни в одном случае.

Суммарная высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16, 18 типа встречалась достоверно чаще во 2-й группе (81,2%) в сравнении с 1-й (38,8%) ($p = 0,0001$) (рис. 1). Средняя и низкая вирусная нагрузка чаще наблюдалась в 1-й группе (48,3 и 12,9%) чем во 2-й (18,8 и 0% соответственно), ($\phi = 0,08643$, $p = 0,0054$ и $\phi = 0,05251$, $p = 0,0330$).



Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении 1-й и 2-й групп.
Рис. 1. Распределение уровня вирусной нагрузки ВПЧ 16, 18 типа у больных LSIL и HSIL.

Среднее значение вирусной нагрузки 16 типа в 1-й группе $4,2 \pm 2,01 \lg$, во 2-й группе – $5,6 \pm 1,93 \lg$. Выявлено статистически значимое превышение уровня вирусной нагрузки во 2-й группе в сравнении с 1-й ($z = 4,41$; $p = 0,00001$). При сравнении распределения уровня вирусной нагрузки ВПЧ 18 типа в двух группах не выявлено статистически значимых отличий, вероятно из-за малого количества наблюдений ($z = 1,17$; $p = 0,241$).

При кольпоскопическом исследовании с использованием клинско-кольпоскопического индекса (M.Shafi and S.Nazeer, 2006) частота больных с минимальным значением индекса (0-1 балл) отмечена в 75% случаев в 1-й группе против в 6,6% во 2-й ($p = 0,0000$). В противоположность, во 2-й группе чаще регистрировались больные с оценкой 4-5 баллов (23,3%) в сравнении с 1-й группой (5,3%) ($p = 0,0187$). Оценка в 6-7 баллов (43,3%), а также в 8-10 баллов (13,3%) встретилась лишь во 2-й группе при отсутствии в 1-й группе ($p = 0,0000$; $p = 0,0129$).

Выявлено превышение уровня клинско-кольпоскопического индекса P_{50} (P_{25} - P_{75}) во 2-й группе (6,0 (4,0-6,0) баллов) в сравнении с 1-й (1,0 (0-2,0) баллов), ($z = 0,58$, $p = 0,0000$), при отсутствии различий 1-й группы с группой сравнения (1,0 (0-1,0) баллов), ($z = 0,16$, $p = 0,385$) (рис. 2).

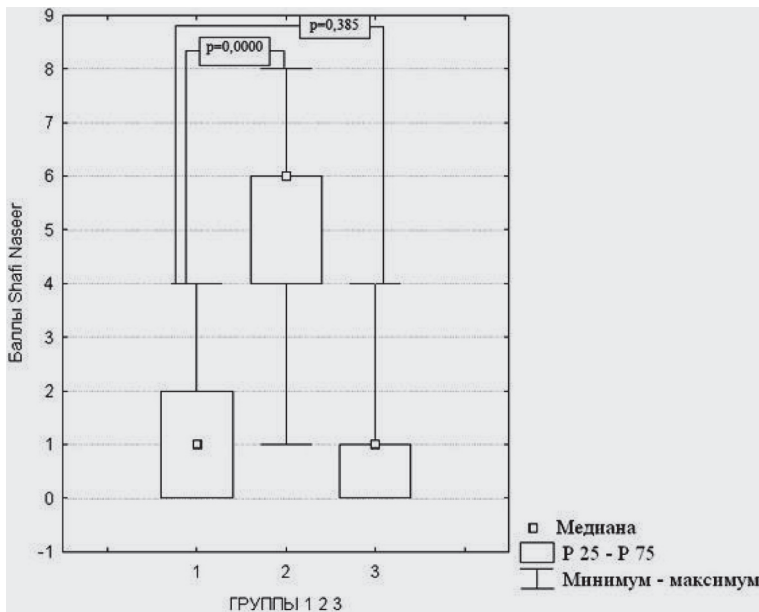


Рис. 2. Среднее значение бальной оценки клинко-кольпоскопического индекса у больных 1-й (1), 2-й группы (2) и группы сравнения (3).

При проведении корреляционного анализа Спирмена получена связь средней силы между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа и количеством кольпоскопических баллов ($r_s=0,4$, $p=0,01$).

Итак, среди больных с HSIL в репродуктивном возрасте характерна более высокая распространенность заболевания в среднем и позднем репродуктивном возрасте, чем при LSIL, что согласуется с данными Н.Ю. Мелеховой (2005), установившей влияние возраста на степень ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Нами отмечено преобладание высокой вирусной нагрузки ВПЧ 16, 18 типа, более высокий уровень вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа у больных с HSIL (CIN II, CIN III) в сравнении с LSIL (CIN I), что сопоставимо с данными других исследователей [7,8], которые выявили увеличение вирусной нагрузки в зависимости от степени CIN.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анопилина И.А., Денисова Е.Д. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6. №6. – С.70-75.
2. Куевда Д.А. Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции. Материалы Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С.434-435.
3. Мелехова Н.Ю. Папилломавирусные поражения шейки матки у пациенток различного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 39 с.
4. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 136 с.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 105 с.
6. Abu J., Davies Q. Endocervical curettage at the time of colposcopic assessment of the uterine cervix // Obstet Gynecol Surv. – 2005. – Vol. 60. №5. – P.315-320.
7. Botezatu A., Socolov D., Goia C.D. The relationship between HPV 16 and HPV 18 viral load and cervical lesions progression // Roum Arch Microbiol Immunol. – 2009. – Vol. 68. №3. – P.175-182.

Для больных с ВПЧ-ассоциированными CIN характерна связь между уровнем вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа и величиной кольпоскопического индекса. Этот факт представляет интерес в связи с отсутствием специфических кольпоскопических признаков ПВИ на настоящий момент и отсутствием данных по вопросу взаимосвязей кольпоскопии с ВПЧ-нагрузкой. Метаанализ данных по изучению эффективности кольпоскопии показал, что ее чувствительность при дифференциации LSIL / HSIL составляет 85%, специфичность – 69% [13]. По данным Ю.И. Подистова (2006), отмечена четкая взаимосвязь между выраженностью кольпоскопических изменений и степенью тяжести дисплазии. Однако если при легкой и тяжелой степени дисплазии имеется достоверная разница между частотой выявления малых и больших кольпоскопических изменений, то при средней степени дисплазии эти отличия не столь явны. Выявленная нами зависимость тяжести кольпоскопических признаков от вирусной нагрузки ВПЧ онкогенного риска обосновывает необходимость проведения деструктивного лечения на фоне противовирусной терапии для профилактики рецидивов заболевания.

Таким образом, для больных с ВПЧ-ассоциированными LSIL характерна более высокая распространенность в раннем репродуктивном возрасте, чем при HSIL и ВПЧ-негативных LSIL; преобладание средней и низкой вирусной нагрузки ВПЧ 16,18 типов; снижение уровня вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа; более низкое значение клинко-кольпоскопического индекса в отличие от HSIL. Для больных с HSIL характерно преобладание высокой вирусной нагрузки ВПЧ 16,18 типа; повышение уровня вирусной нагрузки ВПЧ 16 типа и клинко-кольпоскопического индекса. Установлено, что факт ВПЧ не влияет на величину кольпоскопического индекса при LSIL, однако среди инфицированных больных уровень вирусной нагрузки коррелирует с величиной кольпоскопического индекса, что необходимо учитывать при лечении больных с ЦИН.

8. Carcopino X., Henry M., Benmoura D., et al. Determination of HPV type 16 and 18 viral load in cervical smears of women referred to colposcopy // J. Med. Virol. – 2006. – Vol. 78. №8. – P.1131-1140.
9. Crook T., Farthing A. Human papillomavirus and cervical cancer // Br. J. Hosp. Med. – 1993. – Vol. 49. №2. – P.131-132.
10. EAGC Course Book on colposcopy / Ed. by P. Bosze, D. M. Luesley – Budapest: Primed-x, 2003. – 250 p.
11. Jakobsson M., Pukkala E., Paavonen J., et al. Cancer incidence among finnish women with surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia, 1987-2006 // Int. J. Cancer. – 2010. – Apr 29. [Epub ahead of print].
12. Lukic A. Microcolposcopy in the diagnostic evaluation of abnormal cervical cytology: when and why to do it // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 36. №1. – P.26-30.
13. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G., et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 91. №4. – P.626-631.
14. Mougin C., Dalstein V., Prétet J.L., et al. Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge // Presse Med. – 2001. – Vol. 30. №20. – P.1017-1023.
15. Zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer // Virology. – 1991. – Vol. 184. №1. – P.9-13.

Информация об авторах: 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12; тел. (3812) 23-02-93, e-mail: klin_tatyana@mail.ru, TKaratuk@mail.ru, Клинышкова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор; Каратюк Татьяна Ивановна – аспирант; Самосудова Ирина Болеславовна – врач акушер-гинеколог

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НЕКОТОРЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ РАЗВИТИИ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ГРИППА А/Н1Н1**

*Елена Владимировна Пруткина, Андрей Викторович Мальярчиков, Намжил Нанзатович Цыбиков,
Константин Геннадьевич Шаповалов, Наталья Викторовна Исакова*
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра
патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
зав. – д.м.н. К.Г. Шаповалов)

Резюме. В исследование включены 68 больных с различными клиническими формами гриппа А/Н1Н1, у 30 из которых был установлен диагноз острого повреждения легких либо острого респираторного дистресс-синдрома (ОПЛ/ОРДС). Методом иммуноферментного анализа у них определялись концентрации TFPI, ADAMTS-13 и ее антител-ингибиторов класса IgG. Было показано, что уровень TFPI увеличивался параллельно нарастанию тяжести заболевания, самая высокая его концентрация обнаружена у больных с ОПЛ, находившихся на ИВЛ. При пневмонии средней степени тяжести обнаружена более высокая относительная активность ADAMTS-13, а у больных с пневмонией, осложненной ОПЛ/ОРДС, – относительная недостаточность этого фермента.

Ключевые слова: острое повреждение легких, TFPI, ADAMTS-13, грипп А/Н1Н1.

**CHANGE IN CONCENTRATION OF SOME ANTICOAGULANTS IN ACUTE LUNG DAMAGE
ASSOCIATED WITH FLU A/H1N1 IN ZABAICAL REGION**

E. V. Prutkina, A. V. Malyarchikov, N. N. Tsybikov, K. G. Shopovalov, N. V. Isakova
(Chita State Medical Academy)

Summary. In our investigation from 68 patients suffering from different clinical forms of the flu A/H1N1, 30 ones had acute lung damage or acute respiratory distress syndrome. TFPI, ADAMTS-13 and its antibodies-inhibitors IgG concentrations were determined by immunoenzymatic method. The TFPI level was increasing simultaneously with the increase of severity of the disease. The highest concentration was found in patients with acute lung damage being exposed to artificial lung ventilation. In case of moderate form of pneumonia higher relative ADAMTS-13 activity was revealed, while in patients with pneumonia complicated by acute lung damage or acute respiratory distress syndrome relative lack of this enzyme was noted.

Key words: acute lung damage, TFPI, ADAMTS-13, flu A/H1N1.

Острое повреждение легких (ОПЛ) и его наиболее тяжелая форма – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются частым компонентом полиорганной недостаточности у больных в критических состояниях. Последние исследования по распространенности ОПЛ/ОРДС обнаружили рост его частоты с 1,5 до 75 случаев на 100 000 населения в год, причем в 40-60% случаев он приводил к летальному исходу [1,2,6]. Прошедшая эпидемия гриппа А/Н1Н1 внесла свои коррективы в эту статистику в сторону увеличения указанных показателей.

Эпидемическая ситуация по заболеваемости гриппом А/Н1Н1 и ОРВИ, сложившаяся в Забайкальском крае осенью 2009 года, была расценена Роспотребнадзором как тяжелая (третья) степень развития пандемии [5]. За период эпидемии переболело 11,5% от совокупного населения края. Заболевания гриппом протекали преимущественно в средне-тяжелой форме (66,3%), удельный вес тяжелых форм составил 23,3%. В крае было зарегистрировано 57 летальных исходов от гриппа А/Н1Н1 (показатель летальности составил 6,8%) [7], непосредственной причиной смерти больных было развитие на фоне субтотальной/тотальной пневмонии ОПЛ/ОРДС.

Ключевым звеном развития ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в капиллярах и ткани легких, ведущая к их повреждению, а также развитие синдрома системной воспалительной реакции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [2,6]. Большинство медиаторов воспаления способно активировать систему гемостаза путем воздействия как на эндотелий (с продукцией тканевого фактора), так и тромбоциты, запуская внешний путь коагуляции. Известно, что инициация ДВС возможна не только при активации каскада свертывания, но также при дефиците уровня естественных антикоагулянтов и нарушениях механизмов дезагрегации тромбоцитов [3,4,10].

Одним из основных узлов равновесия в системе гемокоагуляции при активации внешнего каскада является баланс между тканевым фактором (ТФ) и ингиби-

тором пути тканевого фактора (TFPI). При появлении тромбина TFPI выделяется из эндотелиоцитов, при этом один из его доменов связывается с Ха фактором, а другой реагирует с активным центром VII фактора, связанным с ТФ. Образуется полностью неактивный тетрамолекулярный комплекс, формирующий отрицательную обратную связь в системе [4,9].

ADAMTS-13 – металлопротеиназа, предохраняющая организм от неоправданной агрегации тромбоцитов в зоне микроциркуляции. Эндотелиальные клетки секретируют в кровь не только гемостатически активные молекулы фактора Виллебранда, но и его необычно большие мультимеры (ULVWF). Они заякориваются на поверхности эндотелия, и к ним адгезируются тромбоциты. При действии на этот комплекс напряжения сдвига экспонируются места расщепления для ADAMTS-13. Образовавшиеся молекулы фактора Виллебранда меньшего размера сохраняют гемостатический потенциал, но имеют меньшую адгезивно-агрегационную активность. Деятельность самой ADAMTS-13 ограничивается путем синтеза аутоантител-ингибиторов класса IgG [9].

Механизмы активации свертывающей системы крови при развитии ОПЛ/ОРДС достаточно изучены, вклад же некоторых естественных антикоагулянтов, регуляторов тромбоцитарного звена гемостаза в патогенез этих состояний требует уточнения [6].

Цель работы: изучить роль TFPI, ADAMTS-13 и ее ингибитора в патогенезе острого повреждения легких на фоне гриппа А/Н1Н1.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 больных, находившихся на лечении в МУЗ «Городская клиническая больница №1» и ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы во время эпидемии гриппа, обоего пола, в возрасте от 19 до 40 лет. Диагноз пандемического гриппа А/Н1Н1 был верифицирован путем обнаружения вируса в назофарингиальных мазках (методом полимеразной

цепной реакции) либо в случае нарастания в сыворотке крови титра антител к антигенам вируса (определялось реакцией непрямой геммаглотинации). Больные были разделены на группы: 1-я – больные гриппом, осложненным субтотальной либо тотальной пневмонией с признаками ОПЛ/ОРДС, нуждающиеся в вентиляционной поддержке (n=30). Диагноз ОПЛ/ОРДС выставлялся с использованием действующих критериев [2,6]. Эта группа была разделена на две подгруппы: больные со спонтанным дыханием, получающие неинвазивную респираторную поддержку (кислород через маску) (n=16), и больные, находившиеся на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) (n=14). У 13 из 14 больных, находившихся на ИВЛ, наступил летальный исход от нарастающей острой дыхательной недостаточности. Для сопоставления исследовались: 2-ая группа – больные гриппом тяжелого течения без осложнений (n=18); 3-ая – больные гриппом, осложненным внебольничной полисегментарной пневмонией средней степени тяжести (n=20). В качестве контроля использовалась кровь доноров соответствующего возраста (n=15).

Объектом исследования служила плазма крови. Кровь у пациентов забиралась с их согласия, утром натощак, в первые 2-3 суток нахождения в стационаре (в среднем на 2-5 сутки болезни). Определению ТФРП проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами фирмы «American Diagnostica, inc.» (Stanford, USA) по протоколу производителя, результаты выражали в нг/мл. Концентрацию ADAMTS-13 и ее ингибитора (антител класса IgG) проводили также методом ИФА реактивами фирмы «Technoclone GmbH» (Vienna, Austria), результаты концентрации антигена выражали в %, а ингибитора – в ед./мл.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ BIOPSTAT. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала – указаны в скобках. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень ТФРП в плазме здоровых составил 134 нг/мл, а у всех больных гриппом он был значимо выше. ТФРП у больных с гриппом без осложнений повышался почти в два раза и достигал 232 нг/мл, а при развитии пневмонии средней степени тяжести он был несколько ниже – 188 нг/мл. При этом разницы в концентрации ингибитора между упомянутыми группами больных не регистрировалось ($Z=1,7$; $p>0,05$). При развитии тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, содержание ТФРП еще более нарастало и достигло 252 нг/мл, что вдвое выше концентрации ингибитора у доноров и значимо выше показателей больных предыдущих групп (табл. 1).

Такая динамика косвенно указывает на значительное увеличение экспрессии тканевого фактора и активации внешнего пути свертывания крови при развитии тяжелых форм пневмонии.

Учитывая, что концентрации ТФРП в плазме крови больных с несложненным гриппом и больных пневмониями средней степени тяжести не отличались, при дальнейшем анализе они были объединены. При детальном изучении уровня ТФРП у больных с респираторной поддержкой обнаружено, что наибольшая его концентрация регистрировалась у больных, находящихся на ИВЛ, как при сравнении с контролем, так и сопоставлении с больными без респираторной поддержки, равно как и страдающими тяжелыми пневмониями, получающими респираторную поддержку, но имеющими спонтанное дыхание. При этом уровень ТФРП у больных,

Таблица 2
Уровень ТФРП при различных формах гриппа А/Н1N1 с учетом вида респираторной поддержки (Me (25-й; 75-й))

	Здоровые (n=15)	Больные без респираторной поддержки (n=38)	Пневмония тяж. ст. тяж. с респираторной поддержкой	
			на спонтанном дыхании (n=16)	на ИВЛ (n=14)
ТФРП (нг/мл)	134 (126; 142)	188 (172; 224) $Z=3,4$; $p=0,000^*$	132 (96; 206) $p \leq 0,05$ $Z=1,4$; $p1>0,05$	262 (235; 324) $Z=3,5$; $p=0,000^*$ $Z=2,9$; $p1=0,004^*$ $Z=1,9$; $p2=0,05^*$

Примечание: Z – коэффициент Манна-Уитни, p – значение различий по сравнению со здоровыми, p_1 – значение различий по сравнению с больными без респираторной поддержки, p_2 – значение различий между группами больных с респираторной поддержкой, * – значимые различия.

не нуждающихся в респираторной поддержке, и больных, получающих кислород через маску, не различался (табл. 2).

Обнаруженная динамика ТФРП, на наш взгляд, объясняется следующим. Исследования с использованием специфических противовирусных антител и электронной микроскопии показали, что основной мишенью вируса А/Н1N1 являются пневмоциты, преимущественно II типа, и реже – макрофаги. В клетках других органов и тканей вирусные антигены не обнаруживались [11]. Как известно, именно пневмоциты II типа синтезируют сурфактант и играют наиболее важную роль в регенерации ткани легкого при повреждении. Прямое цитопатическое действие вируса гриппа А/Н1N1 на эти клетки индуцирует ОПЛ, что объясняет столь частое его развитие во время прошедшей эпидемии. Пневмония инициирует системный воспалительный ответ, медиаторы которого, вероятно, снижают тромборезистентные свойства эндотелия сосудов. Обязательной составляющей этой трансформации является экспрессия тканевого фактора, повышение же в этом случае ТФРП, наблюдаемое нами, носит компенсаторный характер, так как поддерживает равновесие в системе гемокоагуляции. Известно, что повышение коагуляционного потенциала *in situ* содействует развитию воспаления, а естественные антикоагулянты ограничивают не только коагуляционные, но и воспалительные реакции [3,4,10], что, скорее всего, происходит при пневмонии средней степени тяжести. При развитии субтотального/тотального поражения легких прогрессирование воспаления в большей степени усиливает гемостатические реакции, сдвигая равновесие в сторону тромбообразования, и, следовательно, инициирует ДВС.

Обнаруженные нами изменения со стороны маркеров состояния сосудисто-тромбоцитарного звена: ADAMTS-13 и ее ингибитора, свидетельствуют о заинтересованности этой составляющей системы гемостаза в патогенезе ОПЛ при

Таблица 1
Уровень ТФРП при различных формах гриппа А/Н1N1 (Me (25-й; 75-й))

	Здоровые (n=15)	Грипп без осложнений (n=18)	Пневмония ср. ст. тяж. (n=20)	Тяжелая пневмония с респираторной поддержкой (n=30)
ТФРП (нг/мл)	134 (126; 142)	232 (211; 288,5) $Z=3,4$; $p=0,000^*$	188 (172; 188) $Z=2,6$; $p=0,009^*$ $Z=1,7$; $p1>0,05$	252 (196; 323) $Z=2,8$; $p=0,005^*$ $Z=2,3$; $p1=0,024^*$ $Z=2,4$; $p2=0,018^*$

Примечание: Z – коэффициент Манна-Уитни, p – значение различий по сравнению со здоровыми, p_1 – значение различий между больными с гриппом без осложнений и пневмонией ср. ст. тяжести, p_2 – значение различий между больными с пневмонией ср. ст. тяжести и тяжелыми пневмониями, * – значимые различия.

Таблица 3

Уровень ADAMTS-13 и ее ингибитора при гриппе А/Н1N1 (Ме (25-й; 75-й))

	Здоровые (n=15)	Больные гриппом (n=68)
ADAMTS-13 антиген (%)	58,6 (37,7; 42,8)	36,2 (27,7; 48,8) Z=2,1; p=0,034*
ADAMTS-13 ингибитор IgG (ед./мл)	96,6 (95,7; 97,9)	91,9 (89,9; 96,1) Z=2,1; p=0,032*

Примечание: Z – коэффициент Манна-Уитни, p – значение различий по сравнению со здоровыми, * – значимые различия.

пандемическом гриппе А/Н1N1. При сопоставлении данных доноров и больных гриппом А/Н1N1 без учета клинической формы заболевания обнаружено, что концентрация ADAMTS-13 у больных значимо уменьшалась, при этом содержание ингибитора фермента также падало (табл. 3).

Таблица 4

Уровень ADAMTS-13 и ее ингибитора с учетом клинической формы гриппа (Ме (25-й; 75-й))

	Здоровые (n=15)	Грипп без осложнений (n=18)	Пневмония средней степени тяжести (n=20)	Тяжелая пневмония с респираторной поддержкой (n=30)
ADAMTS-13 антиген (%)	58,6 (37,7; 42,8)	41 (37,7; 42,8) Z=1,5; p>0,05	30,4 (27,7; 47,1) Z=1,8; p>0,05 Z=0,1; p ₁ >0,05	33,9 (26,9; 37,3) Z=1,7; p>0,05 Z=1,7; p ₁ >0,05 Z=0,09; p ₂ >0,05
ADAMTS-13 ингибитор IgG (ед./мл)	96,6 (95,7; 97,9)	87,6 (85,5; 99,1) Z=0,8; p>0,05	91,7 (91,5; 91,9) Z=3,3; p=0,000* Z=0,7; p ₁ >0,05	94,15 (91,4; 96,8) Z=1,3; p>0,05 Z=1,1; p ₁ >0,05 Z=1,9; p ₂ =0,04*

Примечание: Z – коэффициент Манна-Уитни, p – значение различий по сравнению со здоровыми, p₁ – значение различий между больными с гриппом без осложнений и пневмонией ср. ст. тяжести, p₂ – значение различий между больными с пневмониями с различной степенью тяжести, * – значимые различия.

Такое пропорциональное уменьшение и металлопротеиназы, и аутоантител к ней при гриппе можно объяснить их «потреблением» реакцией антиген-антитело на фоне избыточного выделения больших мультимеров фактора Виллебранда из эндотелиоцитов в связи со стимуляцией последних медиаторами воспаления.

Проведя сравнения данных с учетом клинической формы заболевания, мы обнаружили следующее. При гриппе без осложнений концентрации ADAMTS-13 и ее ингибитора хотя и имели тенденции к уменьшению,

но значимо не отличались от показателей доноров. При развитии на фоне гриппа пневмонии средней степени тяжести количество металлопротеиназы оставалось по-прежнему на уровне здоровых, а содержание ингибирующих ее аутоантител значимо уменьшалось, что позволяет предположить ее более высокую относительную функциональную активность, которая, безусловно, носит защитный характер. Стимуляция эндотелиоцитов при развитии воспаления в легких приводит к выделению ULVWF фактора Виллебранда и, как следствие, повышению адгезивно-агрегационного потенциала тромбоцитов, а высокая активность металлопротеиназы компенсирует эти процессы.

При развитии на фоне гриппа тяжелых форм пневмонии, осложненных дыхательной недостаточностью, требующей респираторной поддержки, содержание ADAMTS-13 по-прежнему оставалось на уровне доноров и не отличалось от больных других групп. При этом по сравнению с пневмонией средней степени тяжести (с компенсированной дыхательной недостаточностью) происходит увеличение концентрации антител ингибиторов, достигая уровня доноров (табл. 4).

Мы считаем, что эти изменения приводят к появлению относительной недостаточности ADAMTS-13, что влечет за собой повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, инициирует сладжирование крови и вносит вклад в развитие кризиса микроциркуляции при этой форме заболевания.

Таким образом, одним из механизмов, запускающих развитие СОПЛ/ОРДС при тяжелых формах пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1, является возникновение относительного функционального дефицита плазменной протеиназы ADAMTS-13. Сохраняющийся высокий уровень TFPI при пневмонии на фоне гриппозной инфекции может быть предиктором развития ОПЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Разумов А.С. Перспективы диагностики острого повреждения легких // Интенсивная терапия. – 2007. – №1. – С.34-43.
2. Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома: Протокол ведения больных. Принят на X Съезде анестезиологов и реаниматологов РФ, 21 сентября 2006 г.
3. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – №2. – С.3-16.
4. Мамот А.П., Шойхет Я.Н. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – Т. 37. №1. – С.23-39.
5. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа // Письмо Роспотребнадзора №01/16326-9-23 от 01.11.2009.
6. Острый респираторный дистресс-синдром:

Практическое руководство / под ред. Б. Р. Гельфанда, В. Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с.

7. Родина Н.Н., Скрипченко Е.М., Дорожкова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1)/09 // Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участ., Чита, 26-27 окт. 2010 г. – Чита: ЧГМА, 2010. – С.165-167.

8. Суханов В.А. Воспалительно-коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) // Интенсивная терапия. – 2006. – №1. – С.27-32.

9. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. – СПб: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.

10. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Роцев И.П. Пневмония и пневмогенный сепсис – новый взгляд на старую проблему // Проблемы клинической медицины. – 2005. – №1. – С.120-126.

11. Shieh Wun-Ju, Blau M.D., Denison A.M., et al. 2009 Pandemic H1N1 Influenza. Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States // American Journal of Pathology. – 2010. – Vol. 177. – P.166-175.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-А, ЧГМА, каф. патологической физиологии, тел. раб.

(3022) 32-18-59, факс (3022) 32-30-58, e-mail: lenar75@mail.ru, Пруткина Елена Владимировна – ассистент, к.м.н.;

Малярчиков Андрей Викторович – ординатор; Цыбиков Намжил Нанзатович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Шаповалов Константин Геннадьевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Исакова Наталья Викторовна – ассистент, к.м.н.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МИГУНОВА О.В., ЕРОФЕЕВ Ю.В. – 2011
УДК 614.2:316.334.56(571.13)

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Ольга Валерьевна Мигунова¹, Юрий Владимирович Ерофеев²

¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра социальной гигиены и организации госэпидслужбы, зав. – д.м.н. Ю.В. Ерофеев; ²Министерство здравоохранения Омской области, министр – д.м.н. Ю.В. Ерофеев)

Резюме. Изучение качества жизни, связанного со здоровьем населения старших возрастов, актуально в связи с ухудшением состояния здоровья и особой социальной ролью данной возрастной группы. На качество жизни населения старших возрастных групп оказывал влияние комплекс факторов, ведущими из которых являлись качество медицинского обслуживания населения и материальное благосостояние. Показатели качества жизни по всем шкалам, характеризующим физический компонент, и по шкалам социального и ролевого функционирования психического компонента для лиц старших возрастов были статистически значимо ниже, по шкале жизненной активности, напротив, были выше, чем для лиц 18-59 лет. Среди населения старших возрастных групп также был выше удельный вес лиц, оценивших своё здоровье как плохое и страдающих хроническими заболеваниями.

Ключевые слова: население старших возрастов, качество жизни, медицинское обслуживание.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF LIFE QUALITY IN POPULATION OF ELDERLY AGE GROUP IN OMSK OBLAST

O. V. Migunova¹, Y. V. Erofeev²

¹Omsk State Medical Academy; ²Ministry of Public Health of the Omsk Region)

Summary. The study of life quality in elderly population associated with health is timely in connection with worsening of level of health and special role of this age group. Complex of factors, most important of which were medical service and welfare had an influence on life quality in elderly population. Indices of life quality of all physical health scales and social and role functioning of mental health scales for elderly population were significantly lower, on the contrary to vitality scale were higher than for persons at the age of 18-59. The part of persons, who estimated their health as bad and suffered from chronic diseases, was also higher within the population of elderly age group.

Key words: elderly population, quality of life, medical service.

В современном мире здоровье воспринимается в качестве универсального интегрального индикатора качества жизни в том или ином регионе, являясь, таким образом, показателем не только экономического прогресса, но и степени социальной зрелости общества [3,4]. За время осуществления в России социально-экономических преобразований произошло ухудшение основных демографических показателей, при этом население не только уменьшается, но и становится всё менее и менее здоровым [2]. Традиционно пожилых людей относят к социально уязвимым группам населения. Свообразие современного положения пожилого населения России заключается в том, что объективный социальный риск, связанный с наступлением старости, обостряется в условиях трансформации экономики. Проблема сохранения здоровья и качества жизни населения старших возрастных групп актуальна в связи с социальной ролью данной группы в современном обществе и должна решаться как в общегосударственном масштабе, так и в рамках отдельных регионов [1]. В современных демографических условиях обеспечение граждан качественными и доступными лекарственными средствами, а также новыми технологиями профилактики и лечения заболеваний, и в первую очередь тех, что являются наиболее распространенными причинами потерь здоровья, является важнейшим направлением деятельности государства. С этими вопросами тесно связано решение демографических проблем, повышение качества жизни населения [4,6].

Цель работы: научное обоснование мер, направленных на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения старших возрастных групп в Омской области.

Материалы и методы

Объектом исследования являлось взрослое население Омской области – 1633,0 тыс. человек, в том числе старших возрастных групп (60 лет и старше) – 333,5 тыс. чело-

век. Предметами исследования были определены качество жизни населения, связанное со здоровьем, социально-экономические факторы и медицинское обслуживание. В данном исследовании в соответствии с международной классификацией пожилыми считались лица в возрасте 60 лет и старше. В качестве синонима использовался термин лица старших возрастных групп.

Социологическое исследование проводилось на случайной стратифицированной по территориям проживания и половозрастному составу репрезентативной выборке. Из жителей Омской области, давших согласие на участие в исследовании, была сформирована репрезентативная выборка лиц в возрасте 18-85 лет, 1975 анкет (870 мужчин и 1105 женщин). Для комплексного изучения самооценок состояния здоровья и качества жизни населения была разработана анкета, включающая четыре раздела: общая информация, в том числе характеристика основных социально-экономических факторов, информация о медицинском обслуживании и лекарственном обеспечении, информация о проведении скрининговых исследований и опросник изучения качества жизни SF-36, русскоязычная версия которого валидизирована для использования в популяционных исследованиях и позволяет удовлетворить минимальные психометрические стандарты, необходимые для групповых сравнений [5].

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа: U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскелла-Уоллеса для числовых данных, метод углового преобразования Фишера для качественных данных, ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Накопление, корректировка, систематизация, статистический анализ исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в электронных таблицах «Excel» стандартного пакета Microsoft Office, с использованием программы STATISTICA 6.

Результаты и обсуждение

Результаты комплексного изучения самооценок состояния здоровья и качества жизни населения старших возрастных групп позволили определить основные факторы, определяющие качество жизни данной возрастной группы.

Возраст оказывал влияние на оценку качества жизни. При сравнении для населения старших возрастных групп и лиц в возрасте 18-59 лет было установлено, что показатели отличались по шкалам, характеризующим как физический (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$), так и психологический компоненты (U-критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$; табл. 1).

Показатели качества жизни населения Омской области по шкалам опросника SF-36 в гендерном и возрастном аспектах

Возраст	Пол	Физический компонент	Психологический компонент
		Среднее (баллы)	
18-59	оба	45	44
60+		35,2	45,4
18-59	мужчины	45,2	43,9
60+		38,7	45,1
18-59	женщины	44,8	44,1
60+		34	45,5
		SE (стандартная ошибка средней)	
18-59	оба	0,65	0,38
60+		0,79	0,47
18-59	мужчины	0,99	0,53
60+		1,82	0,98
18-59	женщины	0,85	0,54
60+		0,83	0,54
U-критерий Манна-Уитни	оба	10635	18628
p		0,000	0,031
U-критерий Манна-Уитни	мужчины	1736	2263
p		0,002	0,242
U-критерий Манна-Уитни	женщины	3510	7378
p		0,000	0,116

В пожилом возрасте физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). По всем шкалам оценки качества жизни, составляющим физический компонент здоровья, показатели для населения старших возрастных групп были статистически значимо ниже, чем для группы сравнения в возрасте 18-59 лет. Наиболее значительные различия отмечались по шкале физического функционирования (47,4 и 79,0 баллов соответственно; $Z = -10,2$; $p < 0,01$). С возрастом снижается двигательная активность, что связано, прежде всего, с затруднениями при выполнении даже незначительных физических нагрузок, в том числе вследствие заболеваний опорно-двигательного аппарата. В структуре заболеваний населения старших возрастных групп в Омской области болезни костно-мышечной системы занимают пятое ранговое место, обуславливая значительные потери здоровья данной возрастной группы. Наличие хронических заболеваний, неадекватная терапия, недостаточная информированность людей пожилого возраста о состоянии своего здоровья являются причинами появления в повседневной жизни лиц старших возрастных групп такого симптома, как боль. Более низкие (46,3) в отличие от группы сравнения (61,1; $Z = -5,1$; $p < 0,01$) показатели по шкале интенсивности боли выявили то, что боль значительно ограничивает активность пожилых людей. Эмоциональное состояние значительно ограничивает социальную активность лиц старших возрастных групп (по шкалам социального функционирования (64,8 и 73,9 баллов; $Z = -3,6$; $p < 0,01$) и ролевого функционирования (45,2 и 66,3 баллов; $Z = -5,1$; $p < 0,01$), обусловленного эмоциональным состоянием, показатели для пожилых были ниже группы сравнения). По шкале жизненной активности показатели для населения старших возрастных групп были, напротив, выше, чем в группе сравнения (58,2 и 53,2 балла; $Z = 4,7$; $p < 0,01$). Это

свидетельствует о том, что лица данной возрастной группы ощущают себя достаточно дееспособными, несмотря на проблемы со здоровьем. Наличие инвалидности оказывало влияние на показатели качества жизни населения старших возрастных групп по шкалам как физического, так и психологического компонентов здоровья (H-критерий Краскелла-Уоллеса 15,6-20,6, $p < 0,01$).

Для лиц старше 60 лет в данном исследовании не установлено статистически значимых различий в оценке качества жизни в зависимости от семейного положения ($p = 0,09-0,95$).

Среди населения старших возрастных групп статистически достоверно был выше удельный вес респондентов, оценивших своё здоровье как плохое, а также страдающих хроническими заболеваниями и имеющих группу инвалидности ($\phi = 2,5$; $\phi = 4,7$; $\phi = 2,7$; $p < 0,001$).

Данными настоящего исследования было подтверждено, что качество и доступность медицинской помощи оказывают значительное влияние на качество жизни и уровень смертности населения старших возрастных групп. В обратной корреляционной зависимости находился уровень смертности населения старше 60 лет от укомплектованности врачами ($r = -0,38$; $p = 0,03$), тогда как показатель общей смертности не коррелировал с укомплектованностью врачами.

Каждый четвертый респондент в возрасте старше 60 лет обращался в поликлинику свыше пяти раз в год и практически каждый третий (29,5%) лечится в стационаре более двух раз в год. Ежедневно население старше 60 лет принимает большее количество лекарственных препаратов, чем население в возрасте 18-59 лет (U-критерий Манна-Уитни $p = 0,001$), в среднем четыре лекарственных препарата. Зависимость населения старших возрастных групп от ежедневной фармакотерапии требует постоянного медицинского наблюдения для контроля состояния здоровья и регистрации проявлений нежелательных побочных реакций. Население старших возрастных групп ежемесячно расходует на приобретение лекарственных препаратов больше средств, чем лица 18-59 лет, у 3% пожилого населения расходы на лекарственные препараты достигают 50% дохода.

Размер пенсионных выплат влиял на уровень смертности населения в возрасте 70-74 лет ($r = -0,38$; $p < 0,03$), это та группа, в которой пенсионеры, как правило, уже не работают, и, соответственно, не имеют дополнительного источника дохода в виде заработной платы, но могут жить самостоятельно отдельно от детей. Помощь и поддержка детей особенно важна для возрастной группы старше 85 лет, уровень смертности населения данного возраста, соответственно, находился в обратной корреляционной зависимости от размера среднемесячной заработной платы ($r = -0,38$; $p = 0,03$).

Из общего числа респондентов среди населения старших возрастных групп статистически значимо выше удельный вес лиц, кто измерял АД менее трех месяцев назад (85,3%), чем среди взрослого населения моложе 60 лет - 74,8% ($\phi = 3,3$; $p < 0,001$). Распространенность повышенного АД, безусловно, выше среди населения старших возрастных групп (76,1% и 49,5%; $\phi = 3,8$; $p < 0,001$ соответственно). Среди населения старших возрастных групп также выше удельный вес лиц, кому определяли уровень холестерина крови менее трех месяцев назад (52,0% и 33,9%; $\phi = 1,6$; $p < 0,001$ соответственно). Лицам старше 60 лет чаще всего рекомендуют из-за повышенного АД сократить потребление соли, из-за повышенного уровня холестерина изменить характер питания. Примерно половине респондентов в связи с повышенным уровнем холестерина в крови рекомендовано принимать лекарства. Более трети населения по результатам проведенного исследования не приглашали на профилактический онкологический осмотр в течение последних двух лет. Рак молочной железы занимает второе место в структуре смертности женщин старших возрастных групп от злокачественных новообразований. По совету гинеколога при отсутствии каких-либо нарушений проходили маммографию 43,2% женщин в возрасте старше 60 лет. Каждая пятая женщина в возрасте старше 40 лет про-

ходит рентгеновское обследование молочных желез, когда сама замечает нарушения в молочной железе. Только 14,3% женщин старше 60 лет приглашали на профилактический осмотр по поводу рака груди в течение последних двух лет. По данным социологического опроса доля лиц, прошедших флюорографическое обследование менее года назад, среди населения в возрасте старше 60 лет статистически значительно меньше, чем в возрасте 18-59 лет (84,8% и 91,8%; $\phi=1,8$; $p<0,05$ соответственно).

Настоящее исследование позволило выявить причинно-следственные связи между качеством жизни населения старших возрастных групп и качеством медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения, распространенностью скрининговых профилактических программ и социально-экономическими факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башкаева М.Ш., Алексеев В.А. Новые подходы к медико-социальному анализу здоровья пожилого населения // *Здравоохранение*. – М., 2002. – №4. – С.21-25.
2. Величковский Б.Т. Жизнеспособность нации. – М.: Изд. РАМН, 2009 – 176 с.
3. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 520 с.
4. Медведев Д.А. Россия, вперед! // *Рос. газ.* – М., 2009. – 11

Полученные данные позволяют вести разработку и реализацию на научной основе системы мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи, направленных на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни населения старших возрастных групп, включающей информационно-аналитическую (детальное и целенаправленное изучение самооценок состояния здоровья и качества жизни населения старших возрастных групп путем анкетирования населения в соответствии с имеющейся информацией о группах риска и территориях риска по предложенной схеме) и организационно-исполнительскую подсистемы (повышение качества и доступности медицинского обслуживания и лекарственного обеспечения для лиц старших возрастных групп, включая амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь).

сент. (№ 4995).

5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС ЗВЕЗДНЫЙ МИР, 2002. – 320 с.

6. Онищенко Г.Г. Стратегия обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в условиях социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2010 г. // *Гигиена и санитария*. – М., 2002. – №2. – С.3-14.

Информация об авторах: 644099, г. Омск, ул. Красный Путь, 6, Министерство здравоохранения Омской области; тел. (3812) 23-18-60, 38-43-35; e-mail: olyamigunova@rambler.ru, Мигунова Ольга Валерьевна – старший лаборант; Ерофеев Юрий Владимирович – Министр здравоохранения Омской области, д.м.н. зав. кафедрой.

© ХАНАТЕВА Н.С. – 2011
УДК 616-002.5

АНАЛИЗ РАБОТЫ МУНИЦИПАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Надежда Сергеевна Хантаева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Резюме. Повышение эффективности раннего выявления туберкулеза среди населения является важнейшим направлением противотуберкулезных мероприятий и необходимым условием улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в современных условиях. Анализ показателей организации и эффективности раннего выявления туберкулеза среди населения показал, что до 2007 г. отмечалась негативная их динамика, за последние два года отмечено улучшение работы муниципальных учреждений здравоохранения по раннему выявлению туберкулеза среди населения.

Ключевые слова: туберкулез, ранее выявление, Иркутская область.

THE ANALYSIS OF WORK OF MUNICIPAL HEALTH CARE ESTABLISHMENTS ON THE EARLY EXPOSURE OF TUBERCULOSIS AMONG THE POPULATION OF THE IRKUTSK REGION

N.S. Khantaeva

(Irkutsk State Medical University)

Summary. Increase in the effectiveness of early exposure of tuberculosis among the population is a major area of antituberculous measures and necessary condition of improvement of epidemiological situation on tuberculosis in the modern conditions. The analysis of indices of the organization and effectiveness of the early exposure of tuberculosis among the population showed that up to 2007 the negative dynamics was noted; during the last two years the improvement of work of municipal health care establishments on the early exposure of tuberculosis among the population has been shown.

Key words: tuberculosis, early exposure, the Irkutsk region.

Показатель заболеваемости населения туберкулезом в значительной степени определяется уровнем организации раннего выявления больных с данной патологией среди населения, поэтому является одним из приоритетных направлений в системе противотуберкулезных мероприятий. Особенно важным оно стало в сложившейся социально-экономической обстановке в стране, в условиях резкого ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу [1,2,5].

В настоящее время основными методами раннего выявления туберкулеза среди населения были и остаются – профилактическое флюорографическое обследование среди взрослого населения и туберкулиновая диагностика среди

детского населения. Качество проводимых флюорографических осмотров на туберкулез зависит от охвата подлежащего населения осмотрами, особенно тех лиц, которые подвержены наибольшему риску заболевания туберкулезом [3,4,6].

Материалы и методы

Анализ работы по раннему выявлению туберкулеза среди населения Иркутской области в динамике проводился на основе выкопировки данных из следующей отчетной документации: «Сведения о больных туберкулезом» (ф. 33), «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (ф. 8) за период 2000-2009гг., «Отчет о проведении профилактиче-

ских флюорографических осмотров населения», утвержденный приказом Департамента здравоохранения Иркутской области №1039 от 28.08.2008 г.

Результаты и обсуждение

Оценка уровня организации выявления туберкулеза среди взрослого населения проводится по количественным и качественным показателям. Количественным показателем является охват взрослого населения профилактическими осмотрами (табл. 1).

Таблица 1
Охват профилактическими медицинскими осмотрами на туберкулез взрослого населения Иркутской области (1992-2009 гг.)

Годы	Охват проф. осмотрами (в %)	Темп прироста
1991	68,0	-
1992	68,9	+1,3
1993	60,9	-11,6
1994	64,0	+5,09
1995	69,0	+7,8
1996	62,0	-10,2
1997	78,3	+26,3
1998	71,1	-9,2
1999	59,4	-16,5
2000	54,7	-7,9
2001	46,9	-14,3
2002	48,6	+3,6
2003	48,0	-1,2
2004	55,0	+14,5
2005	59,8	+8,7
2006	51,8	-13,4
2007	59,2	+14,3
2008	62,8	+6,1
2009	64,5	+2,7

Максимальный охват населения профилактическими осмотрами на туберкулез был отмечен в 1997 г., с последующим снижением показателя, достигшего минимального значения в 2001 г. После 2001 г. отмечался незначительный рост охвата населения массовыми обследованиями, и в 2009 г. составил 64,5%.

Наряду с показателем охвата населения профилактическими осмотрами необходимо рассмотреть их эффективность, которая характеризуется долей больных, выявленных активно или заболеваемость туберкулезом по профилактическим осмотрам.

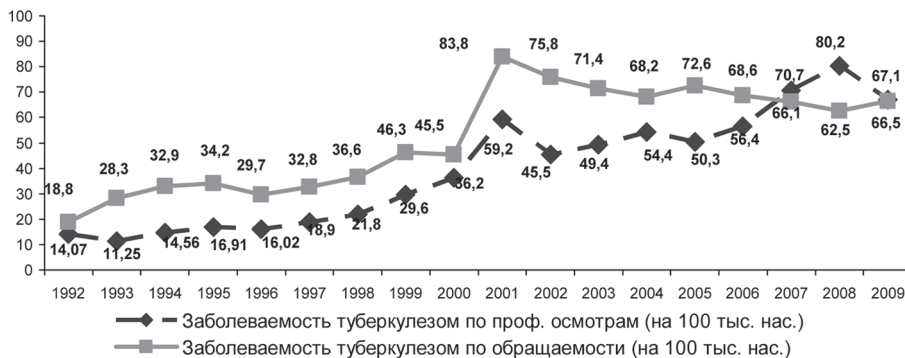


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом по обращаемости и профилактическим осмотрам в Иркутской области с 1992-2009 гг. (на 100 тыс. нас.).

Данный показатель мы проанализировали с показателем заболеваемости туберкулезом по обращаемости, динамика которых представлена на рис. 1.

Как видно из рисунка, в 1992 г. между этими показателями не было значительной разницы. С 1993 г. показатель заболеваемости туберкулезом по обращаемости резко увеличился и в 2,5 раза превышал показатель заболеваемости по профилактическим осмотрам, который при резком увеличении первого показателя, снизился в 1993 г. по сравнению с 1992 г. на 20,0%. Далее показатель заболеваемости туберкулезом по обращаемости превышал показатель заболеваемости туберкулезом по профилактическим осмотрам до 2007 г. В 2007 г., наряду с увеличением охвата населения профилактическими осмотрами на 14,3% по сравнению с 2006 г., увеличилась доля больных, выявленных активно, и соответственно показатель заболеваемости по профилактическим осмотрам, который составил 70,7 на 100 тыс. населения и впервые превысил показатель заболеваемости по обращаемости на 7,0%, а в 2008 г. на 28,3%. Однако в 2009 г. показатель заболеваемости по профилактическим осмотрам снизился до 67,1 на 100 тыс. населения и практически остается на уровне с показателем заболеваемости по обращаемости (66,5 на 100 тыс. населения).

Одними из качественных показателей работы по раннему выявлению туберкулеза является клиническая структура впервые выявленных больных туберкулезом. Динамика показателей заболеваемости с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани представлена на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, показатель заболеваемости бактериальными и деструктивными формами туберкулеза в течение 1992-2009 гг. увеличился в 4 и 4,5 раза соответственно, с одновременным превышением с 2002 г. показателя заболеваемости деструктивными формами туберкулеза над показателем заболеваемости бактериальными формами. В 2009 г. уровни показателей заболеваемости бактериальными и деструктивными формами туберкулеза практически сравнялись и составили 56,9 и 56,2 на 100 тыс. населения соответственно.

Количество впервые выявленных больных с деструктивными формами туберкулеза из числа постоянных жителей с 2002 г. превышало число случаев заболевания с бактериовыделением, что указывало на дефекты организации диагностики туберкулеза как в учреждениях общей сети, так и в противотуберкулезных учреждениях при постановке диа-

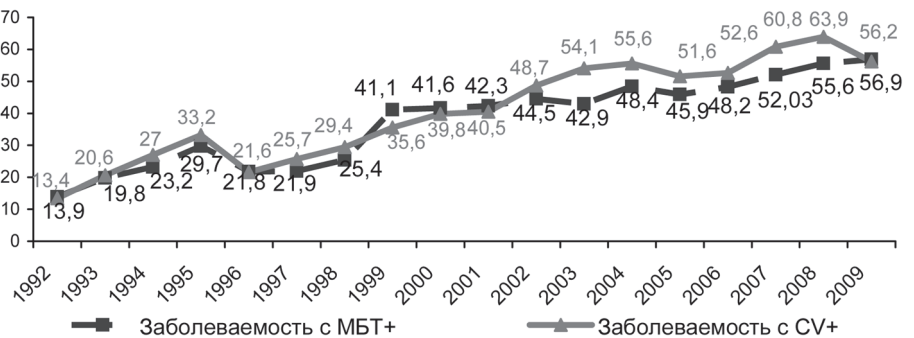
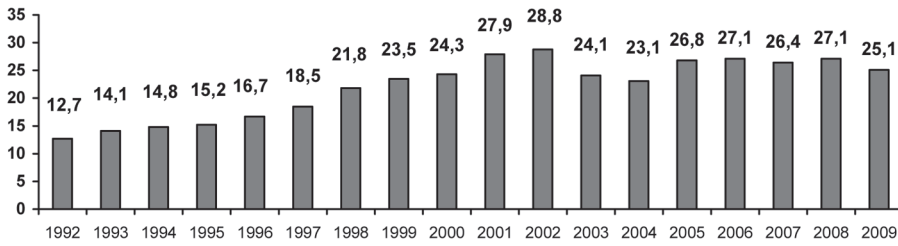


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани в Иркутской области за период с 1992-2009 гг. (на 100 тыс. населения).

гноза и первичном обследовании больных. В связи с этим, в 2009 г. показатель соотношения впервые выявленных бактериовыделителей к числу больных с деструктивными формами туберкулеза ниже оптимального уровня (100-105%) и составил – 97,1% (в 2008 г. – 86,3%, в 2007 г. – 83,4%).

Дополнительно, качественными показателями, характеризующими уровень организации и эффективности выявления туберкулеза среди населения, являются доля умерших больных туберкулезом, состоявших на

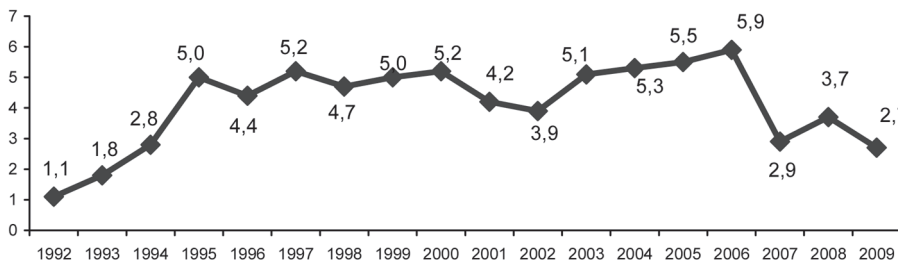


■ **Смертность больных туберкулезом, состоявших на ДН менее года (на 100 умерших больных туберкулезом)**

Рис. 3. Динамика показателя смертности больных туберкулезом, состоявших на ДН менее года, в Иркутской области с 1992-2009 гг. (на 100 умерших больных туберкулезом).

диспансерном учете менее года, и доля умерших от туберкулеза, диагноз которого был установлен посмертно. Динамика показателя смертности больных туберкулезом, которые состояли на диспансерном учете менее года, представлена на рисунке 3.

Данный показатель в 1992 г. составлял 12,7 на 100 умерших от туберкулеза, превышая показатель по РФ на 10,2% (РФ – 11,4). За изучаемый период характеризовался неуклонной тенденцией к увеличению, достигая максимального значения (28,8 на 100 умерших от туберкулеза) в 2002 г. В 2003 г. он снизился на 16,3%, и в 2009 г. он составил 25,1 на 100 умерших от туберкулеза.



◆ **Уровень смертности от туберкулеза среди населения, диагноз которого был установлен посмертно (на 100 тыс. нас.)**

Рис. 4. Динамика показателя смертности от туберкулеза среди населения Иркутской области, диагноз которого был установлен посмертно, за период 1992-2009 гг. (на 100 тыс. населения).

Динамика показателя смертности от туберкулеза, диагноз которого был установлен посмертно, представлена на рисунке 4.

Согласно рисунку 4, показатель характеризовался стойкой тенденцией к росту, достигая своего максимального значения в 2006 г. В 2007 г. отмечено резкое снижение показателя на 50,8%, затем увеличение его в 2008 г. на 27,6%, что наряду с увеличением показателя заболеваемости туберкулезом по обращаемости в 2007 г., является свидетельством повышения эффективности работы по раннему выявлению заболевания среди населения.

Нами проанализирована фактическая заболеваемость туберкулезом с рассчитанной (гипотетической) заболеваемостью по А.Л. Кучерову (1984) и Э.Ю. Гуогене (1992).

Уровень показателя заболеваемости, рассчитанного по данной методике, определяется охватом населения профилактическими осмотрами на туберкулез и количеством впервые выявленных больных туберкулезом. Сравнение официальных показателей заболеваемости туберкулезом с рассчитанными

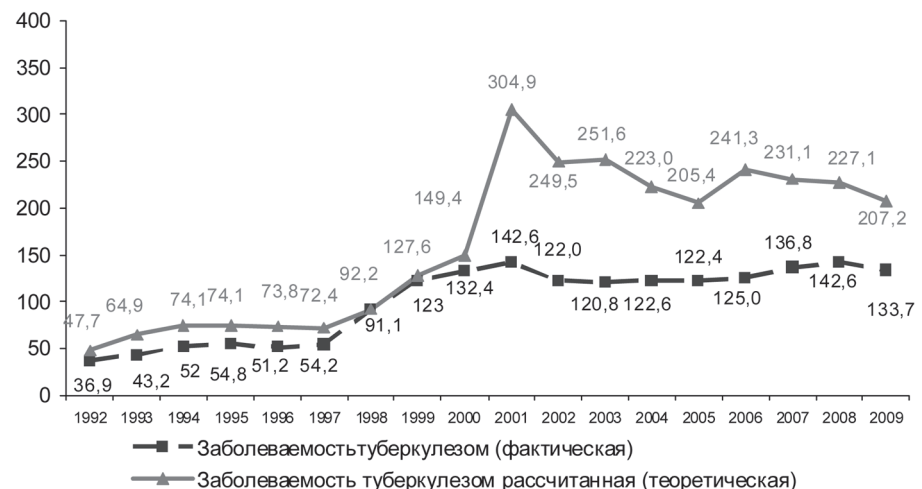


Рис. 5. Фактическая и теоретическая заболеваемость туберкулезом среди населения Иркутской области за период с 1992-2009 гг. (на 100 тыс. населения).

свидетельствует об их различии практически за весь анализируемый период, кроме 1998-1999 гг., т.к. в 1997 и 1998 гг. был максимальный охват профилактическими осмотрами (78,3% и 71,1% соответственно). Так, официальный показатель заболеваемости туберкулезом в 1993 г. ниже рассчитанного на 50,2%, в 1996 г. – на 44,1%, в 1999 г. – на 3,7%, в 2000 г. – на 12,8%. Начиная с 2001 г. отмечается существенное различие в показателях, с максимальной разницей (в 2 раза) в 2001 г., в 2004 г. – на 67,8%, в 2009 г. – на 55,0%.

Туберкулинодиагностика в Иркутской области проводится в соответствии с приказами Минздрава РФ: до 2003 г. действовал приказ №324, с 2003 г. – приказ Минздрава РФ №109, однако содержание приказа почти не менялось: туберкулиновые пробы проводились не вакцинированным и контактным методами 2 раза в год, здоровому детскому населению – 1 раз в год, начиная с возраста 12 лет.

Методом туберкулинодиагностики в 2009 г. было обследовано 386365 детей и 86504 подростков. Показатель охвата туберкулинодиагностикой детского населения в возрасте 1-14 лет в 2009 г. – 96,6%, подростков – 86,0%. Самый низкий уровень данного показателя в 2009 г. отмечен: Катанский район – 32,4%, Ольхонский район – 46,5%, Жигаловский район – 49,5%, Черемховский район – 53,2%, Бодайбинский район – 54,9%.

Динамика чувствительности к туберкулину на территории области минимальная и не соответствует растущей заболеваемости детей туберкулезом. Уровень поствакцинальной аллергии низкий: от 0,3-0,5% (Усть-Удинский, Балаганский районы) до 38,8% (г. Иркутск), т.е. истинный показатель уровня поствакцинальной аллергии представлен только в г. Иркутске. Отсутствует рост показателя поствакцинальной аллергии после первой и второй ревакцинации. Выявлено детей и подростков с выражом 1,5%, взято на учет 1,1%. Малое количество детей и подростков с гиперергическими реакциями (0,4% в 2006 г., 0,5% – 2004 г.,

0,4% – 2009 г.) дает основание сделать вывод о незначительной роли гиперергических реакций в выявлении детей и подростков, больных туберкулезом.

Анализ количественных и качественных показателей организации раннего выявления туберкулеза среди населения выявил, что за изучаемый период до 2007 г. отмечалась негативная их динамика. Анализ показателей за период с 2007-2009 гг. свидетельствует о повышении эффективности работы государственных и муниципальных учреждений здравоохранения по раннему выявлению туберкулеза среди населения. Анализ показателей по туберкулинодиагностике свиде-

тельствует о дефектах ее организации и качества проведения в большинстве территорий Иркутской области. Сравнение официальных показателей заболеваемости туберкулезом с рассчитанными свидетельствует о значительном их различии, начиная с 2001 г., что дает основание сделать вывод о наличии недостатков в мероприятиях по профилактике и раннему выявлению туберкулеза среди населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Корецкая Н.М.* Факторы риска развития туберкулеза, особенности его выявления и течения // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №6. – С.7-9.
2. *Корецкая Н.М.* Эволюция впервые выявленного туберкулеза легких и современные его особенности течения в Красноярском крае // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2001. – №1. – С.44-47.
3. *Незлин С.Е., Греймер М.С., Протопопова Н.М.* Противотуберкулезный диспансер. – М.: Медицина, 1989. –

224 с.

4. *Сон И.М., Литвин В.И., Стародубов В.И.* Эпидемиология. – М.: МНПЦБТ, 2003. – 286 с.
5. *Трифопова Н.Ю., Галыгина Н.Е.* Характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу в России и выявление различных форм туберкулеза // Здравоохранение. – 2009. – №6. – С.43-46.
6. *Тырылгин М.А.* Туберкулез: эпидемиология, факторы риска, основы выявления (на модели региона Якутии). – Якутск, 1995. – 191 с.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ГОУ ВПО ИГМУ, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, тел./факс (3952) 201082, e-mail: hns.baikal@mail.ru, Хантаева Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент

© ТАРАБУКИНА С.М., МОШКОВА Л.В. – 2011
УДК 614.27

МЕДИКО-СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЬГОТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Сардана Макаровна Тарабукина¹, Людмила Васильевна Мошкова²

(¹Управление фармации и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), начальник – С.М. Тарабукина; ²Российский университет дружбы народов, ректор – д. физ.-мат. н., проф. В.М. Филиппов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – д. фарм. н., проф. Л.В. Мошкова)

Резюме. С применением социологического опроса изучено мнение льготных категорий граждан, проживающих в Республике Саха (Якутия), о качестве их обеспечения лекарственными средствами. Выявлены организационные предложения респондентов по улучшению их лекарственного обеспечения.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, льготные категории граждан, социологические исследования.

MEDICAL AND SOCIOLOGICAL RESEARCH OF PREFERENTIAL MEDICINAL SUPPORT OF POPULATION OF THE REPUBLIC OF SAKHA YAKUTIA

S.M. Tarabukina¹, L.V. Moshkova²

(¹Department of Pharmacy and Medical Devices, Ministry of the Health, Republic Sakha Yakutia; ²Peoples' Friendship University of Russia)

Summary. The opinion of quality of pharmaceutical support for the privileged categories of citizens in the Republic of Sakha Yakutia was determined by the sociological polling method. The organizational proposals of respondents on their medicinal support have been studied.

Key words: pharmaceutical support, reimbursement program citizen's categories, sociological research.

Лекарственное обеспечение (ЛО) остается одной из наиболее актуальных и вместе с тем сложных проблем модернизации российского здравоохранения. Доля ресурсов на лекарственные средства (ЛС) в общем объеме бюджета, выделяемого на медицинскую помощь, постоянно растет. Повышение расходов на ЛО объясняется рядом причин, среди которых расширение ассортимента ЛС, используемых в медицинской практике; появление новых более дорогих и качественных ЛС; использование новых методов и схем фармакотерапии; старение населения и др.

В нашей стране проводится большая работа по реализации программ, направленных на повышение качества медицинской и лекарственной помощи населению; принимаются законодательные и нормативные акты по обеспечению необходимыми ЛС отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную социальную помощь, а также по ЛО больных с заболеваниями, требующими назначения дорогостоящих ЛС.

Вышеупомянутые обстоятельства обуславливают необходимость в целенаправленном и систематическом изучении ситуации в ЛО этой категории граждан.

Актуальность и необходимость изучения процессов, связанных с ЛО населения, нуждающегося в государственной социальной помощи, обусловлена также и тем, что для оптимизации расходов на ЛО и выполнение вышеуказанных программ необходим четкий механизм их взаимодействия и реализации, организационно-методическое, информационное и техническое обеспечение на всех уровнях управления ЛО.

Решение проблем доступности ЛС и, прежде всего, для социально незащищенных категорий населения на современном этапе в условиях ограниченных бюджетных средств требует совершенствования системы управления обеспечением эффективными и безопасными лекарственными препаратами соответствующего качества.

С учетом вышеизложенного цель работы заключалась в выявлении мнения населения, имеющего право на государственную социальную помощь, о качестве их ЛО и разработке предложений по его совершенствованию.

Материалы и методы

Принимая во внимание тот факт, что ЛС относятся к

категории жизненно необходимых товаров, а процесс их обращения имеет целый ряд специфических особенностей, которые в Республике Саха (Якутия) связаны с климатическими, географическими и другими условиями, на основе системного подхода была разработана программа исследования, которая включала четыре этапа: 1) составление анкеты; 2) проведение опроса получателей льгот при посещении ими аптечной организации; 3) анализ полученных данных; 4) разработка предложений по совершенствованию ЛО получателей льгот на основе результатов социологического исследования.

На первом этапе в соответствии с программой исследования была разработана анкета, состоящая из двух блоков: 1 – персональные данные респондента и 2 – оценка респондентом ЛС, получаемых на льготных условиях. Всего в анкету было включено 10 вопросов.

В социологическом опросе приняли участие 340 посетителей аптек г. Якутска, что составило свыше 17% граждан, проживающих в г. Якутске и имеющих право на льготное ЛО. Таким образом, исследуемая выборка является репрезентативной.

Для выполнения 2, 3 и 4 этапов исследования применялся комплекс методов: логический, системный подход, статистические. Обработка результатов исследования проведена с использованием статистических и математико-статистических методов.

Результаты и обсуждение

Установлено, что среди 340 опрошенных получателей льгот разных возрастных групп 219 (64,4%) составили женщины и 121 (35,6%) – мужчины.

По возрасту респонденты распределились следующим образом: основную долю составили пациенты в возрасте от 40 до 60 лет (38,5%) и свыше 60 лет (32,7%). Значительная доля приходится на респондентов 20-40 лет (24,7%). Наименьшим удельным весом характеризовалась группа респондентов в возрасте до 20 лет; при этом количество респондентов-мужчин моложе 20 лет было в 2 раза больше, чем женщин.

Установлено, что в целом более 80% получателей льгот приобретают ЛС в соответствии с федеральной программой. В среднем количество респондентов, имеющих льготы в ЛО по федеральной программе, составляет 83,5% (женщины – 54,4%, мужчины – 29,1%) и только 16,5% респондентов (женщины – 10,0%, мужчины – 6,5%) – по региональной программе ЛО.

При анализе сведений о врачах, выписывающих рецепты для получения необходимых ЛС бесплатно, выявлено, что получатели льгот преимущественно обращаются к врачам-терапевтам. В частности, доля респондентов, обращающихся к врачам-терапевтам, составляет 68,2%, к врачам узких специальностей – 19,1%, а доля женщин и мужчин, обращающихся и к врачам-терапевтам, и к врачам узких специальностей, насчитывает 12,7%.

По вопросу об оперативности получения ЛС на льготных условиях выявлены следующие данные (табл. 1): основная часть респондентов своевременно получают бесплатные ЛС; это было отмечено 262 из 340 опрошенных (77% опрошен-

ных). Вместе с тем, более 22% получателей льгот указали, что им приходится приобретать ЛС с задержками. Три респондента затруднились с ответом.

В результате социологического исследования установлено, что подавляющему большинству опрошенных (319 пациентов из 340, т.е. 93,8%) приходится дополнительно покупать ЛС. При этом женщины на дополнительную покупку ЛС тра-

Таблица 2

Распределение респондентов по затратам на дополнительную покупку ЛС

Респонденты	Количество респондентов (%), тратящих на дополнительную покупку ЛС:							Всего	
	до 100 руб.	101-250 руб.	251-500 руб.	501-1000 руб.	1001-3000 руб.	свыше 3000 руб.	нет дополнительных затрат	абс.	%
женщины	12,8	21,9	25,6	29,7	3,2	0,9	5,9	219	100,0
мужчины	12,5	26,4	31,4	23,1	-	-	6,6	121	100,0
Итого	12,6	23,5	37,6	27,4	2,1	0,6	6,2	340	100,0

тять больше, чем мужчины (табл. 2). Так, мужчины тратят на дополнительное приобретение ЛС до 1000 руб., а женщины до 3000 руб. и свыше. Основной удельный вес затрат в денежном выражении на дополнительную покупку ЛС у мужчин составляют затраты от 251 до 500 руб., а у женщин – от 501 до 1000 руб.

Для дополнительной покупки ЛС в среднем 47,9% опрошенных посещают аптечную организацию преимущественно один раз в месяц, дважды в месяц – 24,1% и свыше двух раз – 26,2% респондентов. Лишь незначительное количество получателей льгот (0,9%) посещают аптечную организацию один раз в квартал. Анализ показал, что наибольшее количество респондентов-мужчин (61,2%) посещают аптечные организации один раз в месяц. Удельный вес женщин, посещающих аптеки более двух раз в месяц, значительно превышает аналогичный показатель для мужчин – соответственно, 31,5% и 16,5%.

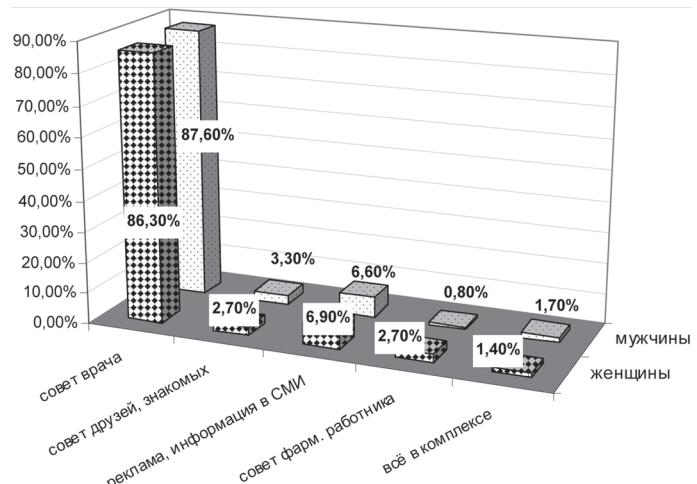


Рис. 1. Распределение респондентов по источникам аргументации при выборе ЛС для дополнительной покупки.

Как правило, при дополнительной покупке ЛС в аптечной организации почти 87% респондентов в целом руководствуются советом врача и лишь незначительная их часть ориентируется на советы друзей, знакомых, фармацевтических работников, рекламу и информацию в СМИ (рис. 1).

Представленные в табл. 3 результаты свидетельствуют о том, что в основном получателю льгот представляется несущественным, какими ЛС он лечится – отечественными или импортными; главное, чтобы эти ЛС были доступными по стоимости и эффективными.

Важные данные выявлены при анализе ответов опрошенных получателей льгот на вопрос об их удовлетворенности существующим льготным ЛО в регионе (табл. 4). Установлено, что в среднем 5% респондентов полностью не удовлетворены представлением ЛО, скорее не удовлетворены – 12,9%, скорее удовлетворены – 53,3%, полностью удовлетворены – 28,5% и затрудни-

Таблица 1
Распределение респондентов по оперативности получения ЛС на льготных условиях

Оперативность получения ЛС	Количество респондентов					
	женщины		мужчины		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
своевременно	161	73,5	101	83,5	262	77,0
не своевременно	58	26,5	17	14,0	75	22,1
затруднение с ответом	-	-	3	2,5	3	0,9
Итого	219	100,0	121	100,0	340	100,0

Распределение респондентов по степени их удовлетворенности лекарственным обеспечением

Группа респондентов	Совершенно не удовлетворены	Скорее не удовлетворены	Скорее удовлетворены	Полностью удовлетворены	Затруднились с ответом	Всего	
						абс.	%
женщины	5,9	14,2	53,4	26,5	-	219	100,0
мужчины	3,3	10,8	52,9	32,2	0,8	121	100,0
Итого	5,0	12,9	53,3	28,5	0,3	340	100,0

лись с ответом – 0,3%. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего совершенствования системы льготного ЛО в Якутии.

Для совершенствования льготного ЛО на территории Якутии большое значение имеет учет пожеланий и предложений граждан, имеющих право на такие льготы. В результате проведенного социологического исследования установлено, что более 70% опрошенных высказались за расширение списка ЛС – как за счет отечественных, так и за счет импортных препаратов. Кроме того, респонденты предложили включить препараты для инъекционного введения в список льготных ЛС. Среди организационных мер по улучшению ЛО получатели льгот предложили: обеспечить своевременные поставки ЛС; приблизить аптечные организации к месту жительства; увеличить сумму, отпускаемую на

Таблица 4

приобретение ЛС бесплатно; не допускать очередей при получении ЛС.

Таким образом, проведенное исследование показало, что используемая в Республике Саха (Якутия) модель ЛО льготных категорий граждан нуждается в совершенствовании. При разработке оперативных и стратегических решений, относящихся к вопросам ЛО населения, в том числе льготных категорий граждан, необходимо учитывать не только

Распределение респондентов по предпочтениям в отношении отечественных и импортных лекарственных средств

Респонденты	Количество респондентов, предпочитающих								Всего	
	отеч. ЛС		имп. ЛС		и отеч., и имп. ЛС		затруднились с ответом			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
женщины	85	38,8	116	53,0	16	7,3	2	0,9	219	100,0
мужчины	55	45,5	53	43,8	5	4,1	8	6,6	121	100,0
Итого	140	41,2	169	49,7	21	6,2	10	2,9	340	100,0

географические, социально-экономические и демографические условия, но и результаты социологических опросов населения.

Информация об авторах: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/1, кафедра УЭФ ФПК МР РУДН; e-mail: lmoshkova@yandex.ru, Тарабукина Сардана Макаровна – начальник; Мошкова Людмила Васильевна – д. фарм. н., проф., заведующая кафедрой

© ТРИБУНСКИЙ С.И., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., КАРТАШЕВ В.Н., ЛЕЩЕНКО В.А. – 2011
УДК 314.3 (571.1/5)

ДИНАМИКА РОЖДАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

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: изучить динамику рождаемости населения в Сибирском федеральном округе (СФО) в условиях перехода от социально-экономического кризиса к устойчивому развитию. По материалам официальной государственной статистики систематизированы имеющиеся данные о процессах рождаемости, плодовитости, по-возрастной рождаемости в субъектах СФО. Изучены тенденции изменения рождаемости городского и сельского населения СФО и его субъектов в контексте процессов, происходящих в России за период с 1999 года по 2008 год. За изучаемый период, несмотря на некоторую положительную динамику, в СФО уровень рождаемости продолжает оставаться ниже необходимого для простого воспроизводства населения и не обеспечивает замещения поколения родителей их детьми.

Ключевые слова: коэффициент рождаемости, тренд, население, СФО.

FERTILITY DYNAMICS OF POPULATION IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

S.I. Tribunski, V.B. Koliado, E.V. Koliado, V.N. Kartashev, 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 is to study the birth rate of the population in the Siberian Federal District (SFD) under transition from social and economic crisis to stable development. According to official statistics the available information on birthrate, fertility, and age-specific fertility rate in the subordinate entities of the SFD have been systematized. Fertility trends of the city residents and village residents of the SFD entities have been researched taking into consideration the processes happening in Russia from 1999 to 2008. Conclusion. Despite some improvements birth rate in the SFD during the period under investigation still remains lower, than the level necessary for simple reproduction of population and it does not replace parents by children.

Key words: fertility rate, trend, population, SFD.

Современная демографическая ситуация в РФ в значительной степени обусловлена социально-экономическими процессами, происходившими в XX веке, которые с 1992 года характеризовались постоянным сокращением числен-

ности населения вследствие превышения уровня смертности над уровнем рождаемости (естественная убыль населения). Начиная с 2000 года, в РФ отмечается рост рождаемости. Вместе с тем уровень рождаемости пока еще недостаточен для обеспечения даже простого воспроизводства населения [1]. Цель исследования: изучить динамику рождаемости населения в условиях перехода от социально-экономического кризиса к устойчивому развитию. В качестве модели для исследования выбран СФО. Рабочая гипотеза исследования представляет собой научное предположение о том, что уровень рождаемости населения на современном этапе не обеспечивает простого воспроизводства населения.

По данным Федеральной службы государственной статистики в период с 1999 года по 2008 год среди всего населения субъектов СФО тренд общего коэффициента рождаемости имел тенденцию к росту с $9,1\text{‰}$ до $13,7\text{‰}$, при среднегодовом темпе прироста $5,1\%$. Отмеченный рост рождаемости происходил в условиях снижения численности населения СФО за этот период на 918 815 человек или на 6% .

Среди субъектов СФО наибольший среднегодовой темп прироста общего коэффициента рождаемости за период с 1999 года по 2008 год зарегистрирован в Новосибирской области ($5,9\%$); Республиках Тыва и Алтай ($5,8\%$); Республике Хакасия ($5,7\%$); Кемеровской области ($5,6\%$); Омской области ($5,2\%$); Республике Бурятия ($5,1\%$). Более низкие уровни среднегодового темпа прироста общего коэффициента рождаемости выявлены в Красноярском ($4,5\%$); Алтайском ($4,4\%$) и Забайкальском ($4,1\%$) краях; Томской области ($4,4\%$).

Во всех субъектах СФО общий коэффициент рождаемости, рассчитанный за период с 1999 года по 2008 год, выше, чем в среднем по РФ ($10,0\text{‰}$) и самый высокий уровень показателя в Республике Тыва – $19,6\text{‰}$. Далее следуют: Республики Алтай ($16,8\text{‰}$) и Бурятия ($13,7\text{‰}$), Забайкальский край – $13,4\text{‰}$. Близкие к среднероссийскому коэффициенту рождаемости в Новосибирской ($10,2\text{‰}$), Томской ($10,7\text{‰}$) и Омской ($10,2\text{‰}$) областях.

В соответствии с количественной величиной коэффициента рождаемости нами проведена его качественная оценка. Выше «среднего уровня» ($25,0\text{‰}$ – $29,0\text{‰}$) за изучаемый период рождаемость не зарегистрирована ни в одном субъекте СФО. «Средний уровень» рождаемости (16‰ – 24‰) отмечается в Республиках Тыва ($19,6\text{‰}$) и Алтай ($16,8\text{‰}$). Остальные территории имеют «низкий уровень» рождаемости и распределились соответственно выше и ниже среднеокружного уровня ($11,2\text{‰}$). В Республиках Хакасия ($11,7\text{‰}$) и Бурятия ($13,7\text{‰}$), в Забайкальском крае ($13,4\text{‰}$) и в Иркутской области ($12,2\text{‰}$) рождаемость превысила среднеокружной уровень. В 6-ти территориях СФО уровень общего коэффициента рождаемости ниже среднеокружного – в Кемеровской области ($10,5\text{‰}$), Красноярском крае и Томской области ($10,7\text{‰}$), Новосибирской и Омской областях ($10,2\text{‰}$) и Алтайском крае ($10,4\text{‰}$).

Тренд рождаемости сельского и городского населения подтверждает тенденцию роста – уровень общего коэффициента рождаемости в сельских поселениях увеличился с $10,5\text{‰}$ до $15,4\text{‰}$ (среднегодовой темп прироста $4,5\%$), в городских – с $8,5\text{‰}$ до $13,0\text{‰}$ (среднегодовой темп прироста $5,3\%$). Средняя хронологическая величина общего коэффициента рождаемости, рассчитанная за период с 1999 по 2008 годы, у сельского населения зарегистрирована на уровне $12,4\text{‰}$, среди городского – $10,7\text{‰}$, превышение составило $15,7\%$. Но интенсивность деторождений в городах в сравнении с селом имеет опережающий характер.

При исследовании динамики среднегодовых показателей числа рождений детей установлено, что за период с 2004 по 2008 годы, среднегодовое число рождений среди всего населения СФО, в сравнении с периодом 1999–2003 гг., увеличилось на 11321 ребёнка и составило 219659 детей (показатель наглядности $105,0\%$). Во всех субъектах СФО среднегодовое число рождений имеет положительную динамику, с наибольшим увеличением числа рождений в Республиках Тыва ($25,0\%$), Алтай ($23,0\%$), Бурятия ($20,0\%$) и Хакасия ($19,0\%$), Новосибирской ($19,0\%$) и Кемеровской ($18,0\%$) областях.

В сельской местности СФО среднее число рождений за период 2004–2008 гг., в сравнении с первым исследуемым периодом, увеличилось на 9081 ребёнка и составило 76826 детей (показатель наглядности $113,0\%$). Динамичное уменьшение среднегодового числа рождений детей зарегистрировано

в одном субъекте СФО – в Забайкальском крае – на 150 детей (показатель наглядности $98,0\%$). В Республике Бурятия рождаемость увеличилась на $29,0\%$, в Кемеровской области – на $25,0\%$, Республике Тыва – на $24,0\%$, Республике Алтай – на $22,0\%$, Республике Хакасия – на $21,0\%$.

Среднегодовое число рождений детей среди городского населения СФО за второй исследуемый период увеличилось, в сравнении с первым исследуемым периодом, на 22240 детей и составило 162833 ребёнка (показатель наглядности $116,0\%$). Во всех территориях СФО зарегистрирован прирост среднегодового числа рождений детей, наиболее высокий в Республике Тыва – на $26,0\%$, Новосибирской области – на $22,0\%$, Томской области – на $21,0\%$, Омской области – на $19,0\%$.

В связи с тем, что общий коэффициент рождаемости зависит от особенностей половозрастного состава населения, он не позволяет корректно оценить динамику собственно рождаемости. Для более адекватной ее характеристики используются специальный, возрастные и суммарный коэффициенты. При анализе динамики общих и половозрастных показателей фертильности за период 1999–2007 годов отмечался рост интенсивности рождений, но не во всех возрастных группах женщин. Тренд общего показателя фертильности (возрастная категория 15–49 лет) имел тенденцию к росту с $33,0\text{‰}$ в 1999 году до $49,4\text{‰}$ в 2008 году, с колебаниями уровня с $40,7\text{‰}$ в 2004 году, до $37,4\text{‰}$ – в 2005 году ($-3,3\text{‰}$).

У молодых женщин (возрастные группы – 15–19, 20–24, 25–29 лет) как в целом в СФО, так и во всех субъектах интенсивность рождений была ниже, чем у женщин старшего возраста (возрастные категории 30–34, 35–39, 40–44 года). Анализ динамики рождений у молодых женщин показывает неравномерность тренда: рост уровня показателя рождаемости в период 1999–2004 годы, снижение в 2005 и 2006 годах, с последующим ростом в 2007 году. Тогда как, динамика роста рождаемости у женщин старшего возраста имела стабильный характер. При этом во всех субъектах СФО за изучаемый период отмечено увеличение числа родов у женщин в возрасте 25–35 лет. На основании этого можно высказать предположение, что в СФО регистрируется не только рост рождаемости, но и трансформация ее возрастной модели в сторону «постарения». Рост интенсивности рождений у женщин в возрасте старше 25 лет в СФО идет достаточно высокими темпами. Не стал исключением и 2008 год, когда рождаемость в самых молодых возрастах увеличилась менее значительно, чем среди женщин старше 25 лет. Возрастной профиль рождаемости продолжает модифицироваться, а вместе с тем продолжается и начавшийся в 2000 году рост среднего возраста матери. В 1999 году он составлял 24,48 года, в 2008 году – 25,57 лет.

Характерной особенностью в СФО является рост внебрачной рождаемости в сельской местности с опережающими темпами в сравнении с РФ и городскими поселениями. В 2008 году удельный вес детей, рожденных вне брака, в РФ составил в городе $25,5\%$, в селе – $29,9\%$, а по Сибирскому федеральному округу, соответственно, в городе – $30,5\%$, в селе – $40,7\%$. В Иркутской области и Республике Тыва более половины детей на селе рождается вне брака. За период с 1999 года по 2008 год абсолютный прирост родившихся детей в городских поселениях СФО составил 14464 человек, при среднегодовом темпе прироста $3,5\%$; в сельской местности при абсолютном приросте 10905 человек, среднегодовой темп прироста составил $4,1\%$. За изучаемый период темп прироста числа родившихся живыми детей у женщин, проживающих в селах РФ и не состоявших в зарегистрированном браке, составил $4,0\%$.

Показатель, не зависящий от половозрастной структуры населения, – коэффициент суммарной рождаемости, свидетельствует о том, что в СФО за период с 1999 года по 2008 год интенсивность деторождения увеличилась с 1,219 до 1,596 (средняя хронологическая величина составила 1,370), в городских поселениях соответственно с 1,078 до 1,438 (средняя хронологическая величина – 1,237), в сельской местности с 1,640 до 2,065 (средняя хронологическая величина – 1,790). Абсолютный прирост коэффициента суммарной рождаемости всего населения зарегистрирован на уровне 0,377 рождений на 1 женщину репродуктивного возраста, в том числе в городских поселениях 0,360 и в сельских – 0,425 рождений на 1 женщину репродуктивного возраста. Величина среднегодового темпа прироста суммарного коэффициента рож-

даемости всех женщин за этот период составила 3,04%: среди городских – 3,25%, а сельских – 2,59%. Для углубленного анализа динамики уровней суммарного коэффициента рождаемости и выявления основной тенденции использован метод укрупнённых интервалов, с суммированием показателей за два периода: 2002-2004 годы и 2005-2007 годы. В первом периоде исследования суммарный коэффициент рождаемости для женщин всех территорий составил 1,139, для городских женщин – 1,259, на селе – 1,820. Во втором периоде уровень общего показателя вырос до 1,391, при показателе наглядности 122,1%, в городских поселениях – до 1,264, при показателе наглядности 100,4%. В сельской местности уровень показателя снизился до 1,793, при показателе наглядности 98,5%. Вследствие опережающих темпов роста рождаемости в городах, разрыв в уровне рождаемости городских и сельских женщин уменьшился. Так, в 1999 году коэффициент суммарной рождаемости у сельских женщин был выше, чем среди городских на 52,0%, то к 2008 году разрыв рождаемости в сельской и городской местности сократился до 43,0%. В то же время динамика коэффициента суммарной рождаемости в сельской местности СФО отличается определённой стабильностью и тенденцией к росту, с колебаниями ниже среднего уровня, который за изучаемый период составил 1,790 рождений на 1 женщину репродуктивного возраста, в 2002 году – до 1,787, в 2005 – до 1,725, в 2006 – до 1,722. При этом средний уровень коэффициента суммарной рождаемости в сельской местности превышает аналогичный показатель в городских поселениях в 1,4 раза. Наиболее высокие среднегодовые темпы прироста уровня суммарного коэффициента рождаемости сельских женщин были в Республиках Тыва (6,0%), Алтай (4,8%) и Хакасия (3,3%), Омской (2,8%) и Новосибирской (2,7%) областях, Алтайском (2,5%) и Красноярском (2,5%) краях. В Томской области, за изучаемый период, средний уровень суммарного коэффициента рождаемости в селе составил 1,481 на 1 женщину репродуктивного возраста, со среднегодовым темпом прироста (0,91%) – это самый низкий показатель по СФО. Неблагоприятная ситуация сложилась также в Кемеровской области, где средний уровень суммарного ко-

эффициента рождаемости в селах составил 1,635 рождений на 1 женщину репродуктивного возраста, при среднегодовом темпе прироста 1,76%.

С течением времени и абсолютные, и относительные сельские и городские различия в рождаемости сокращаются. Это происходит на фоне общего повышения уровня рождаемости в СФО, причем годовые темпы изменения рождаемости в городе и селе меняются синхронно и, как правило, различаются мало. Поскольку некоторый рост рождаемости отмечен преимущественно за период 2007-2008 годы, сегодняшнюю ситуацию можно охарактеризовать как стабильную с сохранением возможности дальнейшего роста.

В СФО суженный тип воспроизводства сельского населения выражен в меньшей степени, чем в целом по РФ, где абсолютный прирост суммарного коэффициента рождаемости за период 1999-2008 годы составил 0,360 (СФО – 0,425), средний уровень – 1,651 (СФО – 1,790) рождений на одну женщину фертильного возраста, среднегодовой темп прироста 2,4% (СФО – 2,6%). Но параметры рождаемости ниже уровня, необходимого для простого воспроизводства популяции. И хотя уровень рождаемости за последние годы возрос, она продолжает существенно влиять на естественное движение населения. В связи с этим депопуляция – устойчивое превышение числа умерших над числом родившихся – затронула в разной степени практически все территории СФО. Расширенный тип воспроизводства сельского населения сохраняется только в нескольких малочисленных территориях – в Республиках Тыва и Алтай, где суммарный коэффициент рождаемости (средняя хронологическая величина за период 1999-2008 годы) составляет соответственно 2,717 и 2,326 рождений на одну женщину фертильного возраста.

Таким образом, уровень рождаемости в СФО не обеспечивает замещения поколения родителей их детьми. Характер рождаемости определяется сближением её параметров в городских и сельских поселениях, трансформацией возрастной модели в сторону «постарения» и ростом удельного веса детей, рожденных от матерей, не зарегистрированных в законном браке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ президента

Российской Федерации от 09.10.2007 г. №1351. Источник публикации: СПС Консультант Плюс: Версия Проф.

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

© ДАЦЕНКО С.О., КИЦУЛ И.С., ПИВЕНЬ Д.В. – 2011
УДК 616.31:33

СТОМАТОЛОГИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ОТРАСЛЬ ДЛЯ РАЗВИТИЯ САМОРЕГУЛИРОВАНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Светлана Олеговна Даценко, Игорь Сергеевич Кицул, Дмитрий Валентинович Пивень
(Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. В статье обосновывается необходимость развития саморегулирования в здравоохранении, где стоматология определяется как перспективная отрасль в этом вопросе. Приведен сравнительный анализ преимуществ участников системы саморегулирования: пациентов, частных, государственных, надзорных и контролирующих организаций. Показана необходимость и обозначены перспективы внедрения саморегулирования.

Ключевые слова: стоматология, саморегулирование, стандарт, качество, защита прав, здравоохранение.

STOMATOLOGY AS PERSPECTIVE MEDICAL FIELD FOR SELF-REGULATION DEVELOPMENT IN PUBLIC HEALTH SYSTEM

S.O. Datsenko, I.S. Kitsul, D.V. Piven
(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The necessity of development of self-regulation in public health system, where the stomatology is defined as perspective branch, is proved in the paper. The comparative analysis of advantages of participants of the system of self-regulation: patients, the private organizations, state and supervisory ones has been conducted. The necessity is shown and the perspectives of self-regulation introduction have been designated.

Key words: stomatology, self-regulation, the standard, quality, protection of the rights, public health services.

Последние десятилетия характеризуются существенными преобразованиями в структуре и деятельности стоматологической службы. Изменения в инфраструктуре службы, прежде всего, связаны с развитием рыночных механизмов в здравоохранении, ростом легального и теневого рынков платных стоматологических услуг. Стоматология одной из первых стала стремительно входить в условия рыночных отношений, занимая при этом одно из ведущих мест в структуре предпринимательского сектора российской медицины. Формирование устойчивых рыночных отношений повлекло за собой появление организаций и предприятий с различными формами собственности, являющиеся альтернативой государственному и муниципальному сектору стоматологии. Однако, все эти существенные изменения в структурно-функциональных характеристиках стоматологической службы протекают на фоне сохраняющегося неудовлетворительного и ухудшающегося стоматологического здоровья населения. Начиная с подросткового возраста, практически каждый житель нашей страны имеет потребность в стоматологическом лечении и с возрастом эта ситуация только усугубляется. Начиная с 40 лет, потребность в ортопедическом лечении достигает практически 100%. Остается ответить на вопрос, способна ли сеть стоматологических организаций в нашей стране удовлетворить все возрастающие потребности населения в качественной стоматологической помощи.

Сегодня можно с полной уверенностью говорить о том, что стоматологический рынок в стране сформировался и по количественным характеристикам достиг своего лидирующего положения по сравнению с другими отраслями медицины. Официальная медицинская статистика говорит, что суммарное количество негосударственных стоматологических организаций в стране в настоящее время приближается к числу государственных и муниципальных, среди которых насчитывается около 10,5 тысяч учреждений. По отдельным сведениям средний объем стоматологических услуг, оказываемый частными организациями, колеблется от 30 до 80% от государственного сектора. В ряде территорий страны частная стоматология заняла ведущее место в стоматологической помощи населению, опередив государственный сектор. В настоящий момент нет крупных городов (более 50 тыс. населения), в которых не было бы частных стоматологических организаций. Данный факт свидетельствует о высокой насыщенности стоматологического сектора российского здравоохранения врачебными кадрами.

Все вышесказанное позволяет с уверенностью заключить, что количественные критерии функционирования современной отечественной стоматологии выводят ее в число наиболее услугопроизводящих отраслей медицины, способных удовлетворить потребности в лечении в полном объеме. Государственные гарантии в настоящее время не в состоянии покрыть затраты на лечение заболеваний полости рта и зубов с использованием современных и эффективных технологий. В этом смысле коммерческая стоматология сегодня предлагает изначально более высокий уровень лечения с позиции технологической ее составляющей. Именно высокая затратность стоматологических услуг, необходимость перманентного обновления медицинского оборудования и внедрения новых технологий диагностики и лечения стоматологических заболеваний формируют все условия для широкого использования частных инвестиций в данном секторе медицины, на фоне ограниченных возможностей государства. Стоматология сегодня признается как одна из наиболее наукоемких и ресурсоемких отраслей медицины. Именно в этой сфере новые медицинские технологии стремительно развиваются и поступают на рынок и это, безусловно, является большим преимуществом. Однако использование данных современных технологий на практике не всегда является залогом качественного и результативного лечения. Это связано с отсутствием стандартов профессиональной деятельности стоматологов, что создает реальные предпосылки для повышения риска некачественного лечения пациентов, а также неправильного выбора и применения каких-либо технологий. Кроме того, качество результата лечения в стоматологии оценивается пациентом исключительно на основе личного восприятия материальной составляющей (это совсем не дешево). Все это делает вопросы качества оказания услуг особенно актуальными в стоматологии, которая по числу судебных исков стремительно опережает все осталь-

ные отрасли медицины, в 2010 году она находится на первом месте, хотя еще в 2003 году занимала 4 место. Ежегодный прирост числа обращений граждан в суды (минуя все возможные варианты досудебных разбирательств) с исками на стоматологические организации составляет 10-15%, причем 2/3 из них заканчиваются победой истцов (граждан).

Таким образом, проблемы качества оказания стоматологических услуг на сегодняшний день имеют следующие особенности:

- особая значимость безопасности услуги для пациента;
- сложность прогнозирования результата лечения на фоне использования большого количества альтернативных медицинских технологий, основанная масса из которых официально не зарегистрирована;
- отсутствие нормативно-технических документов, предъявляющих требования к выбору медицинских технологий и их соблюдению (стандарты, протоколы ведения больных, регламенты, правила и т.д.);
- бурно развивающийся институт защиты прав пациентов и потребителей и др.

Следует отметить, что проблемы качества оказания стоматологических услуг относятся к категории, требующей системного подхода и анализа. К числу прочих, но не менее важных, проблем следует отнести отсутствие государственной статистики стоматологической заболеваемости населения, данных о деятельности частных стоматологических структур, что делает крайне сложным процесс планирования и обоснования стратегических направлений развития отечественной стоматологии.

Необходимо признать, что при сложившейся системе управления здравоохранением и стоматологической службой, контролирующие органы и общественные организации в силу действующего законодательства имеют очень ограниченное влияние на возможность решения обозначенных выше проблем. Становится очевидным, что необходимы новые и современные механизмы решения данных задач.

На наш взгляд одним из наиболее значимых направлений повышения качества стоматологической помощи и эффективности управления стоматологической службой является развитие механизмов частно-государственного партнерства.

В этой связи следует выделить ряд факторов, создающих благоприятные предпосылки для их внедрения:

- преобладание частных организаций в стоматологии;
- ограниченное влияние государства;
- заинтересованность стоматологического бизнеса в развитии партнерских отношений с государственными и муниципальными органами власти, с надзорными структурами в части повышения качества стоматологических услуг и формирования цивилизованного рынка;
- динамично развивающееся законодательство РФ, позволяющее реализовать на практике конкретные механизмы партнерства;
- объективная необходимость в развитии механизмов досудебной защиты прав пациентов;
- потребность в формировании единых подходов к обеспечению качества стоматологической помощи;
- требования к созданию системы непрерывной подготовки кадров и необходимость формирования соответствующих потребностей у врачей-стоматологов.

Полагаем, что одним из возможных механизмов частно-государственного партнерства в стоматологии является саморегулирование. Указанный механизм подробно изложен в федеральном законе от 01.12.2007 г. № 315 ФЗ «О саморегулируемых организациях», в соответствии с которым должно осуществляться создание некоммерческих саморегулируемых организаций (СРО), разрабатывающих стандарты и правила оказания услуг, обязательных для выполнения всеми членами саморегулируемой организации.

Кроме того, создание саморегулирования в стоматологии имеет свои достоинства для всех сторон участников: пациентов, государства, частных медицинских организаций, образовательных медицинских учреждений.

Рассмотрим максимальное количество выгод от создания СРО для всех составляющих частей здравоохранения в стоматологии.

Для государственных органов выгода от формирования СРО в стоматологии заключается в следующем.

1. Появление инструмента для проведения государствен-

ной политики в частном здравоохранении через обязательные стандарты и правила.

2. В частном секторе здравоохранения через СРО формируются принципиально новые механизмы самоконтроля, без которых никакие формы внешнего контроля не могут быть эффективны.

3. Расширение возможностей контроля и надзора за деятельностью частного сектора.

4. Появление дополнительных инструментов защиты интересов производителей и получателей услуг без затрат со стороны государства.

5. В свою очередь создание СРО это – не что иное, как дополнительные негосударственные инвестиции в качество медицинской помощи. Государство, не тратя ни одной копейки, может очень быстро привлечь колоссальные ресурсы в разработку и реализацию стандартов; повышение квалификации кадров; формирование системы страхования профессиональной ответственности медицинских работников частных медицинских организаций в стоматологии.

6. Через СРО появляется возможность анализа объёмов и качества оказываемых услуг в стоматологии.

7. При внедрении саморегулирования появляются дополнительные возможности противодействия коррупции в государственных органах в соответствии с Федеральным Законом от 25.12.2008 г. N273-ФЗ «О противодействии коррупции», который предусматривает самостоятельную разработку СРО стандартов и правил оказания услуг, соответствующих федеральным законам и принятым в соответствии с ними иными нормативными правовыми актами.

Саморегулирование даёт возможность проверяющим и проверяемым работать по одним правилам, закон предусматривает присутствие представителя СРО при любых видах проверок (кроме экономических), а также ограничивает количество и кратность этих проверок для членов СРО. Данный факт позволяет СРО во взаимоотношениях с любыми надзорными органами отстаивать ясность и чёткость формулировок любых требований. Качество и действенность государственного и муниципального контроля (надзора) от этого только вырастут.

Для пациента выгода от создания СРО в стоматологии заключается в следующем.

1. Вкладывая свои деньги, пациент получает услугу более высокого качества и это самое главное.

2. Формируется система досудебной защиты его интересов: стандарты и правила оказания услуг; внутренний контроль со стороны самой СРО, третейские суды, имущественная ответственность за качество оказания услуги.

Для медицинских образовательных учреждений выгода от создания СРО в сфере стоматологии заключается в следующем.

Во взаимодействии с СРО появляются более широкие возможности по формированию потребностей в подготовке кадров и их удовлетворении в сфере стоматологии. Саморегулируемые организации (СРО) в здравоохранении, принимая на себя часть государственных функций по регулированию и контролю в сфере здравоохранения, стано-

вятся гарантами должной профессиональной квалификации врачей. Сотрудничество с СРО будет способствовать активному использованию краткосрочных форм подготовки специалистов по внедрению новых медицинских технологий, применению стандартов. Кроме того, СРО является удобной площадкой для внедрения и продвижения разработанных в образовательных и научных учреждениях результатов интеллектуальной деятельности.

Для частных медицинских структур в сфере стоматологии выгода от участия в СРО заключается в следующем.

1. Формируется система защиты собственных профессиональных интересов, которая включает:

– наличие стандартов и правил профессиональной деятельности, при этом стандарты и правила в отличие от государственных будут ориентироваться не на наличие финансовых средств в бюджете, а на качество, что несомненно скажется на прибыли;

– механизмы досудебной защиты интересов производителя услуг (третейские суды, имущественная ответственность);

– квалифицированное юридическое обеспечение участников СРО с учётом специфики их деятельности;

– отбор и использование медицинских технологий только разрешённых к применению в установленном законодательством порядке.

2. Появляется возможность гибкого обучения членов СРО по тем вопросам, которые им необходимы здесь и сейчас.

3. Весьма значимы и недавно определённые федеральным законом от 26 декабря 2008 г. N 294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» преференции для членов СРО при осуществлении государственного и муниципального контроля и надзора.

4. Возможность влияния через СРО на принятие государственных (муниципальных) органами тех или иных решений, касающихся субъектов данного вида профессиональной деятельности, что предусмотрено в законе о СРО.

5. Возможность централизованного (через СРО) оперативного получения необходимой нормативно-правовой информации и комментариев к ней применительно к специфике профессиональной деятельности.

6. Всё указанное выше способствует повышению качества оказываемых услуг. А повышение качества в свою очередь обеспечивает благоприятные конкурентные преимущества и всегда благоприятно влияет на бизнес.

В Иркутской области с 2009 г. реализуется первый в стране пилотный проект под патронажем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в сфере стоматологии по отработке и развитию механизмов саморегулирования в стоматологических организациях. Предполагается, что организация СРО в сфере стоматологии позволит обеспечить комплексную интеграцию интересов пациента, государственных органов, частных организаций и образовательных медицинских учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кицул И.С., Пивень Д.В., Артюнов С.Д. и др. Стандартизация стоматологической помощи в условиях развития механизмов саморегулирования // ГлавВрач. – 2010. – №8. – С.48-52.

2. Кортаев С.Г. Региональные проблемы практического здравоохранения // Главный врач: хозяйство и право. – 2010. – №3. – С.51-53.

3. Пивень Д.В., Кицул И.С., Даценко С.О. Современные правовые механизмы совершенствования деятельности стоматологической службы // Менеджер здравоохранения. – 2010. – №2. – С.30-35.

4. Серёгина И.Ф., Пивень Д.В., Кицул И.С. Саморегулирование в здравоохранении: возможности развития и новые задачи государственного контроля // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – №1. – С.30-34.

5. Серёгина И.Ф., Пивень Д.В., Кицул И.С. и др. Становление и развитие механизмов саморегулирования в здравоохранении Российской Федерации / Под ред. В.И. Стародубова. – М.: Менеджер здравоохранения, 2010. – С.4-52.

6. Федеральный закон от 01.12.2007 г. N315-ФЗ «О саморегулируемых организациях».

7. Федеральный закон от 28.04.2009 г. N62-ФЗ «О внесении изменения в статью 20 Федерального закона «О саморегулируемых организациях».

8. Федеральный закон от 25.12.2008 г. N273-ФЗ «О противодействии коррупции».

9. Федеральный закон от 26.12.2008 г. N294-ФЗ «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля».

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, Кицул Игорь Сергеевич – профессор, д.м.н.; Пивень Дмитрий Валентинович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Даценко Светлана Олеговна – аспирант

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КОЛЕСНИКОВА Л.И., КУРАШОВА Н.А., ГРЕБЕНКИНА Л.А., ДОЛГИХ М.И., ЛАБЫГИНА А.В., СУТУРИНА Л.В., ДАШИЕВ Б.Г., ДАРЖАЕВ З.Ю. – 2011

УДК: 577.115/616.69-008.6+616.697(571.54)

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ПОПУЛЯЦИЙ

Любовь Ильинична Колесникова¹, Надежда Александровна Курашова¹, Людмила Анатольевна Гребенкина¹, Мария Игоревна Долгих¹, Альбина Владимировна Лабыгина¹, Лариса Викторовна Сутурина¹, Баир Гомбоевич Дашиев², Зорикто Юрьевич Даржаев²

(¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского Отделения РАМН, г. Иркутск, директор – член-корр., д.м.н., проф. РАМН Л.И. Колесникова; ²ГУЗ Республиканский перинатальный центр, г. Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. А.В. Борголов, центр планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра, зав. – к.м.н. З.Ю. Даржаев)

Резюме. В статье представлены результаты исследования содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) у мужчин репродуктивного возраста с первичным и вторичным бесплодием, проживающих на территории Бурятии и имеющих патологические отклонения в спермограмме. Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с патоспермией как русской, так и бурятской популяций. Установлена частота мужского фактора при бесплодном браке и структура причин мужского бесплодия и сделано сравнение по этническому признаку.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, мужчины, бесплодие.

SOME CLINICAL AND METABOLIC FEATURES IN INFERTILITY IN MEN OF RUSSIAN AND BURYAT POPULATION

L.I. Kolesnikova¹, N.A. Kurashova¹, L.A. Grebenkina¹, M.I. Dolgikh¹, A.V. Labygina¹, L.V. Suturina¹, B.G. Dashiev², Z. Yu. Darzhaev²

(¹Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk; ²Buryat Republican Perinatal Center, Ulan-Ude)

Summary. The article presents the study results of the content of lipid peroxidation (LPO) and activity of components of antioxidant protection (AOP) in men of reproductive age with primary and secondary infertility, living on the territory of Buryatia and having abnormalities in spermogramme. The findings indicate unfavorable pro- and antioxidant status of men with pathospermia, both Russian and Buryat populations. The frequency of male factor in infertile marriages and structure of the causes of male infertility have been defined and the comparison on ethnic sign has been done.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant defense, men, infertility.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о большом интересе, проявляемом к изучению состояния репродуктивного здоровья мужчин и наблюдаемой отчетливой тенденции к его ухудшению в различных регионах. При этом изучаются не только возможные неблагоприятные факторы, методы эффективной защиты и профилактики, но и констатируются значительные компенсаторные резервы, которыми обладает мужская половая система [1]. В настоящее время в мире отмечается выраженная тенденция снижения качественных и количественных характеристик семенной жидкости у мужчин. Поскольку сперматогенез является сложным, крайне чувствительным процессом клеточной дифференциации, в регуляции которого участвуют различные системы организма, нарушения в каждом из звеньев, воздействующих на процесс семяобразования, в конечном итоге отражаются на параметрах эякулята – его объеме, количестве и качестве сперматозоидов, их подвижности, морфологической полноценности [5]. В последние годы немногочисленные исследования посвящены роли окислительного стресса, который характеризуется повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК), приводящей к нарушению качества семенной жидкости мужчин при нарушении фертильности. Окислительный стресс – это распространенный вариант патологии, который наблюдается приблизительно у половины бесплодных мужчин. АФК, которые определяются как ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды, образуются в сперме и лейкоцитах, присутствующих в сперме, и, во-первых, повреждают мембрану сперматозоидов, приводя к снижению подвижности сперматозоидов и их способности к сливанию с ооцитом, а во-вторых, могут повреждать ДНК сперматозоидов [3,6].

Цель работы: изучить частоту, структуру мужского бесплодия, особенности системы ПОЛ-АОЗ у мужчин с нормо-

спермией и патоспермией бурятской и русской популяций.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 562 мужчин репродуктивного возраста бурятской и русской национальностей из бесплодных семейных пар: 204 – бурят, 358 – русских; средний возраст 31,5±0,4 и 30,1±0,3 лет (p>0,05); ИМТ – 25,83±0,36 кг/м² и 24,94±0,21 кг/м² (p>0,05) соответственно. Исследование эякулята проводилось согласно документу «Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята и сперм-цервикального взаимодействия» (4-ая редакция, 1999 г.). Изучение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) было исследовано у 113 мужчин с бесплодием (71 бурят, 42 русских), и у 34 мужчин контрольной группы (19 бурят, 15 русских), имеющих в браке детей. Группы мужчин с бесплодием в свою очередь были поделены на группу с нормоспермией и патоспермией. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп.

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 Statsoft Inc., США (правообладатель лицензии – Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН). Данные представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Фишера, χ²-критерий. Выбранный критический уровень значимости принимался менее или равным 0,05.

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ НШ-65587.2010.7.

Результаты и обсуждение

Частота выявленных по обращаемости мужчин с патозоспермией русской и бурятской национальностей из бесплодных супружеских пар, проживающих в Республике Бурятия составила 53,4% и 56,0% соответственно ($\chi^2=0,31$, $p>0,05$). Основными причинами мужского бесплодия установлены инфекции (воспаление) придаточных половых желез (65,2% – у бурят и 64,2% – у русских соответственно ($p>0,05$)), которые чаще всего были связаны с наличием или перенесенными ранее заболеваниями, передающимися половым путем. Среди бурят у 7,8% установлено необъяснимое бесплодие, у 7,8% – изолированная патология семенной плазмы, у 5,4% – варикоцеле, у 3,4% – эндокринное бесплодие, у 2,9% – идиопатическая азооспермия, у 2% – обструктивная азооспермия, у 2% – идиопатическая астенозооспермия, у 1,5% – бесплодие, обусловленное врожденными факторами, у 1,5% – бесплодие, обусловленное системными заболеваниями и у 0,5% – ятрогенное бесплодие. Среди русских у 5,9% установлено необъяснимое бесплодие, у 12% – изолированная патология семенной плазмы, у 7,8% – варикоцеле, у 1,7% – эндокринное бесплодие, у 1,4% – идиопатическая азооспермия, у 2,8% – обструктивная азооспермия, у 1,1% – идиопатическая астенозооспермия, у 0,8% – бесплодие, обусловленное врожденными факторами, у 0,6% – бесплодие, обусловленное системными заболеваниями, у 0,3% – ятрогенное бесплодие и у 1,4% – приобретенное поражение яичек (все $p>0,05$). Таким образом, в результате нашего исследования не было выявлено различий по частоте и структуре мужского бесплодия в зависимости от этнического фактора.

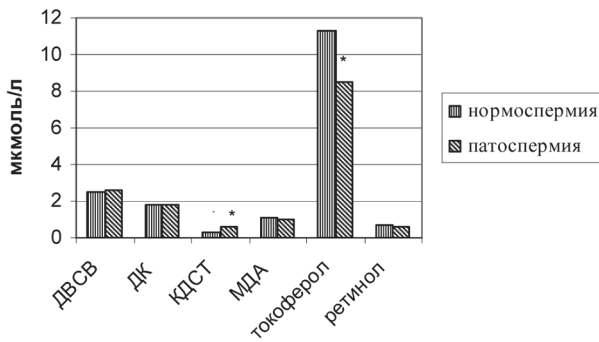


Рис. 1. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у мужчин бурятской популяции с нормоспермией и патоспермией.

Установлено, что в группе русских фертильных мужчин достоверно выше содержание субстратов с сопряженными двойными связями ($p=0,03$), уровень общей антиокислительной активности ($p=0,0002$) и содержание ретинола ($p=0,04$). В свою очередь содержание кетодиенов и сопряженных триенов (КДиСТ) и активность супероксиддисмутазы (СОД) в группе фертильных мужчин русской популяции существенно ниже, чем у мужчин бурятской национальности ($p=0,02$ и $p=0,004$ соответственно).

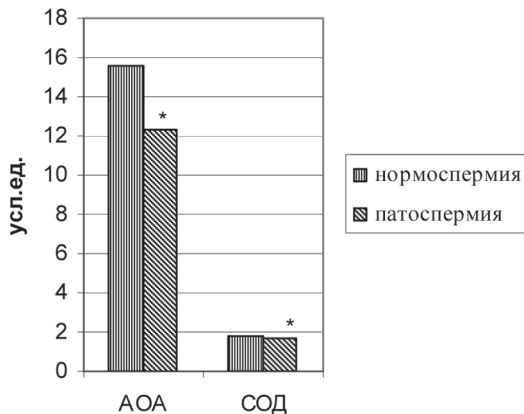


Рис. 2. Уровень общей АОА крови и активности СОД у мужчин бурятской популяции с нормоспермией и патоспермией.

При сравнении мужчин бурятской национальности с патоспермией и нормоспермией отмечено статистически значимое повышение КДиСТ ($p=0,05$) в группе с патоспермией (рис. 1).

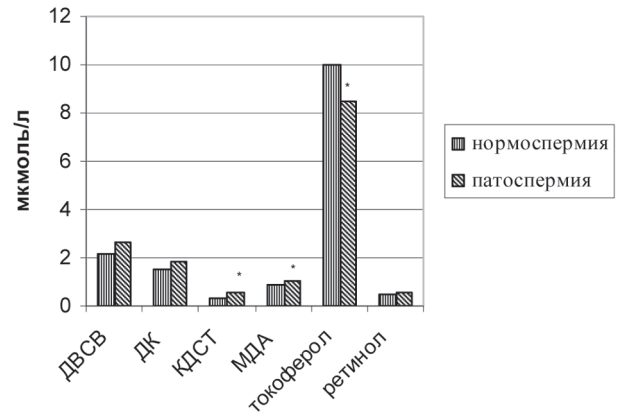


Рис. 3. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у мужчин русской популяции с нормоспермией и патоспермией.

Низкая активность общей АОА крови ($p=0,05$), а также пониженное содержание концентрации токоферола ($p=0,02$) и уровня супероксиддисмутазы ($p=0,007$) в данной группе (рис. 1, 2) также свидетельствуют об активации процесса ПОЛ, поскольку отсутствие достаточного количества антиоксидантов не позволяет антиокислительной системе реализовать свои защитные функции. Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей и может привести к следующим изменениям: повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации [2].

При сравнении групп русских мужчин с различными вариантами спермограмм наблюдается аналогичная картина (рис. 3).

Однако можно сказать, что процессы свободнорадикального окисления липидов протекают более интенсивно в группе русских мужчин с патоспермией, поскольку отмечается статистически значимое повышение не только КДиСТ ($p=0,04$), как в группе мужчин бурятской национальности, но и повышение уровня МДА ($p=0,05$) (рис. 3).

Повышенный уровень липопероксидации может быть связан с установленным нами снижением мощности антиоксидантной системы (снижение уровня токоферола ($p=0,02$) (рис. 3) и активности СОД ($p=0,05$)) (рис. 4), которая не

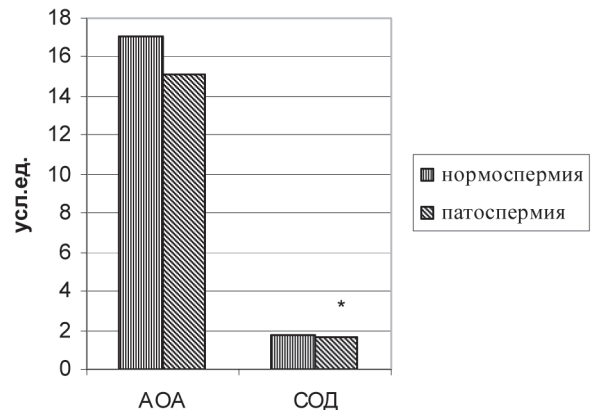


Рис. 4. Уровень общей АОА крови и активности СОД у мужчин русской популяции с нормоспермией и патоспермией.

справляется с гиперпродукцией активных форм кислорода и, как результат, с процессами окислительной модификации липидов. В отличие от мужчин бурятской популяции у русских мужчин с патоспермией наблюдается статистически значимое ($p=0,05$) накопление восстановленной формы глутатиона

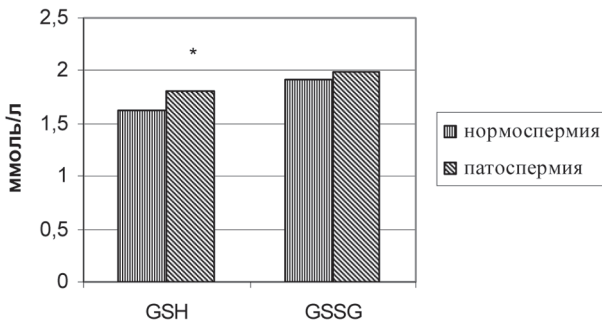


Рис. 5. Концентрации окисленного и восстановленного глутатиона у мужчин русской популяции с нормоспермией и патоспермией.

глатиона (GSH), что свидетельствует о нарушении равновесия

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. – 616 с.
2. Бобырев В.Н. Свободнорадикальное окисление в патогенезе заболеваний, сопряженных со старением // Пат. физиология. – 1989. – №5. – С.90-94.
3. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2 // Андрология и генитальная хирургия. – 2001. – №1. – С.78-87.

между про- и антиоксидантными процессами и о преобладании процессов липопероксидации (рис. 5).

Таким образом, в результате нашего исследования установлена высокая частота мужского фактора бесплодия у мужчин русской и бурятской популяций. Не было выявлено различий по частоте и структуре репродуктивных нарушений у мужчин в зависимости от этнического фактора.

Важная роль в патогенезе мужского бесплодия принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления: дисбалансу между прооксидантами и антиоксидантами, приводящему к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов окислительного стресса [4]. Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном про- и антиоксидантном статусе мужчин с патоспермией как русской, так и бурятской популяций. Однако обнаруженные различия свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов у нефертильных мужчин разных этнических групп.

4. Быкова М.В. Нарушение редокс-баланса сперматозоидов и семенной плазмы мужчин при патоспермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2008. – 24 с.

5. Хышиктув Б.С., Кошмелев А.А. Особенности измененный фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №7. – С.27-30.

6. Tremellen K. Oxidative stress and of male infertility // Human Reproduction Update. – 2008. – Vol. 14. №3 – P.243-258.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, дом 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36;

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., директор;

Курашова Надежда Александровна – к.б.н., н.с.; Гребенкина Людмила Анатольевна – к.б.н., с.н.с.; Долгих Мария Игоревна –

к.б.н., н.с.; Лабыгина Альбина Владимировна – д.м.н., заведующий лабораторией; Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н.,

профессор, заведующий отделом; Дашиев Баир Гомбоевич – врач уролог-андролог; Даржаев Зорикто Юрьевич –

заведующий центром, к.м.н.

© ГУДИНОВА Ж.В., МОРДЫК А.В., ПУЗЫРЕВА Л.В., НИКОЛАЕВА И.И. – 2011

УДК 616.24 – 002.5 – 083.2

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПИТАНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Жанна Владимировна Гудинова¹, Анна Владимировна Мордык¹,
Лариса Владимировна Пузырева¹, Ирина Ивановна Николаева²

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра гигиены с курсом гигиены детей и подростков, зав. – д.м.н., доц. Ж.В. Гудинова, кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии, зав. – проф. А.В. Лысов; ²Клинический противотуберкулезный диспансер №4, гл. врач – к.м.н. Г.Е. Гапоненко, диспансерное отделение №1, зав. – И.И. Николаева.)

Резюме. Проведена оценка рациона питания больных туберкулезом с учетом местных особенностей рынка продуктов и уровня экономических возможностей больных. В результате анкетирования 70 больных, находящихся на амбулаторном лечении в Клиническом противотуберкулезном диспансере №4, выявлено, что две трети больных имели среднедушевой доход в месяц до 5 тыс. руб. При расчете стоимости рекомендуемого для больных туберкулезом рациона питания по ценам г. Омска установлено, что средняя стоимость необходимых продуктов питания в день составляет 284,38 руб., в месяц – 8531,4 руб. При сопоставлении материального дохода больного со стоимостью рациона питания установлено, что рекомендуемое нормативными методическими рекомендациями №2029-ВС, составленные В.А. Тутельяном «Диетическая терапия больных туберкулезом» от 2005 г. – питание недоступно для двух третей больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, лечебное питание, амбулаторное лечение.

ESTIMATION OF POSSIBILITIES OF NUTRITION OF A PATIENT WITH TUBERCULOSIS AT THE OUT-PATIENT STAGE OF TREATMENT

Z.V. Gudina¹, A.V. Mordyk¹, L.V. Puzyreva¹, I.I. Nikolaeva²

(¹Omsk State Medical Academy; ²Omsk Clinical Antituberculous Dispensary №4)

Summary. The estimation of diet of patients with tuberculosis taking into account local features of the market of products and level of economic possibilities of patients has been conducted. As a result of questioning 70 patients who are on an out-patient treatment at antituberculous dispensary №4, it was shown that two thirds of patients had medium per capita income per month to 5 thousand roubles. In calculation of cost of recommended ration for the patients with tuberculosis, having regard to the prices of Omsk it has been established that average cost of necessary food products a day amounted to 284,38 roubles, in a month – 8531,4 roubles. Comparing the material income of a patient with food products cost it has been established that recommended nutrition, by standard methodical references №2029-BC, made by V.A. Tuteljan

«Dietary therapy for patients with tuberculosis», published in 2005, is inaccessible for two thirds of people, suffering from tuberculosis.

Key words: tuberculosis, dietotherapy, out-patient treatment.

Несмотря на то, что туберкулез является постоянной темой научных исследований и предметом разного рода профилактических программ [4,5], эта болезнь продолжает оставаться серьезной проблемой для страны и Сибирского федерального округа [1,3,4].

Общеизвестно, что до появления противотуберкулезных препаратов диетотерапия являлась одним из основных лечебных факторов [6]. Ведущие фтизиатры считали, что одной из основных причин роста заболеваемости туберкулезом в России является ухудшение питания населения с резким снижением количества потребляемых белковых продуктов [6]. В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации по оптимизации питания больных туберкулезом на амбулаторном этапе лечения. Методические рекомендации №2029-ВС, составленные В.А. Тутельяном «Диетическая терапия больных туберкулезом», содержат информацию о питании на стационарном этапе лечения в период затухания заболевания [2]. Мы считаем, что данные рекомендации можно адаптировать для больных на амбулаторном этапе лечения.

Цель: оценить рацион питания больных туберкулезом, находящихся на амбулаторном лечении, с учетом местных особенностей рынка продуктов и уровня экономических возможностей больных.

Материалы и методы

Проведено обследование рынка продуктов питания по списку, приведенному в приложении 3 «Однодневный рацион для больных туберкулезом в период затухания процесса» методических рекомендаций «Диетическая терапия больных туберкулезом» [2], и выкопировка их стоимости на 01.04.2010 г. в торговых точках, находящихся в типичном районе г. Омска, Советском административном округе (на социальном рынке и в супермаркете), где проживали опрошиваемые больные.

Для изучения экономических возможностей больных туберкулезом проведено проспективное медико-социологическое исследование (с использованием фрагмента анкеты, разработанной Ж.В. Гудиновой и А.П. Денисовым) в период с 01.04.2010 г. по 20.04.2010 г. у 70 больных (сплошное исследование), находящихся на лечении в Бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер №4». Критерии включения больных: 1) возраст больного от 20 до 60 лет; 2) социальный образ жизни; 3) наличие информированного согласия на участие в исследовании. Заполнение анкет проводилось по желанию больных и выполнялось в комфортных условиях для респондентов. Далее был произведен расчет стоимости питания больного туберкулезом на основании цен в исследуемых торговых точках в соответствии с перечнем продуктов, указанных в методических рекомендациях №2029-ВС, составленных В.А. Тутельяном «Диетическая терапия больных туберкулезом».

Полученные данные обработаны с помощью программного средства MICROSOFT EXCEL (функция Автофильтр). Расчеты проведены в программном средстве STATISTICA 6. Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 , различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Прежде чем рекомендовать питание больным туберкулезом согласно методическим рекомендациям [2] рассчитана стоимость продуктов на 30 дней.

Для исследования рынка продуктов были выбраны две типичные торговые точки: 1) социальный рынок «Забайкальский», расположенный по адресу Проспект Мира 71а, и 2) супермаркет «Алладин» (Проспект Мира, 100). При анализе ассортиментов продуктов установлено, что все продукты питания, рекомендуемые для больных туберкулезом в период затухания процесса, имеются на потребительском рынке г. Омска и могут быть приобретены как на социальном

рынке, так и в супермаркете. Безусловно, в супермаркете стоимость некоторых продуктов питания несколько выше, чем на социальном рынке, но выбор продуктов на социальном рынке богаче. Вместе с тем цены и в супермаркете, и на социальном рынке в ряде случаев вполне сопоставимы.

Следствие особенностей рынка г. Омска – центра сельскохозяйственной области, – выявлены более широкие возможности питания больных туберкулезом, проживающих в городе. Так, согласно рекомендациям больным туберкулезом предлагается говядина-вырезка и говядина 2-й категории, цена которых в среднем составляет от 150 до 250 рублей за 1 кг. В Омской области более доступным продуктом является мясо птицы в виду развитого птицеводства в регионе. В обследованных торговых точках (как и в других магазинах г. Омска) велик ассортимент товара: от куриной тушки с ценой 98,90 руб. до куриного филе по 178,30 руб. за 1 кг. В Омской области также велик выбор кисломолочных продуктов. В зависимости от материальных возможностей и вкусовых пристрастий больной может выбрать кефир, ацидофилин, фидок, ряженку, простоквашу, ацидолакт, йогурт до лечебного кисломолочного продукта «Нарине» (от 11,30 до 98,30 руб.).

Характеристики рекомендуемого для больных туберкулезом набора продуктов питания даны в таблице. Приведена стоимость набора продуктов в каждой торговой точке и их средняя величина (табл. 1).

Как видно из таблицы, если приобретать продукты исключительно на социальном рынке, то в месяц это составит 8121 руб. (это минимум, что должен затратить больной только на собственное питание), а в супермаркете – 8931,9 руб. В среднем стоимость суточного набора продуктов, рекомендуемого больным туберкулезом в период затухания заболевания, на период 01.04.2010 г. в обследованных торговых точках составляла 284,38 руб., в месяц (30 дней) – 8531,4 руб.

Для решения вопроса об экономической возможности больных приобретения питания согласно рекомендациям врачей, больным было предложено оценить свое материальное положение за последний год до заболевания и на момент исследования. Ранее ни в чем себе не отказывали, была возможность даже откладывать сбережения у 7 (10%) больных. «Денег в основном хватает, но покупка дорогих вещей (мебель, бытовая техника) требует длительного накопления» – этот вариант ответа выбрали 21 (30%) больной. Хватало только на еду и одежду у 19 (27%) больных; только на еду и лечение – у 7 (10%), только на еду – у 4 (5,7%). Не хватало даже на еду у 12 (17,14%) больных туберкулезом. Для сравнения, больным был задан вопрос: как вы оцениваете свое материальное положение в настоящее время? У 70% опрошенных лиц материальное положение в настоящее время не изменилось, и остается, как и прежде, на низком уровне.

Характеристика дохода семьи в месяц в расчете на одного человека приведена на рисунке 1. Доход менее 1 тыс. руб. в месяц был у 16 больных, от 1 до 3 тыс. руб. – у 10, от 3 до 5 тыс. руб. – у 21 больного туберкулезом; от 5 до 10 тыс. руб. – у 15 больных. Доход от 15 до 20 тыс. руб. был только у одного, а более 20 тыс. руб. – у 5 больных. Таким образом, доход менее 5 тыс. руб. в месяц на человека имели две трети (67,14%) опрошенных больных туберкулезом.

Сопоставляя доход больных и стоимость набора необходимых для них продуктов, следует отметить, что питаться на 8,5 тыс. рублей в месяц смогут лишь восемь человек из 70 опрошенных: группа с доходом более 10 тыс. руб. на человека в месяц. Еще 15 человек с доходом от 5 до 10 тыс. должны будут определить свои приоритеты в расходах. То есть для этой категории больных самым важным является гигиеническое воспитание в отношении питания и формирование соответствующих приоритетов. У остальных 47 (67,1%) больных с доходом до 5 тыс. рублей нет даже выбора – согласно рекомендациям врачей они питаться вовсе не смогут. Для этой группы лиц имеет смысл разработать (помимо гигиенического воспитания) рекомендации по замене дорогих продуктов питания более дешевыми, с учетом их химического состава, и очевидна необходимость социальной помощи. Таким образом, только 8 больных из 70 имеют экономическую воз-

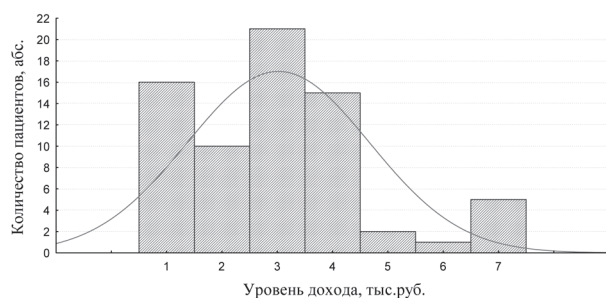
Таблица 1

Характеристики набора продуктов питания, рекомендуемого однодневного больным туберкулезом в период затухания заболевания

Продукты питания	Вес/объем суточной нормы*	Вес/объем упаковки	Цена упаковки на соц. рынке, в руб.	Цена упаковки в супермаркете, в руб.	Средняя цена упаковки, в руб.	Средняя цена суточной нормы, в руб.
Говядина вырезка	105 г	1 кг	170,0	250,0	210,0	22,05
Лук репчатый	45,95 г	1 кг	20,0	23,0	21,5	0,98
Белые корни	5,6 г	1 кг	20,0	19,5	19,75	0,11
Петрушка (зелень)	5,4 г	5 г	15,0	18,0	16,5	17,82
Укроп	21 г	5 г	15,0	15,0	15,0	63,0
Соль	6,5 г	1 кг	5,80	6,0	5,9	0,03
Огурцы свежие парниковые	87,4 г	1 кг	110,0	108,9	109,45	9,56
Помидоры свежие парниковые	112 г	1 кг	85,0	95,0	90,0	10,08
Перец сладкий зеленый	66,5 г	1 кг	98,0	107,6	102,8	6,83
Крупа гречневая	83,4 г	800 г	28,5	28,9	28,7	2,99
Масло сливочное крестьянское	25 г	200 г	28,0	28,0	28,0	3,5
Чай сухой	4 г	250 г	30,0	30,0	30,0	0,48
Растительное масло	225 мл	1 л	28,8	32,5	32,15	7,23
Молоко 3,2% жирности пастеризованное	75 мл	1 л	22,6	25,2	23,9	1,79
Сыр	40 г	1 кг	127,	130,9	128,95	5,15
Сухари из пшеничного хлеба	30 г	180 г	14,5	12,0	13,25	2,2
Сок яблочный	200 мл	1 л	28,0	29,5	28,75	5,75
Крупа перловая	20 г	800 г	14,5	16,8	15,65	0,39
Картофель	162,6 г	1 кг	14,5	16,0	15,25	2,52
Морковь	86,75 г	1 кг	5,5	7,5	6,5	0,56
Петрушка корень	7 г	10 г	15,0	15,0	15,0	10,5
Говядина 2 категории	115 г	1 кг	150,0	170,0	160,0	18,4
Кабачки	45 г	1 кг	32,0	29,9	30,95	1,39
Сметана 20% жирности	5 мл	250 мл	38,7	44,0	41,35	0,2
Яблоки свежие	89,5 г	1 кг	38,0	43,5	40,75	3,64
Сахар	30 г	1 кг	31,5	32,0	31,75	0,95
Шиповник сухой **	20 г	100 г	39,5		39,5	7,9
Киви	100 г	50 г	8,0	10,0	9,0	18,0
Филе минтая	85 г	1 кг	95,0	120,0	107,5	9,13
Хлеб пшеничный	170 г	650 г	16,9	16,9	16,9	4,42
Яйцо куриное	4 шт	10 шт.	33,0	35,0	34,0	14,0
Капуста цветная	319,5 г	1 кг	74,0	77,5	75,75	24,2
Свекла	54,4 г	1 кг	18,0	20,0	19,0	1,08
Горошек зеленый	30,8 г	300 г	22,0	22,0	22,0	2,26
Кефир 2,5% жирности	100 мл	1 л	23,1	23,1	23,1	2,31
Хлеб ржаной (отрубной)	150 г	750 г	14,9	14,9	14,9	2,98
Итого за 1 день			270,70	297,73		284,38
Итого за 30 дней			8121	8931,9		8531,4

Примечание: * - согласно методическим рекомендациям; ** - сухой шиповник продается только в аптеке.

возможность питаться согласно медицинским рекомендациям, в то время как питание является приоритетным фактором в



Обозначения: 1 – менее 1 тыс. руб.; 2 – от 1 до 3 тыс. руб.; 3 – от 3 до 5 тыс. руб.; 4 – от 5 до 10 тыс. руб.; 5 – от 10 до 15 тыс. руб.; 6 – от 15 до 20 тыс. руб.; 7 – более 20 тыс. руб.

Рис. 1. Уровень дохода в месяц на человека в семье у больного туберкулезом, тыс. руб.

лечении туберкулеза.

Таким образом, на потребительских рынках г. Омска могут быть приобретены все продукты питания, рекомендуемые методическими рекомендациями №2029-ВС «Диетическая терапия больных туберкулезом», ассортимент разнообразен. Средняя стоимость набора продуктов питания больного туберкулезом в соответствии с методическими рекомендациями в день должна составлять 284,38 руб., в месяц – 8531,4 руб. Две трети (67,1%) больных туберкулезом имеют доход ниже 5 тыс. руб., так что питаться согласно методическим рекомендациям не могут. Сумму 8531,4 руб. истратить исключительно на собственное питание могут лишь 8 из 70 обследованных больных. Исследование должно продолжаться в направлении разработки способов гигиенического воспитания больных по вопросам питания, изучения возможности замены дорогих продуктов питания более дешевыми продуктами с учетом их химического состава и разработки методического документа по питанию больного туберкулезом в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гапоненко Г.Е. и др. Анализ многолетней динамики основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в городе Омске // Туберкулез сегодня: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров: сб. тезисов. – М., 2007. – С.16.
2. Диетическая терапия больных туберкулезом: метод. рекомендации / Сост. В.А. Тутельян и др. – М., 2005. – 30 с.
3. Мордык А.В., Плеханова М.А., Затворницкий В.А. Динамика эпидемической ситуации по туберкулезу в Омске за период с 1963 по 2003 гг. // Российское респираторное общество. 14 Национальный конгресс: сб. тезисов. – М., 2004.

– 411 с.

4. Ревякина О.В. Динамика эпидемического туберкулезного процесса в районах Новосибирской области: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 19 с.
5. Хантаева Н.С. Медико-организационные подходы к раннему выявлению туберкулеза среди населения и повышению качества диспансерного наблюдения больных: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2005. – 22 с.
6. Хоменко А.Г. Причины роста заболеваемости туберкулезом в России // Научно-медицинская ассоциация фтизиатров. Съезд, 3-й: Труды. – М., 1997. – С. 5-7.

Информация об авторах: г. Омск, 644050, Мира проспект, 9, раб. тел. (3812) 65-34-98, e-mail: gud@list.ru, puzirevaly@mail.ru, amordik@mail.ru, Гудинова Жанна Владимировна – заведующая кафедрой, доцент, д.м.н.; Мордык Анна Владимировна – доцент, д.м.н.; Пузырева Лариса Владимировна – аспирант; Николаева Ирина Ивановна – заведующая отделением

© ВАСИЛЬЕВА Л.В., ТЕРЕЩЕНКО С.Ю., НОВИЦКИЙ И.А., ОЛЬХОВСКИЙ И.А., ШАКИНА Н.А., ИСАКОВ И.В. – 2011
УДК 611.018.84

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА НА НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЮ

Людмила Викторовна Васильева¹, Сергей Юрьевич Терещенко¹, Иван Александрович Новицкий¹, Игорь Алексеевич Ольховский², Наталья Александровна Шакина², Игорь Викторович Исаков¹
(¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – член-корр. РАМН, д.м.н. В.Т. Манчук;
²Красноярский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, гл. врач – Л.А. Рузаева)

Резюме. Проведены иммунологические исследования различных классов иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови детей с патологией центральной нервной системы. Выявлено, что врожденное высокое содержание в пуповинной крови количества неактивированных лимфоцитов, продуцирующих интерферон гамма, является благоприятным прогностическим критерием в отношении тяжести течения перинатального периода.

Ключевые слова: иммунитет, пуповинная кровь, центральная нервная система.

THE INFLUENCE OF PRENATAL IMMUNITY UPON NEURO REGENERATION

L.V. Vasilieva¹, S.Y. Tereshchenko¹, I.A. Novitzkiy¹, I.A. Olkhovskiy², N.A. Shakina², I.V. Isakov¹
(¹State Medical Research Institute for Northern Problems of Siberian Division of RAMS, Krasnoyarsk;
²Regional Center for AIDS and Infectious Disease Prevention and Elimination, Krasnoyarsk)

Summary. We carried out the immunology tests for immune globulins of different classes and subpopulation content of lymphocytes in funic blood in children with central nervous system pathology. We revealed that innate high content of non-activated lymphocytes in funic blood, which produce gamma interferon, is favorable prognostic criterion in respect of severity of perinatal period.

Key words: immunity, funic blood, central nervous system.

Компенсация нарушенных функций центральной нервной системы (ЦНС) является одной из наиболее важных проблем медицины, поскольку одна треть всей человеческой популяции страдает неврологической патологией.

В настоящее время установлено, что демиелинизирующее повреждение нервной системы часто сопровождается IgE-ответом, в том числе специфическим к белку миелина. Показано, что помимо IgE-ответа на внешние антигены – АГ (экзоаллергены), вызывающие клинические проявления аллергии, иммунная система больных реагирует на целый ряд аутоантигенов [2,3,4,5]. У больных с разными формами заболеваний ЦНС в крови кумулируются аутоантитела к нейрональным и глиальным элементам, мозгоспецифическим белкам, нейротрансмиттерам и их рецепторам, нейропептидам. Изменения уровней аутоантител могут иметь патогенетическое, либо саногенетическое значение, а также играть роль свидетеля органического поражения нервной системы [6,7,8]. Роль макрофагов (как доминирующих клеток врожденного иммунитета) при патологии центральной нервной системы (ЦНС) противоречива. Макрофаги 1 типа активируются интерфероном- γ , либо его сочетанием с микробными антигенами, обладают выраженной антиген-презентирующей активностью и стимулируют Th1-ответ. Эти клетки характеризуются провоспалительной активностью, обеспечивают резистентность к внутриклеточным патогенам и вызывают деструкцию тканей. Напротив, макрофаги 2 типа, генерируемые в присутствии интерлейкина-4 (IL-4) или IL-13, иммунных комплексов, IL-10 и др. факторов, являются слабыми

антиген-презентирующими клетками, подавляют Th1 и/или активируют Th2 ответ и продуцируют высокие уровни белков внеклеточного матрикса. Эти макрофаги обеспечивают резистентность к паразитам и ответственны за ремоделирование и репарацию тканей [9,11,10].

Цель работы: выявить клинико-патогенетическую взаимосвязь иммунологических показателей пуповинной крови в момент рождения ребенка с тяжестью течения перинатального поражения ЦНС.

Материалы и методы

Были проведены клинические наблюдения, иммунологические исследования различных классов иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови методом проточной лазерной цитофлуорометрии у 153 детей. Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (протокол №3 от 18.10.2010 г.). Все родители заполняли форму добровольного информированного согласия. Все исследования разрешены этическим комитетом УРАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. За данными детьми в дальнейшем проведено проспективное наблюдение.

Статистическую значимость различий количественных признаков при отклонении от нормального распределения выборки анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (U). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой

Йейтса, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки силы связи между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные нами дети были разделены на 3 группы: 1 группа – дети без патологии ЦНС, 2 группа – дети с клиническими проявлениями церебральной ишемии (ЦИ), 3 группа – дети с сочетанной цереброспинальной патологией (сочетание клинических признаков церебральной ишемии и натальной травмы шейного отдела позвоночника) (СЦСП).

Нами выявлена взаимосвязь иммунологических показателей пуповинной крови новорожденных с динамикой их состояния в родильном доме. В таблице 1 представлены иммунокомпетентные клетки детей с различным течением перинатального заболевания ЦНС.

Из таблицы 1 видно, что уровень относительного содержания CD16+CD56+ клеток в пуповинной крови статистически значимо снижен у детей с ухудшением состояния в родильном доме по сравнению с данными показателями у детей с гладким

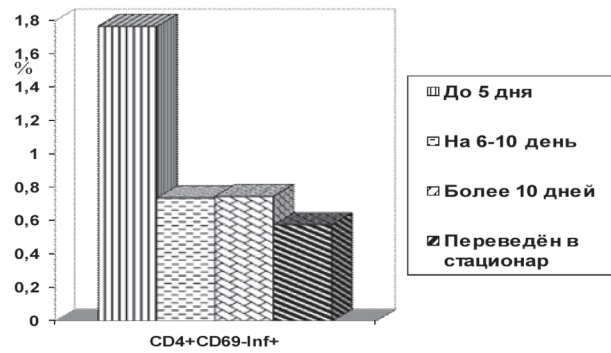
Таблица 1
Взаимосвязь параметров иммунного статуса пуповинной крови с динамикой состояния новорожденных в родильном доме

Параметр	Улучшение (n=102)	Без динамики (n=46)	Ухудшение (n=6)	p
CD8+ (кл/мкл)	662,5 (492-926)	732 (612-1094)	955,5 (807-1214)	1-3=0,028
CD16+CD56+ (%)	29 (17-34)	24 (17-32)	13,5 (8-24)	1-3=0,014

течением перинатального поражения ЦНС. Причем, заслуживает внимания прогрессирующее снижение относительного содержания CD16+CD56+ клеток в зависимости от тяжести состояния новорожденных. Так же нами обнаружено статистически значимое прогрессирующее повышение абсолютного содержания CD8+ лимфоцитов в зависимости от тяжести течения перинатального поражения ЦНС. Очевидно, при длительной супрессорной направленности иммунитета нарушается способность противостоять агрессивным агентам, в большом количестве влияющим на организм новорожденного

ЛИТЕРАТУРА

- Беликова М.Э. Особенности иммунного ответа у новорожденных детей с сочетанной патологией – с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС и с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8. №2-3. – С.305-306.
- Малашиха Ю.А. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (Основы и концепция) // Journal on Immunorehabilitation. – 1996. – №2. – P.53-58.
- Сепиашвили Р.И. Мозг – один из центральных органов иммунной системы // International Journal on Immunorehabilitation. – 1995. – №1. – P.3-17.
- Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии // Int. J. on Immunorehabilitation. – 1997. – №6. – P.112-122.
- Терехов О.П. Иммунная система – эндогенная система питания многоклеточных организмов // Иммунология. – 2005. – №1. – С.59-61.



Примечание: * – достоверность отличий с детьми, выписанными до 5 дня.

Рис. 1. Связь содержания неактивированных лимфоцитов, синтезирующих INF γ в пуповинной крови новорожденных и срока выписки из родильного дома.

в ранний неонатальный период [1].

Представляется важной взаимосвязь содержания клеток, продуцирующих ИНФ- γ + пуповинной крови новорожденных, и срока выписки из родильного дома, что отображено на рисунке 1.

Из рисунка 1 видно, что у детей с низким содержанием в пуповинной крови неактивированных клеток, продуцирующих ИНФ- γ + (субтип CD4+ IFN+CD69-) – 0,58 (0,34-1,25) более тяжело протекал постнатальный период и они были переведены в стационар. Дети с содержанием в пуповинной крови неактивированных клеток, синтезирующих ИНФ- γ + 1,77 (0,67-1,80), были выписаны из родильного дома домой до 5 дня пребывания ($p=0,017$).

Таким образом, нами выявлено, что врожденное высокое содержание в пуповинной крови количества неактивированных лимфоцитов, продуцирующих ИНФ- γ +, свидетельствующее о внутриутробном сдвиге в балансе Th1/Th2, является благоприятным прогностическим критерием в отношении тяжести течения перинатального поражения ЦНС. Вероятно, врожденная способность иммунокомпетентных клеток стимулировать нейрорегенерацию может служить теоретической основой для разработки перспективных стратегий терапевтической и профилактической нейропротекции.

- Федотова Т.А. Основные аспекты формирования хронической иммунной недостаточности и/или иммунопатологии у детей и подростков // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8. №1. – С.101-104.
- Харченко Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы // Иммунология. – 2006. – №1. – С.51-52.
- Чехонин В.П. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) // Вестник РАМН. – 2006. – №6. – С.3-12.
- Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология. – 2004. – №5. – С.312-318.
- Richardson B.S., Bocking A.D. Metabolic and circulatory adaptation to chronic hypoxia in the fetus // Comp Biochem Physiol and Mol Integ Physiol. – 1998. – Vol. 3. – P.717-723.
- Pierpaoli W., Kopp H., Muller J., et al. Interdependence between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny // Cell. Immunol. – 1977. – Vol. 29. №1. – P.16-27.

Информация об авторах: 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г, тел.: (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62, e-mail: imprn@imprn.ru Васильева Людмила Викторовна – старший научный сотрудник, к.м.н.; Терещенко Сергей Юрьевич – руководитель клинического отделения, д.м.н., профессор; Новицкий Иван Александрович – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор; Ольховский Игорь Алексеевич – руководитель лаборатории, д.м.н., e-mail: aids@kktk.ru; Шакина Наталья Александровна – врач, к.м.н.; Исаков Игорь Викторович – аспирант

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА У МАЛЬЧИКОВ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

Елена Юрьевна Загарских, Любовь Ильинична Колесникова, Сергей Иванович Колесников, Владимир Анатольевич Шенин, Владимир Валентинович Долгих
(Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, г. Иркутск, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова)

Резюме. Изучение особенностей аллельных вариантов генов (GSTM1, GSTT1 и GSTP1), продукты которых ответственны за детоксикацию, свидетельствует о накоплении мутантных аллелей в следующем поколении, т.е. об уменьшении количества нормальных аллелей генов у мальчиков подросткового возраста по сравнению с родителями.

Ключевые слова: ген детоксикации, репродуктивный потенциал, подростки.

THE GENETIC ASPECTS OF FORMING THE REPRODUCTIVE POTENTIAL ABNORMALITIES IN THE BOYS OF ADOLESCENT AGE, LIVING IN INDUSTRIAL CITY

E.Y. Zagarskikh, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov, V.A. Shenin, V.V. Dolgikh
(Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch of RAMS, Irkutsk, Russia)

Summary. The study of features of allelic variants of genes, whose products are responsible for detoxification (GSTM1, GSTT1 and GSTP1), indicates the accumulation of mutant alleles in the next generation, it reduction the number of normal alleles in adolescent boys compared with their parents.

Key words: detoxification gene, reproductive potential, teenagers.

Во Франции в 2001 году был проведен 1-й Международный конгресс по предиктивной медицине. Основной упор на конгрессе сделан на интерпретацию результатов различных генетических текстов, в первую очередь, на изучение состояния генов системы детоксикации, ответственных за чувствительность к различным ксенобиотикам [1,2].

Являясь отражением качества здоровья в детском и подростковом возрасте, репродуктивный потенциал обеспечивает возможность воспроизводства в будущем, создает основу для обеспечения здоровья по прошествии репродуктивных лет жизни как женщин, так и мужчин, и определяет последствия, передаваемые от поколения к поколению.

Гены суперсемейства глутатион S-трансфераз (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) контролируют синтез ферментов фазы 2 детоксикации. Глутатионопосредованная детоксикация играет также ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов свободными радикалами, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК [3].

Глутатион S-трансферазы (GST) являются ферментами II фазы детоксикации экзогенных ксенобиотиков и эндогенных метаболитов.

Синтез глутатионтрансфераз (ГТ) контролируется генами разных хромосом. Молекулярная структура этих генов хорошо изучена. В каждом из них выявлены полиморфизмы, существенно влияющие на их функции [4,5].

GSTM1 кодируются 5 генами, все они расположены на 1 хромосоме (1p13.3). GSTT1 кодируются 2 генами, оба расположены на 22 хромосоме. GSTP1 класс представлен 1 геном, хромосомная локализация – 11q13. У одного из генов м класса – GSTM1 и одного из класса – GSTT1 обнаружены делеционные полиморфизмы. Гомозиготные по делеции индивидуумы полностью лишены соответствующей ферментативной активности. В гене GSTP1 выявлено два полиморфизма замены оснований: A1579G (A313G в кДНК), создающий изолейцин 105 валин полиморфизм полипептида и G2293T (C341T в кДНК), вызывающий появление аланин – валин полиморфизма в 114 положении полипептидной цепи [6]. Оба полиморфных сайта близко расположены к активному центру фермента, поэтому установлено, что варианты фермента различаются по эффективности функционирования. Таким образом, данные полиморфизмы GST, влияя на II фазу детоксикации, в определенной степени связаны с заболеваемостью.

В настоящее время все более актуальными являются исследования, посвященные поиску ассоциаций между особенностями полиморфизма генов системы детоксикации с различными формами нарушения репродуктивной функции [7].

Полиморфизм генов системы GST, возможно, влияет и на

процесс оплодотворения. Существуют исследования, где показано, что при ингибировании активности GSTM1 и GSTP1 сперматозоиды утрачивали способность к нормальной акросомной реакции и, соответственно, к оплодотворению. У супругов с нарушенной репродукцией отмечается накопление низкофункциональных аллелей семейства глутатионтрансфераз, которые за счет своей неполноценности способствуют накоплению токсических веществ, негативно влияющих на гаметогенез.

В последние десятилетия отмечается снижение активности сперматогенеза у мужчин в различных странах, большинство авторов связывают ухудшение показателей репродуктивного здоровья мужчин с антропогенным загрязнением окружающей среды [8].

По данным многих авторов, обследование различных групп населения в регионах, подверженных и не подверженных воздействию токсинов и веществ, загрязняющих окружающую среду, выявило стойкую тенденцию к снижению концентрации сперматозоидов [3,9].

Основные предприятия, влияющие на состояние воздушного бассейна города Ангарска: ТЭЦ-9, участок №1 ТЭЦ-9, ТЭЦ-10 ОАО "Иркутскэнерго" (теплоэнергетика) и ОАО "Ангарская нефтехимическая компания" (ОАО «АНХК»). Их доля в суммарных выбросах города от стационарных источников составляет 61,9% и 17,8 % соответственно.

Среднегодовые концентрации превышали санитарные нормы по только по бенз(а)пирену. Превышения максимальных разовых концентраций были зафиксированы по диоксиду серы (1,1 ПДК), диоксиду азота (3,1 ПДК), формальдегиду – (1,4 ПДК), бенз(а)пирену, сероводороду. Концентрации аммиака и фенола не превышали ПДК.

Цель работы: изучение полиморфизма генов системы детоксикации (GSTM1, GSTT1 и GSTP1) у мальчиков подростков с нарушением формирования репродуктивного потенциала, проживающих в промышленном городе Ангарске.

Материалы и методы

Объектом исследования были избраны мальчики подросткового возраста, с рождения проживающие в городе Ангарске, не покидающие пределов Иркутской области сроком более чем на 2-3 месяца. Набор подростков осуществлялся методом сплошной выборки – проведением профилактических осмотров в школе.

В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 ред.). Получение информированного согласия детей и их родителей на участие в проводимом ис-

следовании являлось обязательной процедурой при включении подростка в одну из групп.

Всего было осмотрено в Ангарске – 201 человек. На основании полученных результатов исследования были сформированы две группы подростков и их родителей. В группу подростков вошли 19 человек с репродуктивной патологией (задержка физического развития, задержка полового развития, гипоталамический синдром периода полового созревания, ожирение, синдром гиперпролактинемии, гинекомастия, с сопутствующей патологией – варикоцеле, фимоз), средний возраст – 16,59±0,58 лет и родители – 24 человека, работающие на предприятиях химической промышленности города Ангарска.

Исследованы частоты аллелей генов GSTT1, GSTM1 и GSTP1 у 24 родителей и 19 детей, проживающих в крупном промышленном городе Ангарске. В группе родителей представлены только матери.

ПЦР-амплификацию выполняли на термоциклере «Терцик» производства фирмы «ДНК технология» (Россия). Для постановки реакции использовали наборы для ПЦР производства ООО «Центр молекулярной генетики» в условиях: первичная денатурация 95° – 5 мин с последующими изменениями температур в режиме 95° – 1с, 62° – 1с, 72° – 1с и финальный синтезом 72° – 7 мин, 34 цикла для мультиплексной амплификации GSTM1 и GSTT1 и 36 циклов для GSTP1.

В исследовании использовались вычислительные процедуры методов математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA v. 6.1 (Stat-Soft Inc, USA), правообладатель лицензии – ИЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Для оценки статистической значимости различий применялись критерии: χ^2 и t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе делеционного полиморфизма гена GSTM1 (табл. 1) выявлено достоверное уменьшение доли +/+ гомозигот в группе

Таблица 1
Распределение аллелей генов GSTM1 и GSTT1 в исследованных группах подростков и родителей

Группы	Подростки		«Копия-пара» родители	
	Кол-во	%	Кол-во	%
GSTM1				
+	5	26,32	14	58,33*
0/0	14	73,68	10	41,67
GSTT1				
+	14	73,68	20	83,33
0/0	5	26,32	4	16,67
N	19		24	

Примечание: * - $p < 0,05$.

GSTT1 не выявил достоверно значимых различий в группах подростков и их родителей, хотя происходит некоторая тенденция увеличения делеционного аллеля (0/0) гена GSTT1 у

подростков по сравнению с группой родителей (26,32%; против 58,33%, $\chi^2=4,41$; $p<0,05$). При этом наблюдается существенное увеличение количества делеционного мутантного аллеля (0/0) гена GSTM1 в группе подростков (73,68%) по сравнению с группой родителей (41,67%, $p<0,05$).

Анализ полиморфизма гена

GSTT1 не выявил достоверно значимых различий в группах подростков и их родителей, хотя происходит некоторая тенденция увеличения делеционного аллеля (0/0) гена GSTT1 у

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – №2. – С.11-16.
2. Баранов В.С. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину) / Под ред. В.В. Фадеева. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Галимов Ш.Н. и др. Синдром андрогенной недостаточности как маркер техногенного загрязнения среды обитания // Проблемы репродукции. – 2002. – Т. 8. №1. – С.46-50.
4. Галимов Ш.Н. и др. Диоксины и репродуктивное здоровье мужчин в РФ // Национальный план действий по экологически обоснованному управлению диоксинами/фуранами

Таблица 2

Распределение генотипов глутатионтрансфераз GSTM1 и GSTT1 в исследованных группах

Генотипы	Группы			
	Подростки		«Копия-пара» родители	
	Кол-во	%	Кол-во	%
M1+/T1+	3	15,79	10	41,66
M1 0/0 / T1 0/0	2	10,53	4	16,67
			17	
M1 0/0/T1+	11	57,89	9	37,5
M1+/T1 0/0	3	15,79	1	4,17
N	19		24	

мальчиков подростков (26,32%) по сравнению с группой родителей (16,67%).

По данным таблицы 2 выявлено уменьшение количества двойных нулевых, комбинированных генотипов в группе подростков (10,53%) по сравнению с группой родителей (16,67%), а также увеличение M1 0/0/T1+ в группе подростков (57,89%) по сравнению с группой родителей (37,5%), уменьшение M1+/T1+ в группе подростков (15,79%) по сравнению с группой родителей (41,66%), увеличение M1+/T1 0/0 в группе подростков (15,79%) по сравнению с группой родителей (4,17%).

Изучение особенностей аллельных вариантов генов, продукты которых ответственны за детоксикацию, свидетельствует о некотором накоплении мутантных аллелей в следующем поколении, т.е. уменьшения количества нормальных аллелей генов у мальчиков подросткового возраста.

Генетические маркеры, в недалеком прошлом считавшиеся нейтральными, в настоящее время обнаруживают все большее число ассоциативных связей с множеством мультифакториальных заболеваний. Адаптивные возможности человека в сильной степени зависят от соотношения полезных и вредных наследственных черт.

Стадийность адаптации на популяционно-генетическом уровне, а также гетерогенность генетических структур больных и здоровых, обусловленная половым диморфизмом, длительностью проживания, периодом онтогенеза и нозологической неоднородностью – проявление генетического груза популяции, формирующейся в экстремальных условиях окружающей среды.

Таким образом, полученные нами результаты, подтвердили гипотезу о роли дисбаланса генов системы детоксикации при формировании репродуктивных нарушений у мальчиков подросткового возраста, с рождения проживающих в городе Ангарске, что требует дальнейшего, более детального изучения в группах с различными вариантами нарушений репродуктивного потенциала подростков.

Использование современных молекулярно-генетических технологий позволяет изучить роль наследственного полиморфизма генов-кандидатов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения в которых вовлечены в патогенез бесплодия. Нарушение формирования репродуктивного потенциала можно рассматривать как мультифакториальное заболевание, которое является результатом действия многих генов, а также большого числа внешних и внутренних факторов.

и диоксиноподобными веществами: материалы Рос. конф. – СПб., 2002. – С.92-96.

5. Демидова И.А., Ворсанова И.А. Цитологический и молекулярный полиморфизм гетерохроматиновых районов хромосом человека // Медицинская генетика (экспресс-информация). – 1990. – №12. – С.1-9.

6. Назаренко М.С., Пузырев В.П., Лебедев И.Н. Частоты полиморфизмов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) на раннем этапе индивидуального развития человека // Генетика. – 2006. – Т. 42. №5. – С.711-717.

7. Сурмач М.Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методология исследования и оценки // Медицинские новости. – 2007. – №3. – С.40-45.

8. Baranova H. Possible involvement of arylamine

N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis // Mol. Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 5. №7. – P.636-641.

9. Rossini A., et al. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population // Genet. Mol. Res. – 2002. – Vol. 1. №3. – P.233-240.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, дом 16, УРАМН НИЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, тел. (3952) 207636, 207367, e-mail: zagarsklenna@mail.ru, Загарских Елена Юрьевна – н.с., к.м.н.; Колесникова Любовь Ильинична – директор, член-корр. РАМН, проф.; Колесников Сергей Иванович – академик РАМН, заместитель председателя комитета по охране здоровья Государственной Думы ФС РФ; Долгих Владимир Валентинович – главный врач клиники, д.м.н., проф.; Шенин Владимир Анатольевич – с.н.с., д.м.н., профессор

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КОЛЕСНИКОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., АТАМАНЮК А.Б. – 2011
УДК 378.14

ОЦЕНКА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

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, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк, кафедра гистологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Исследован комплекс медико-биологических, социально-гигиенических факторов влияющих на формирование образа жизни студенческой молодежи. Установлены наиболее важные негативные факторы: увеличение продолжительности учебного времени обусловленного фактической академической нагрузкой и временем переездов; значительным снижением времени отдыха (свободного времени и продолжительности сна); низкая двигательная активность (снижение числа студентов, занимающихся физкультурой и спортом); не рациональное питание (нарушение режима и качества питания); широкое распространение в студенческой среде вредных привычек (табакокурение, употребление алкогольных напитков).

Ключевые слова: образ жизни, студенты, социально-гигиенические факторы.

ESTIMATION OF MEDICAL AND BIOLOGIC AND SOCIALLY-HYGIENIC FACTORS INFLUENCING UPON FORMATION OF THE WAY OF LIFE OF STUDENTS OF MEDICAL HIGHER SCHOOL

O.A. Karabinskaja, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, O.V. Kolesnikova, A.N. Kalyagin, A.B. Atamanjuk (Irkutsk State Medical University)

Summary. The complex of medical and biologic, socially-hygienic factors influencing upon formation of the way of life of students has been investigated. The most important negative factors have been established: increase in duration of school hours caused actual academic loading and time of removal; considerable decrease of time for rest (free time and duration of sleep); low motion (decrease of number of students engaged in physical culture and sports); not balanced diet (violation of behavior and quality of nutrition); a wide circulation of bad habits (a tobacco smoking, use of alcoholic drinks) in student's environment.

Key words: way of life, students, socially-hygienic factors.

В конце XX века и начале XXI столетия отмечается устойчивая тенденция ухудшения здоровья населения, его различных возрастных групп и особенно лиц молодого возраста. Особую тревогу вызывает негативная динамика практически всех показателей здоровья студенческой молодежи, поскольку она представляет собой тот потенциал, которому предстоит решать важнейшие задачи по развитию и преобразованию общества [3].

Эта проблема становится все более актуальной в связи с трудностями социально-экономического характера, переживаемыми в настоящее время Россией. Студенчество имеют низкую социальную защищенность, между тем как специфика возраста и учебного процесса требует наличия адекватных социальных гарантий (медицинского обслуживания, полноценного питания и отдыха, материального, спортивно-оздоровительного обеспечения и др.). Ослабленное чаще всего еще до ВУЗа физическое здоровье и психика, недостаточное питание, гиподинамия, невысокий в целом уровень валеологической культуры обуславливают то, что половина студентов нездорова, и многие из них находятся в преморбидных (предболезненных) состояниях.

Состояние здоровья и физического развития студента отражается на всех сферах его жизнедеятельности и является важным условием осуществления им функций как будущего специалиста, а потребность в здоровом образе жизни необходимым фактором социальной адаптации. В то же время проявляется и обратная зависимость: образ жизни студента, степень и характер активности его учебной и вне

учебной деятельности во многом определяют состояние его здоровья.

Студенты – представляют собой динамичную группу, находящуюся в периоде активного формирования социальной и физиологической зрелости, хорошо адаптируемую к комплексу факторов социального и природного окружения, но вместе с тем, в силу ряда причин, подверженную высокому риску нарушений в состоянии здоровья.

Основными элементами здорового образа жизни и сохранения здоровья студентов являются эффективная организация учебно-трудовой деятельности; оптимальная двигательная активность; рациональное питание; отказ от вредных привычек; психофизиологический статус (выработка положительных эмоций) и т.д.

Несмотря на многочисленные исследования, зарубежные ученые считают, что студенты медицинских вузов являются одной из наименее обследованных в социально-гигиеническом отношении групп учащейся молодежи [4].

В научных работах отмечается, что количество студентов специальной медицинской группы увеличилось с 10 до 20-25%, а в некоторых ВУЗах достигает 40%, и по прогнозам к 2012 году может достигнуть 70% от общего количества студентов [2]. За время обучения в ВУЗе здоровье студентов не улучшается, ряд авторов отмечают его ухудшение [1].

Цель исследования: Изучить влияние медико-биологических, социально-гигиенических факторов на формирование образа жизни студентов медиков.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 450 студентов первых лет обучения, из них 99 (22%) юношей и 351 (78%) девушек. Большинство (48,3%) опрошенных были в возрасте 18-19 лет, в возрасте 20-22 года – 37,2%, от 17 до 18 лет – 12,8% и 1,8% составляли возрастную группу старше 22 лет. Анкетирование позволило установить, что семейные студенты составили 8%, в том числе замужних женщин в 2 раза больше, чем женатых мужчин.

Изучение образа жизни студентов проводилось с применением анкетного метода. Анкета содержала вопросы, касающиеся общих сведений (пол, возраст, семейное положение студента, совмещение учебы с работой), условий проживания, субъективной оценки состояния здоровья, наличия вредных привычек (курение, употребление напитков, содержащих алкоголь, в т.ч. пива), распорядка дня, появления начальных признаков утомления в процессе обучения; сведений об отдыхе студентов (длительность ночного сна, сон в одно и то же время, предпочтение «активного» или «пассивного» отдыха), занятия спортом и физической культурой. Для оценки психофизиологического статуса студентов использовали тест «САН», основанный на субъективной оценке состояния по категориям «самочувствие», «активность», «настроение», разработанный В.А. Доскиным и соавт. (1973). Этот тест адекватно отражает изменения функционального состояния организма в процессе учебной и трудовой деятельности.

Данные представлялись в виде относительных величин. Статистическая обработка выполнялась с использованием непараметрических критериев, коэффициента корреляции по Спирмену. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Поступление в высшее учебное заведение у большинства студентов влечет за собой изменение привычных жизненных стереотипов, смену места проживания, изменения условий для самостоятельной работы, изменение режима и качества питания. Выявлено, что перед поступлением в ВУЗ основная масса студентов приезжие (70%), причём 30% из них проживало в сельской местности. При этом значительная часть студентов проживает в общежитии.

В ряде исследований было показано, что в первые годы обучения резкий переход вчерашних школьников к новым специфическим условиям труда и жизни вызывает активную мобилизацию, а затем истощение физических резервов и компенсаторно-приспособительных систем организма студентов. Снижение динамики показателей оперативной и долговременной памяти, подвижности нервных процессов, устойчивости внимания, снижение функциональности рефлекторных механизмов регуляции гемодинамики, свидетельствующие о переутомлении, особенно ярко проявляются у студентов первого курса впервые месяцы учебы. Это проявляется в ухудшении состояния здоровья студентов, негативно отражается на эффективности процесса обучения в высшем учебном заведении, приобретении профессиональных навыков. Фактическая академическая нагрузка студентов-медиков составляет 36-40 часов в неделю (что соответствует требованиям Федерального государственного образовательного стандарта 3 поколения, 2011), в других вузах нагрузка редко превышает 24 часов, то есть отличается в 1,5 раза. Более того, студенты медицинских вузов по сравнению со студентами других вузов находятся в более сложном положении, так как большая разобщённость учебных баз связана с длительными переездами с одной кафедры на другую, что приводит к увеличению рабочего дня. Выявлено, существенное увеличение времени, затрачиваемого на переезды между учебными базами при переходе к изучению клинических дисциплин.

Проведённое нами исследование достоверно показало, что 45% студентов первых лет обучения считают учебную нагрузку чрезмерной. В конце рабочего дня 58% студентов констатируют ухудшение самочувствия, из них 55% предъявляют жалобы на сонливость, ослабление внимания – 26% и 19% на растерянность. Одновременно у 66% студентов появляются стойкие изменения в характере, из них 41% стали агрессивны, 23% – чувствительны, 18% стали более спокойны,

18% – безразличны. И только 1/3 студентов изменений в характере не отмечает (рис. 1). Изменения в характере в значительной мере отражаются на межличностных отношениях в студенческих коллективах.

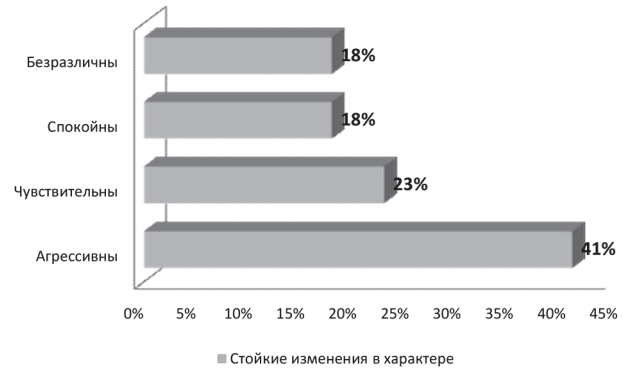


Рис. 1. Стойкие изменения в характере у студентов за время обучения в ВУЗе.

Существенным фактором, отягощающим обучение в вузе в современных социально-экономических условиях, является постоянная необходимость совмещения учебы с работой. Так, согласно данным анкетирования, учёбу с работой совмещают от 10-20% студентов. Как правило, они заняты малоквалифицированным трудом или выполняют обязанности младшего медицинского персонала в вечернее и ночное время. Все это ведет к значительному нарушению режима дня, укорачивает свободное время, необходимое на самоподготовку, отдых, отражается на их самочувствии.

Из особенностей образа жизни студентов отмечено: имеют достаточную продолжительность сна (8 и более часов) 45% опрошенных, затрачивают на сон менее 6 часов – остальные 55%, при этом ложатся спать до 23 часов – только 6% студентов, не имеют определенного времени отхода ко сну – 18%, а ложится спать после 23-24 часов – 76%.

Негативным моментом образа жизни студентов является снижение физической активности, которое наблюдается к третьему курсу. Так спортом среди респондентов занимаются только 17%, активный отдых предпочитают 30%. Так же выявлено, что пребывание на воздухе более 2-2,5 часов отмечают всего 34% студентов. И самое печальное то, что утреннюю гимнастику делают только 4% из числа опрошенных (рис. 2).

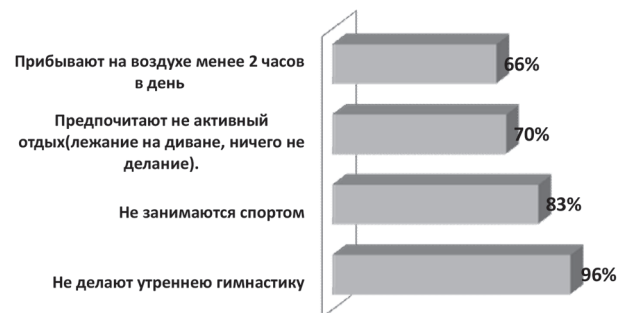


Рис. 2. Физическая активность студентов.

Опрос показал, что 96% первокурсников, не принимают пищу в определённое время, причём такая тенденция сохраняется во втором и третьем году обучения. Из-за недостатка времени, в течение рабочего дня 83% первокурсников питаются «в сухомятку» каждый день или несколько раз в неделю. На втором и третьем курсах ситуация изменяется не существенно, и количество этих студентов сохраняется в пределах 76-78%.

Отрицательное воздействие на организм оказывают табакокурение и потребление алкоголя, что обуславливает возникновение и развитие хронических неинфекционных заболеваний. При проведении анкетирования выявлено, что в среде студентов первых лет обучения 16% курят, 28% принимают алкогольные напитки и употребляют пиво 50% опрошенных студентов. Что само по себе является недопу-

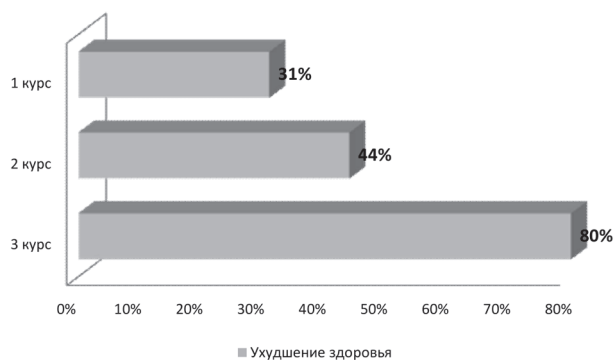


Рис. 3. Самооценка состояния здоровья студентов.

стимулом для медицинского вуза. Установлено что, число студентов, употребляющих пиво, неуклонно увеличивается от первого курса к третьему ($r=0,45$).

При самооценке состояния здоровья установлено, что 80% студентов третьего курса не считают своё здоровье «хорошим» и «отличным». Тогда как на втором и первом курсах этого мнения придерживались 44% и 31% соответственно. Низкий уровень самооценки здоровья оказывает негативное влияние на самооценку качества жизни большинства студентов. На 1 курсе отметили ухудшение своего здоровья каждый третий студент, к 3-му курсу отметили ухудшение своего здоровья практически каждый второй студент (рис. 3).

На субъективную оценку состояния здоровья оказывает тот факт, что студенты третьих курсов в отличие от первокурсников оценивают свое здоровье более негативно, что обусловлено накоплением патологии за годы обучения в вузе. Показателями ухудшения здоровья от хорошего к плохому являются употребление спиртных напитков более 3-4-х раз в месяц и сочетание курения и употребления спиртных напитков ($p<0,05$).

Отмечена низкая медицинская активность студентов: за медицинской помощью при всех случаях заболеваний не об-

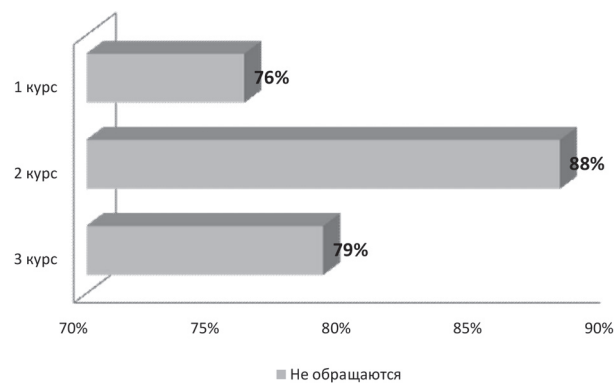


Рис. 4. Обращение за медицинской помощью в поликлинику.

ращаются 76% первокурсников, на втором – 88% и третьем курсе – 79% (рис. 4). Каждый третий студент занимается самолечением в случае заболевания. Ориентация на самолечение у мужчин преобладает в 1,4 раза в сравнении с женщинами.

Констатируя вышеизложенное можно заключить, что основными элементами, влияющими на образ жизни студентов, являются:

- увеличение продолжительности учебного времени обусловленного фактической академической нагрузкой и временем переездов;
- значительным снижением времени отдыха (свободного времени и продолжительности сна);
- низкая двигательная активность (снижение числа студентов занимающихся физкультурой и спортом);
- не рациональное питание (нарушение режима и качества питания);
- широкое распространение в студенческой среде вредных привычек (табакокурение, употребление алкогольных напитков).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акчурин Б.Г. Проблемы организации деятельности высшей школы по формированию физического здоровья студентов: Дис. ... канд. пед. наук. – Уфа, 1996. – 132 с.
2. Коваленко В.А. Физическая культура в обеспечении здоровья и профессиональной психофизической готовности студентов // Физическая культура и спорт в Российской

- Федерации (студенческий спорт). – М.: Полиграф-сервис, 2002. – С.43-66.
3. Куценко Г.И. Общественное здоровье и здравоохранение. – СПб., 2000. – 882 с.
 4. Nanakorn S., Osaka R., Chusilp K. Gender differences in health-related practices among university students in northeast Thailand // Asia Pac. J Public Health. – 1999. – Vol. 11. №1. – P.10-15.

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., ДАШИНАМЖИЛОВ Ж.Б., ГАРМАЕВА Е.Д., АЖУНОВА Т.А. – 2011
УДК 581.5:581.6:581.9

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ СРЕДСТВЕ «ЭРИТРОФИТ»

Пунцык-Нима Базыровна Лубсандоржиева, Жаргал Балдуевич Дашинамжилов,
Евгения Дандаржаповна Гармаева, Татьяна Александровна Ажунова
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. Разработана спектрофотометрическая методика определения содержания флавоноидов в растительном средстве «Эритрофит». Валидационная оценка методики показала, что методика определения флавоноидов в «Эритрофите» воспроизводима, линейна в области концентрации флавоноидов в аликвоте – 0,086-0,648 мг/мл, и относительная ошибка среднего результата составляет 1,86%.

Ключевые слова: «Эритрофит», флавоноиды.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN VEGETABLE REMEDY «ERITHROPHYTE»

P.B. Lubsandorzhieva, Zh.B. Dazhinamzhilov, E.G. Garmaeva, T.A. Azhunova
(Institute of General and Experimental Biology SD RAS, Ulan-Ude)

Summary. The spectrophotometric method for the quantitative determination of flavonoids in phytotherapy «Erythrophyte» has been developed. The validation evaluation of the proposed method showed that the method of quantitative determination of flavonoids in phytotherapy «Erythrophyte» is reproducible, linear in the range of flavonoids concentration 0,086-0,648 mg/ml in aliquot and relative standard deviation amounts to 1,86%.

Key words: «Erythrophyte», flavonoids.

Растительное средство (условное название «Эритрофит»), состоящее из экстрактов сухих листьев *Urtica dioica* L., травы *Polygonum aviculare* L., *Achillea millefolium* L., мелкоизмельченных порошков *Zingiber officinalis* L., и *Cinnamomum cassia* проявляло в эксперименте антианемическое, гепатопротекторное и противовоспалительное действия [1,12]. Три вида сырья компонентов «Эритрофита» стандартизируются по содержанию эфирных масел: *Z. officinalis*, *C. cassia* – по методу Гинзбурга, *A. millefolium* – по методу 3 с использованием декалина [3,4,5,6], и при содержании эфирных масел в траве *A. millefolium* не менее 0,1%, объем раствора эфирного масла в декалине получается на практике меньше объема самого декалина [7]. Также, при получении сухого экстракта из травы *A. millefolium* более летучая часть эфирных масел остается в растворителе, теряется при вакуумной сушке. Основными действующими веществами *Z. officinalis* L. и *C. cassia* являются эфирные масла [13,17], содержание которых должно составлять в *Z. officinalis* – не более 1,4%, *C. cassia* – не менее 0,5% [3,4]. В составе «Эритрофита» используются сухие порошки этих растений с низким содержанием эфирных масел, что затрудняет определение их содержания в испытуемом средстве методом Гинзбурга.

Для стандартизации листьев крапивы предусмотрена качественная реакция на витамин К, травы горца пичьевого – методика определения суммы флавоноидов в пересчете на авикулярин [6]. Листья *U. dioica* признаны источником витамина К (2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон), который осуществляет коферментные функции при биосинтезе ряда белков, связывающих кальций (в частности, протромбина), участвующих в процессе свертывания крови. В эксперименте наиболее высокий антигеморрагический эффект показывали липофильные вещества из *U. dioica*, в том числе флавоноиды [15]. В клинических условиях в качестве кровоостанавливающих средств применяют отвары и настои из *A. millefolium*, *P. aviculare*, *U. dioica* [8,9], в которые витамин К и другие гидрофобные вещества не извлекаются водой. Возможно, что наблюдаемые положительные эффекты от применения этих растений при анемии связаны с их этиотропным действием [9]. Кроме эфирных масел, широкий спектр фармакологических свойств *A. millefolium* во многом обуславливают фенольные соединения: флавоноиды – кровоостанавливающее, противовоспалительное [7, 14], дикофеоилхиновые кислоты – спазмолитическое, желчегонное [14].

Таким образом, благоприятное влияние изучаемого средства на модели анемии обусловлено содержанием не только витамина К, но и поливалентностью действия комплекса БАВ, в частности, флавоноидов. Антианемическое действие последних подтверждено исследованием флавоноидных соединений (кверцетин, рутин, гесперидин и др.) на течение анемии в постинфекционный период, где наиболее активным антианемическим средством был кверцетин [16]. Представляется целесообразным проводить оценку качества «Эритрофита» по содержанию флавоноидов, как основных действующих веществ *P. aviculare*, *A. millefolium*, *U. dioica*.

Цель данной работы – разработка методики количественного определения флавоноидов в растительном средстве «Эритрофит».

Материалы и методы

Получены сухие экстракты из *U. dioica*, *P. aviculare*, *A. millefolium*, последовательной экстракцией спиртом высокой

и средней концентрации (80% и 40% этанол), и горячей водой. По описанным в литературе методикам определено содержание биологически активных веществ (БАВ) (табл. 1). Для определения фенолокислот извлечения предварительно очищали на колонке с окисью алюминия. Количественное

Таблица 1

Содержание биологически активных веществ в эритрофите и экстрактах

Наименование	«Эритрофит»	Экстракт <i>U. dioica</i>	Экстракт <i>P. aviculare</i>	Экстракт <i>A. millefolium</i>
Витамин К, %	0,15 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,25 ± 0,01
Каротиноиды, мг%	3,98 ± 0,02	2,54 ± 0,01	5,04 ± 0,01	4,36 ± 0,02
Флавоноиды, %	1,51 ± 0,01*	3,96 ± 0,16*	7,20 ± 0,05*	3,89 ± 0,02**
Полифенолы, %	4,72 ± 0,03	9,18 ± 0,08	13,00 ± 0,17	17,97 ± 0,19
Фенолокислоты, %	0,96 ± 0,05	1,17 ± 0,05	1,20 ± 0,05	1,09 ± 0,05

Примечание: * – в пересчете на гиперозид, ** – в пересчете на лютеолин.

содержание витамина К [11] и каротиноидов определяли спектрофотометрическим методом в одной аналитической пробе гексанового извлечения. Квалификацию методики (валидацию) проводили с использованием опытов с добавками, определения линейности методики, воспроизводимости [2,5] с использованием программы «Statistica».

Результаты и обсуждение

В ультрафиолетовом (УФ) спектре спиртовых растворов отдельных экстрактов и «Эритрофита» наблюдается bathochromный сдвиг при добавлении 2% раствора алюминия хлористого: при 397 нм (экстракт *A. millefolium*), 410 нм (экстракт *P. aviculare*), плато при 410 нм (экстракт *U. dioica*), 410 нм (Эритрофит). Полоса поглощения при 410 нм в УФ спектре извлечения «Эритрофита» совпадает с максимумом

Таблица 2

Результаты определения влияния условий экстракции на выход флавоноидов из эритрофита

Испытуемый параметр	Флавоноиды, %
I. Выбор концентрации спирта этилового	
40%	1,21±0,02
60%	1,32±0,02
70%	1,41±0,02
80%	1,40±0,01
96%	1,38±0,01
II. Температура экстракции	
100°C (кипящая водяная баня)	1,30±0,02
80-90°C	1,32±0,01
60-70°C	1,18±0,02
III. Время экстракции, мин	
15 мин	1,28±0,01
30 мин	1,30±0,02
45 мин	1,35±0,03
IV. Кратность экстракции и соотношение сырье:экстракт	
1) 1:100	1,28±0,01
2) 1:50; 1:50 (итого 1:100)	1,23±0,02
3) 1:50; 1:50; 1:50 (итого (1:150))	1,38±0,01

Таблица 3

Результаты опытов с добавками				
Флавоноиды в «Эритрофите», мг	Добавлено рутина, мг	Должно быть, мг	Найдено, мг	Ошибка, %
8,187	4,0	12,187	12,208	100,17
			12,102	99,30
			12,314	101,04
8,187	6,0	14,187	14,066	99,14
			14,013	98,77
			14,066	99,14
8,187	8,0	16,187	16,080	99,33
			16,135	99,68
			16,243	100,34
Средний % восстановления: 99,83				

поглощения спектров гиперозида и рутина с алюминия хлоридом.

Для стандартизации «Эритрофита» выбран спектрофотометрический метод с использованием реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом. В качестве стандарта выбран рутин, вместо менее распространенного и доступного гиперозида. Подобраны оптимальные условия для проведения количественного анализа флавоноидов в «Эритрофите» (табл. 2).

Таблица 4

Результаты опытов для определения линейности методики

Концентрация флавоноидов (по отношению к декларированному содержанию суммы флавоноидов), %	Объем аликвоты, мл	Оптическая плотность растворов
25	0,5	0,081
50	1,0	0,166
75	1,5	0,239
100	2,0	0,335
125	2,5	0,408
150	3,0	0,472
175	3,5	0,550
200	4,0	0,610
Коэффициент корреляции, r	0,9985	

Установлено, что оптимальными являются следующие параметры: экстрагент – 70% спирт этиловый, соотношение сырье:экстрагент – 1:100, кратность экстракции – 1, температура экстракции – 90°C, время экстракции – 30 мин. Валидационную оценку методики проводили с использованием опытов с добавками, определения линейности методики, воспроизводимости. Правильность методики подтверждена опытами с добавками раствора стандарта рутина к исследуемому раствору (табл. 3).

Критерием приемлемости является средний процент восстановления, средняя величина которого должна находиться в пределах (100±5)%. Установлено, что процент восстановления находится в пределах от 98,77 до 101,04%, относительная ошибка составляет 0,69%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гармаева Е.Д., Дашинажилов Ж.Б., Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.Б. Влияние фитосредства «Эритрофит» на стадию альтерации воспалительного процесса // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – Т. 67. №3. – С.316-317.
2. ГОСТ Р ИСО 5725-3-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений.
3. ГОСТ 29046-91. Пряности. Имбирь. Технические условия.
4. ГОСТ 29049-91. Пряности. Корица. Технические условия.
5. Государственная фармакопея СССР: вып. 1. Общие методы анализа. МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина,

Определение линейности проводили на 7 уровнях концентраций от теоретического содержания флавоноидов в испытуемом средстве (табл. 4).

Установлено, что график зависимости имеет линейный характер в области концентрации флавоноидов в аликвоте 0,086-0,648 мг/мл и описывается уравнением $y=0,01504x+0,1523x$. Коэффициент корреляции составляет 0,9985 и близок к единице ($0,98 < r < 1$) (табл. 4). Воспроизводимость методики устанавливали методом независимых определений на 3 образцах в трех повторностях (исполнители – 2 аналитика) (табл. 5).

Критерием приемлемости является коэффициент вариации ($CV \leq 10\%$), который составил 1,58%, что свидетельствует об удовлетворительной воспроизводимости методики. Метрологические характеристики методики определения флавоноидов в эритрофите приведены в таблице 6.

Установлено, что относительная ошибка среднего результата не превышает 1,86%, отдельного определения – 4,93%. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в «Эритрофите» составляет 1,38-2,04%. Показателем качества

Таблица 5

Результаты эксперимента методом независимых определений

Наименование	Содержание флавоноидов в «Эритрофите», %			
	повторность	образец №1	образец №2	образец №3
Аналитик I	1	1,42	1,71	2,08
	2	1,40	1,70	2,03
	3	1,39	1,69	2,07
Аналитик II	1	1,38	1,73	2,01
	2	1,41	1,72	2,05
	3	1,40	1,70	2,00
Среднее значение		1,40	1,71	2,04
Коэффициент вариации CV, %		1,01	0,86	1,58

установлена следующая норма: содержание флавоноидов в пересчете на рутин в «Эритрофите» должно быть не менее 1,0%.

Таким образом, для проведения количественного анализа флавоноидов в «Эритрофите» оптимальными являются следующие параметры: экстрагент – 70% спирт этиловый, соотношение сырье:экстрагент – 1:100, кратность экстракции – 1, температура экстракции – 90°C, время экстракции – 30 мин. Валидационная оценка методики показала, что избранная методика определения флавоноидов в пересчете на рутин в «Эритрофите» воспроизводима, линейна в области концентрации флавоноидов в аликвоте – 0,086-0,648 мг/мл, и относительная ошибка среднего результата не превышает 1,86%.

Таблица 6

Метрологические характеристики методики
(n = 7, p = 0,95, t(P, f) = 2,447)

Наименование	χ , %	S	S χ	$\Delta\chi$	\bar{E} , %	E, %
Серия 13.03.08.	1,38	0,02000	0,00755	0,01849	1,34	3,54
Серия 16.02.09.	1,65	0,03366	0,01272	0,03112	1,86	4,93
Серия 26.01.10.	1,87	0,03133	0,01184	0,02897	1,54	4,08

1987. – 337 с.

6. Государственная фармакопея СССР: вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.

7. Евдокимова О.В. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в траве тысячелистника // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – №2. – С.155-160.

8. Коновалов Д.А., Коновалова О.А., Челомбитко В.А. Биологически активные вещества *Achillea millefolium* L.s.L. // Растит. ресурсы. – 1990. – Т. 26. Вып. 4. – С.598-608.

9. Круглов Д.С., Ханина М.А., Третьякова О.В. Исследование специфической активности некоторых растительных экстрактов // Успехи современного естествознания.

– 2006. – №5. – С.50-51.

10. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.

11. Струкова М.П., Федорова Г.А., Шведов Б.Л., Сарычева И.К. Спектрофотометрическое и полярографическое определение витамина К₁ в синтетических образцах // Химико-фармацевтический журнал. – 1973. – Т. 7. №10. – С.53-55.

12. Azhunova T.A., Lubsandorzhiyeva P.B., Garmaeva E.D. The influence of a complex plant remedy on the indices of rat peripheral blood in experimental anemia // Traditional medicine: a current situation and perspectives of development: Materials of the III International scientific conference. – Ulan-Ude, 2008. – P.90.

13. 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. – Vol. 43. – P.409-420.

14. Benedek B., Kopp B., Melzig M. Achillea millefolium L. s.l. – Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition? // J. Ethnopharmacology. – 2007. – Vol. 113. – P.312-317.

15. Chrubasik E., Roufogalis B.D., Wagner H., Chrubasik S.A. A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part I: herba urticae // Phytomedicine. – 2007. – Vol. 14. – P.423-435.

16. Sen G., Mandal S., Roy S.S., et al. Therapeutic use of quercetin in the control of infection and anemia associated with visceral leishmaniasis // Free Rad. Biol. & Med. – 2005. – Vol. 8. – P.1257-1264.

17. Tomaino A., Cimino F., Zimbalatti V., et al. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils // Food Chemistry. – 2005. – Vol. 89. – P.549-554.

Информация об авторах: 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, тел. 89146300703, e-mail: bpsunc@mail.ru, Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна – с.н.с., к. фарм.н.; Дашинамжилов Жаргал Балдуевич – с.н.с., к.м.н.; Гармаева Евгения Дандаржаповна – аспирант; Ажунова Татьяна Александровна – в.н.с., д.б.н.

© НИКОЛАЕВ С.М., ШАНТАНОВА Л.Н., РАЗУВАЕВА Я.Г., МАНТАТОВ В.В. – 2011

УДК 615.322.03:616.613-003.7

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ФИТОПРОСТ» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ

Сергей Матвеевич Николаев^{1,2}, Лариса Николаевна Шантанова^{1,2}, Янина Геннадьевна Разуваева¹, Владимир Вячеславович Мантатов²

(¹Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

²Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор – д.п.н., чл.-корр. РАО, проф. С.В. Калмыков)

Резюме. Курсовое введение белым крысам комплексного растительного средства «фитопрост» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг на фоне экспериментального простатита оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние, характеризующееся уменьшением выраженности деструктивных изменений в предстательной железе, нормализацией показателей периферической крови, снижением содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы и ингибированием свободнорадикальных процессов.

Ключевые слова: комплексное растительное средство «Фитопрост», экспериментальный простатит.

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF THE COMPLEX VEGETABLE REMEDY “PHYTOPROST” IN EXPERIMENTAL PROSTATITIS

S.M. Nikolaev^{1,2}, L.N. Shantanova^{1,2}, Ya.G. Razuvaeva¹, V.V. Mantatov²

(¹Institute of General and Experimental Biology SD RAS, ²Buryat State University, Ulan-Ude)

Summary. The course administration of the dry extract of the complex vegetable remedy “phytoprost” to white rats in experimental-therapeutic dose of 150 mg/kg on the background of chronic prostatitis has a marked pharmacotherapeutic effect, which is characterized by the decrease of destructive changes in prostate, normalization of peripheric blood indices, decrease of leukocyte content in the secret of the prostate and inhibition of free radical processes.

Key words: complex vegetable remedy “Phytoprost”, experimental prostatitis.

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика и лечение хронического простатита – одного из самых распространенных заболеваний, которым по данным отечественных и зарубежных источников страдают от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. С возрастом частота встречаемости хроническим простатитом увеличивается и может достигать 73 % [3,5-7,13,14].

Высокий уровень заболеваемости хроническим простатитом обуславливает поиск эффективных средств его профилактики. Особый интерес в лечении хронического простатита вызывают препараты растительного происхождения, оказывающие комплексное простатопротекторное действие и не имеющие выраженных побочных эффектов [9].

В соответствии с вышеизложенным разработано новое многокомпонентное растительное средство в форме сухого экстракта, условно названное «Фитопрост», полученное из травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), листьев толкнянки обыкновенной (*Arctostaphylos uva ursi* L.) и ортосифона тычиночного (*Orthosiphon stamineus* Benth.), цветков ноготков лекарственных (*Calendula officinalis* L.) и корней солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.).

Целью исследования явилось определение фармакотерапевтической эффективности «Фитопроста» при экспериментальном простатите.

Материалы и методы

Исследования проведены на 20 половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 200-220 г. Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Экспериментальный простатит вызывали интраоперационной аппликацией ортоксилла на заднюю поверхность предстательной железы предварительно кастрированных животных под барбитуровым наркозом (60 мг/кг) [1]. На следующие сутки после инициации экспериментального простатита, животным опытной группы вводили водный раствор «Фитопроста» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в объеме 1 мл на 100 г массы животного 1 раз в день в течение 21 суток. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. У животных интактной группы простатит не вызывали. В контрольной и опытной группе было по 7 животных, в интактной – 6 крыс. Исследования проводили на 7, 14 и 21 сутки после начала введения указанного средства. Для оценки фармакотерапевтической эффективности «Фитопроста» определяли содержание лейкоцитов в крови и СОЭ, содержание лейкоцитов в секрете предстательной железы [4]. Интенсивность процессов свободнорадикаль-

ного окисления оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [2]. Для патоморфологических исследований предстательную железу фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в целлоидин-парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизон [10].

Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались существенными при $p \leq 0,05$ [8,11].

Результаты и обсуждение

Результаты патоморфологических исследований показали, что аппликация ортоксилла на предстательную железу сопровождается развитием острого простатита. При этом во все сроки эксперимента у животных контрольной группы наблюдали более выраженные структурные изменения в предстательной железе, чем у крыс опытной группы. Так, у животных контрольной группы на 7 сутки отмечали расширенные железистые ячейки предстательной железы. Эпителиальные клетки, выстилающие расширенные ячейки, были уплощены. В просвете некоторых железок просматривали мелкозернистые массы секрета, десквамированные клетки эпителия и полиморфноядерные лейкоциты, единично – лимфоциты. У животных, получавших «фитопрост», в этот срок эксперимента указанные явления были менее выражены: был отмечен лишь отек эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки железы.

На 14 сутки эксперимента у животных в контрольной группе отмечали некроз секретирующих клеток в концевых отделах железы, отек соединительной ткани между циркулярными слоями гладких мышечных волокон. Железистые ячейки предстательной железы были также более расширены, чем у животных в опытной группе. В группе животных, получавших «Фитопрост», указанные явления, характерные для крыс контрольной группы, практически отсутствовали. Отмечали лишь умеренную инфильтрацию вокруг желез и протоков предстательной железы, менее выраженный отек интерстициальной ткани между циркулярными слоями гладких мышечных волокон.

На 21-е сутки исследования у животных в контрольной группе отмечали выраженную инфильтрацию лимфоцитами секреторных отделов и их выводных протоков. В выводных протоках животных контрольной группы наблюдали дистрофические изменения эпителиальных клеток секреторного отдела с десквамированием их в просвет железы с примесью полиморфноядерных лейкоцитов. У животных, получавших «Фитопрост», к этому сроку наблюдения не отмечали выраженных органических изменений в предстательной железе. Структура секреторного отдела соответствовала норме.

Развитие остро воспалительного процесса в предстательной железе было подтверждено результатами исследования показателей крови и секрета предстательной железы (табл. 1). Так, на 7 сутки эксперимента у крыс контрольной группы отмечали выраженный лейкоцитоз с появлением лейкоцитов в секрете предстательной железы, повышение СОЭ и индукцию процессов свободнорадикального окисления, на что указывало почти двукратное увеличение концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови крыс этой группы. Установлено, что у животных, получавших «Фитопрост» в дозе 150 мг/кг, на 7 сутки эксперимента содержание лейкоцитов в крови уменьшалось на 27%, СОЭ снижалось на 54%, а также наблюдалась тенденция к уменьшению содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы

(на 9%) по сравнению с таковыми показателями у животных контрольной группы.

На 14 и 21 сутки наблюдений у животных опытной группы содержание лейкоцитов в крови уменьшалось на 24 и 19%, в секрете предстательной железы – на 68 и 61%, СОЭ – на 70 и 67% соответственно по сравнению с данными у контрольных животных (табл. 1). Также показано, что во все сроки наблюдений у животных опытной группы содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови было ниже этого показателя у контрольных животных на 10%, 17% и 21% соответственно, что свидетельствует об ингибировании процессов свободнорадикального окисления под влиянием испытываемого средства.

Данный фармакотерапевтический эффект «Фитопроста» обусловлен представленным в нем комплексом биологически активных веществ: флавоноидов, полисахаридов, эфирных масел, витаминов, органических кислот и других соединений. Известно, что указанные биологически активные вещества обладают противовоспалительным, антиоксидантным,

Таблица 1

Влияние «Фитопроста» на показатели крови и секрета предстательной железы у белых крыс при экспериментальном простатите

Показатели	Группы животных		
	Интактная (n=6)	Контрольная (n=7)	Опытная (фитопрост) (n=7)
7 сутки			
Лейкоциты в крови, $\times 10^9/\text{л}$	9,21 \pm 0,30	18,3 \pm 0,77	13,4 \pm 0,48*
Лейкоциты в секрете простаты, в поле зрения	0	20,7 \pm 1,86	18,8 \pm 2,04
СОЭ, мм/ч	5,3 \pm 0,42	14,2 \pm 0,93	6,6 \pm 1,12*
ТБК-акт. продукты, мкмоль/мл	2,38 \pm 0,03	3,93 \pm 0,11	3,57 \pm 0,18
14 сутки			
Лейкоциты в крови, $\times 10^9/\text{л}$	9,21 \pm 0,30	15,5 \pm 0,34	11,8 \pm 0,54*
Лейкоциты в секрете простаты, в поле зрения	0	15,5 \pm 1,77	5,0 \pm 1,12*
СОЭ, мм/ч	5,3 \pm 0,42	8,3 \pm 0,62	2,5 \pm 0,28*
ТБК-акт. продукты, мкмоль/мл	2,38 \pm 0,03	3,82 \pm 0,13	3,19 \pm 0,10*
21 сутки			
Лейкоциты в крови, $\times 10^9/\text{л}$	9,21 \pm 0,30	11,7 \pm 0,24	9,5 \pm 0,45*
Лейкоциты в секрете простаты, в поле зрения	0	14,0 \pm 0,75	5,5 \pm 0,65*
СОЭ, мм/ч	5,3 \pm 0,42	9,7 \pm 0,69	3,2 \pm 0,54*
ТБК-акт. продукты, мкмоль/мл	2,38 \pm 0,03	3,21 \pm 0,03	2,62 \pm 0,11*

Примечание: здесь и далее * - значения значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$; n - количество животных в группе.

мембраностабилизирующим, антибактериальным и регенерирующим влиянием [12].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что курсовое введение «Фитопроста» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг на фоне экспериментального простатита у белых крыс оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние, характеризующееся уменьшением выраженности деструктивных изменений в предстательной железе и признаков воспаления, нормализацией показателей периферической крови, состава секрета предстательной железы и ингибированием свободнорадикальных процессов. Полученные данные аргументируют целесообразность применения «Фитопроста» в комплексном лечении и профилактике простатитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батрудинов М.Г., Горбачев А.Г., Агулянский Л.И. Рацпредложение №157/85. – 1985. – I ЛМИ им.акад.И.П. Павлова.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М., 1972. – 115 с.
3. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Современные

аспекты антибактериальной терапии хронического бактериального простатита // Фарматека. – 2007. – №10. – С.32-36.

4. Корик И.Г. Хронический простатит. – Л., 1975. – 167 с.
5. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. – М., 1998. – Т. 2. – 440 с.
6. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит // Материалы Российского съезда урологов. – М., 2002. – С.209-

222.

7. Мазо Е.Б., Попов С.В., Карабак В.И. Антимикробная терапия хронического бактериального простатита // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. №12. – С.737-740.

8. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Шербатых 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.

9. Мантатов В.В., Дармаев П.Д., Маркарян А.А., Иванов В.В. Фитотерапия хронического простатита // Вестник БГУ. –

2004. – Вып.3. – С.136-141.

10. Микроскопическая техника: Рук-во / Под ред. Д.С. Саркисова. – М., 1996. – 544 с.

11. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 256 с.

12. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М., 1990. – 428 с.

13. Carbalido J.A., Alvarez-Mon M., Oliver C. Inflammatory pathology in urology. Standardization // Actas Urol Esp. – 2003. – Vol. 27. №2. – P.173-179.

14. Thomas L.I., Anthony J.S. The role of cytokines in prostatitis // World J. Urol. – 2003. – Vol. 21. – P.95-99.

Информация об авторах: Тел.: (3012)433713, e-mail: tatur75@mail.ru, Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом; Шантанова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор, заведующая лабораторией; Разуваева Янина Геннадьевна – научный сотрудник, к.б.н.; Мантатов Владимир Вячеславович – старший преподаватель, к.м.н.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

©НИКОЛАЕВА С.С., РАСТОМПАХОВА Т.А. – 2011

УДК 616.24-003.2-036.16-06:616.155.35-036.1-07

ТРУДНОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ

Светлана Сергеевна Николаева¹, Татьяна Александровна Растомпахова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. В статье представлен клинический случай легочной эозинофилии у молодой женщины, имевшей в анамнезе аллергический ринит с сенсибилизацией к пыльце полыни.

Ключевые слова: легочная эозинофилия, синдром Леффлера, гиперэозинофильный синдром, эозинофильная пневмония.

DIFFICULTIES OF ETIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF THE PULMONARY EOSINOPHILIA

S.S. Nikolaeva¹, T.A. Rastompakhova²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital)

Summary. In article the clinical case of a pulmonary eosinophilia at the young woman who had in the anamnesis an allergic rhinitis with a sensibilization to pollen of wormwood is presented.

Key words: eosinophilia pulmonary, Löffler's syndrome, hypereosinophilic syndrome, eosinophilic pneumonia.

Легочными эозинофилиями (ЛЭ) называют группу заболеваний легких, в основе которых лежит гиперэозинофилия. Эти патологические состояния достаточно часто имеют место в практике врачей-терапевтов. Механизмы их возникновения разные, так же как и разнообразны их клинические проявления, отличающиеся по прогнозу и исходам [1].

Увеличение количества эозинофилов в периферической крови и тканях наблюдается при разнообразных аллергических, инфекционных, опухолевых, инфекционных заболеваниях.

Наиболее частая причина эозинофилий – аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи.

Аллергический ринит часто рассматривается как состояние, предшествующее развитию бронхиальной астмы (БА). При аллергическом рините относительно часто отмечается повышение количества эозинофилов, как в периферической крови, так и в секрете носовых ходов.

При аллергической и неаллергической БА число эозинофилов увеличивается в тканях воздухоносных путей. Содержание эозинофилов в крови больных БА варьирует и редко превышает 500-1000 клеток в мкл. Сравнение разных форм БА показывает, что количество эозинофилов выше при аллергической форме, чем при неаллергической, и еще выше при аспириновой БА.

При тяжелых формах аллергического ринита и БА, тя-

жесть клинических проявлений которых нарастает с течением времени, особенно при сочетании с гиперэозинофилией и/или легочными инфильтратами, всегда возникает необходимость исключения синдрома Чарджа-Страусса [2,3].

Синдром Чарджа-Страусса (СЧС) – некротизирующий васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией. Для заболевания характерна стадийность течения. Первый – продромальный период, который обычно длится несколько лет (около 2-3 лет), но может быть очень коротким – несколько месяцев, или очень длинным – до 50 лет, отличается тем, что у больных развиваются различные аллергические заболевания. Это может быть аллергический ринит, поллиноз, бронхиальная астма.

Второй период развития СЧС является периодом эозинофилии крови и тканей. В этот период у больных в периферической крови наблюдается высокая (иногда достигающая 80%) эозинофилия, а эозинофильные инфильтраты органов проявляются различными клиническими симптомами.

В третьем периоде болезни доминируют признаки системного васкулита. Генерализация процесса характеризуется появлением общих симптомов в виде лихорадки, общей слабости, снижения веса, артралгий, реже – артритов, болей в мышцах. На этом фоне развиваются полиорганные поражения.

Больные эозинофильной пневмонией, отождествля-

мой нередко с синдромом Леффлера, в 50% случаев имели БА в анамнезе. Основными клиническими проявлениями являются кашель, одышка, лихорадка, повышенная потливость, снижение массы тела, иногда кровохарканье. Патоморфологические изменения характеризуются скоплением в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов и эозинофилов, гиперплазией пневмоцитов второго порядка, что сопровождается воспалением интерстиция.

При аускультации выявляются хрипы, чаще в верхних отделах. Мокрота может иметь кровянистый оттенок. Рентгенологически выявляют инфильтраты округлой или овальной формы, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Уровень эозинофилии в периферической крови увеличен более 10%. Уровень общего иммуноглобулина E обычно повышен (более 1000 МЕ/мл). Легочные инфильтраты держатся несколько недель, могут мигрировать по легочным полям, самостоятельно разрешаясь, чаще не оставляя рубцовых изменений в легочной ткани. В лечении на фоне применения глюкокортикостероидов обязательно устранение этиологического фактора (дегельминтизация, отмена причинно значимого лекарственного препарата или терапия легочного микоза).

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС) – симптомокомплекс, сопровождающийся повышенной тканевой эозинофилией легких, гиперэозинофилией крови, превышающей $1,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилией мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и плеврального пунктата, сопровождающиеся поражением внутренних органов. Причина ГЭС неизвестна, возможно, это гетерогенный синдром, включающий различные заболевания.

Частота поражения органов различна, гематологический синдром встречается у 100% больных, поражение сердца – у 58%, кожные проявления – у 56%, поражение нервной системы – у 54%, легочный синдром – у 49%, поражение печени – у 30%, гастроинтестинальные симптомы – у 23% больных.

Эозинофилия в периферической крови является критерием диагноза ГЭС, увеличение количества эозинофилов связано с пролиферацией их в костном мозге. Лейкоцитоз более 90000 связан с плохим прогнозом.

Поражение сердца связано с инфильтрацией миокарда эозинофилами, их дегрануляцией, развитием микроабсцессов, поражением эндокарда с формированием внутрисердечных тромбов. Поражение сердца является наиболее частой причиной летального исхода.

Кожные проявления разнообразны: уртикарная сыпь, эритема, папулы, узелки.

Неврологические проявления могут наблюдаться в виде симптомов поражения головного мозга и периферической нервной системы вследствие токсического влияния эозинофильных белков, освобождающихся при дегрануляции эозинофилов.

Легочный синдром чаще проявляется непродуктивным кашлем при отсутствии рентгенологических изменений, у 25% больных обнаруживаются легочные инфильтраты. Возможно развитие легочного фиброза, особенно у больных с эндокардиальным фиброзом.

Гастроэнтерологическими проявлениями являются эозинофильный гастрит, эозинофильный энтероколит, хронический активный гепатит, эозинофильный холангит и синдром Бадда-Киари вследствие обструкции печеночных вен.

Диагноз ГЭС устанавливается при исключении других причин эозинофилии. Требуется проведение дифференциального диагноза с хроническим миелолейкозом. Обнаружение цитогенетических аномалий, увеличение содержания витамина B_{12} , щелочной фосфатазы лейкоцитов позволяют установить диагноз хронического миелолейкоза. У некоторых больных с клинической картиной ГЭС позднее развивается Т-клеточная лимфома [4,5].

Клинический пример. В сентябре 2010 года в пульмонологическое отделение Иркутской государственной областной клинической больницы поступила больная И., 25 лет с жалобами на незначительный кашель с отделением желтоватой мокроты, одышку при физической нагрузке, субфебрильную температуру до $37-37,5^{\circ}\text{C}$. Из анамнеза выяснено, что в возрасте 14 лет был диагностирован аллергический ринит с сенсибилизацией к пыльце полыни. Принимала антигистаминные препараты при обострении заболевания, аллергенспецифическая иммунотерапия не проводилась. В начале сен-

тября 2010 года появился кашель и незначительная одышка, больная обратилась к участковому терапевту по месту жительства. Рентгенологически выявлена легочная инфильтрация (рис. 1) и с диагнозом: «Внебольничная правосторонняя



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больной И. в начале заболевания.

полисегментарная пневмония тяжелого течения», больная госпитализирована в стационар больницы №6. Проводилось лечение антибиотиками цефалоспоринового ряда, муколитиками, состояние не улучшалось. В анализах крови были выявлены лейкоцитоз до 56000, из них эозинофилов до 33600 клеток, тромбоцитоз до 494000, ускорение СОЭ до 70 мм/час. В связи с отсутствием положительной динамики болезни, появлением выпота в плевральные полости, ухудшением показателей крови больная направлена в гематологическое отделение ИГОКБ для исключения заболевания крови.

Проведено исследование костномозгового пунктата, данных за пролиферативное заболевание крови не выявлено. Количество эозинофилов в костном мозге составило 51,4% за счет зрелых форм. Результаты цитогенетического исследования костномозгового пунктата были отрицательными. Результат исследования на выявление антител к антигенам гельминтов (токсокары, описторхис, трихинеллы, эхинококка) и лямблий так же был отрицательным. Не выявлено антител к ДНК и маркеров вирусного гепатита. Иммунологическое исследование показало повышение уровня общего иммуноглобулина E до 2264,00 МЕ/мл, иммуноглобулина G до 1696 мг/дл. В гематологическом отделении ИОКБ лечения по поводу легочной инфильтрации не проводилось, в динамике отмечено появление инфильтрации в левом легком



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больной И. в динамике при переводе из гематологического отделения.

и уменьшение интенсивности инфильтрации в правом легком (рис. 2).

В связи с отсутствием заболевания крови, больная была переведена в пульмонологическое отделение ИОКБ с диагнозом: «Синдром Леффлера 1» или «Эозинофильная пневмония средней тяжести». Назначена гормональная терапия – преднизолон в дозе 40 мг. Через 3 дня состояние больной значительно улучшилось, исчезли кашель и одышка. По данным рентгенографии легких и мультиспиральной компьютерной томографии отмечена отчетливая положительная динамика: увеличилась прозрачность легочной ткани за счет исчезновения инфильтрации (рис. 3). Повторное обследование больной показало снижение уровня лейкоцитов до 23260, из них эозинофилы составили всего 230 клеток. Уровень общего иммуноглобулина Е снизился до 218,9 МЕ/мл.

Через 1 месяц после выписки проведено аллергологическое обследование: выявлена сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам.

Таким образом, в связи с редкостью данной патологии диагноз был поставлен с опозданием. Поллиноз как причина синдрома Леффлера встречается редко, чаще наблюдается лекарственная аллергия, паразитарные инвазии. Значительные изменения в анализах крови побудили врачей исключить

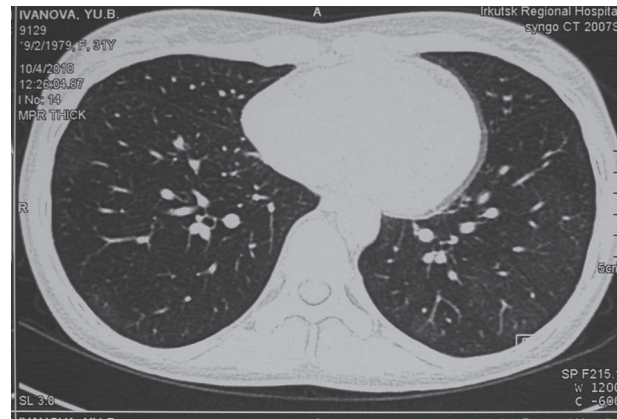


Рис. 3. Компьютерная томография легких больной И. при выписке из пульмонологического отделения.

заболевание крови, дифференцировать с гиперэозинофильным синдромом. Данный случай показывает, что аллергия к пыльце растений (поллиноз) может привести к развитию легочной эозинофилии и выраженным изменениям в анализах крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Атмосфера. – 2002. – №3. – С.15-18.
2. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Терапевт. архив. – 2003. – №3. – С.5-15.
3. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Р.М.Ж. – 2002. – Т. 10. №23. – С.1047-1056.

4. Smith K., Jacobson E., Hamza S., Skelton H. Unexplained hypereosinophilia and the need for cytogenetic and molecular genetics analyses // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 140. №5. – P.584-588.

5. Roufosse F., Cogan E., Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited // Ann. Rev. Med. – 2003. – Vol. 54. – P.169-184.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 40-79-26, e-mail: s.s.nikolaeva@mail.ru, Николаева Светлана Степановна – ассистент; Растомпахова Татьяна Александровна – заведующая отделением

© БУРТУШКИНА Н.К., КУПЕРТ А.Ф., КОКУНОВА Е.Г. – 2011
УДК 618.14-006.52-06-07-08

СТРУКТУРА НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Наталья Кимовна Буртушкина, Альберт Фёдорович Куперт, Елена Геннадьевна Кокунова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. П.М. Самчук)

Резюме. В статье описана структура неопухолевых заболеваний шейки матки. Выявлено, что практически у половины пациенток имеется сочетанная патология шейки матки. Наиболее распространенными заболеваниями шейки матки являются лейкоплакия (29%) и хронический цервицит (22%). Рецидивы неопухолевых заболеваний шейки матки возникают у 20% пациенток. Установлены ранее использованные методы их лечения.

Ключевые слова: шейка матки, заболевания, методы лечения.

THE STRUCTURE OF NONNEOPLASTIC DISEASES OF CERVIX UTERI

N.K. Burtushkina, A.F. Kupert, E.G. Kokunova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper describes the structure of nonneoplastic disease of cervix uteri. Half of women have combination of pathological process of cervix uteri. Leukoplakia (29%) and chronic cervicitis (22%) are the most wide-spread pathology. Twenty per cent of patients have relapse of diseases of cervix uteri. There have been established the methods of treatment that were previously used.

Key words: cervix uteri, disease, treatment.

Актуальность проблемы неопухолевых заболеваний шейки матки объясняется доказанной связью этой патологии с риском развития рака шейки матки [1,6].

Известно, что рак шейки матки является одной из наиболее распространенной опухолей репродуктивной системы и занимает второе место в структуре онкогинекологической заболеваемости [2,3,4,7]. Однако, в современной литературе недостаточно информации о частоте и разнообразии неопухолевых заболеваний шейки матки.

Цель работы: изучить структуру неопухолевых заболеваний шейки матки.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования нами проведено комплексное обследование 353 женщин с неопухолевыми заболеваниями шейки матки. Настоящее клиническое исследование проводилось на базе женской консультации №8 г. Иркутска. Диагноз выставлялся на основании комплексного обследования, которое включало гинекологическое, бактериоскопическое, бактериологическое, цитологическое обследование, кольпоскопию, гистологическое исследование

биоптатов шейки матки.

Включение женщин в исследование осуществлялось после подписания ими добровольного информированного согласия сплошным методом.

Для определения инфекций, передаваемых половым путем, применялись иммунологические и молекулярно-биологические методы.

Математическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью описательной статистики. Данные представлялись в виде средних (M) и стандартных отклонений (SD).

Результаты и обсуждение

Возраст всех пациенток колебался от 19 до 45 лет и в среднем составил 28,5±6,7 лет. Данные о возрасте пациенток приведены в таблице 1.

Таблица 1
Возраст пациенток с неопухолевыми заболеваниями шейки матки (n=353)

Возраст пациенток, лет	Абсол., чел.	Относит., %
18-23	98	28
24-29	152	43
30-35	79	22
36-41	19	5
42-45	5	2

Известно, что неопухолевые заболевания шейки матки принято разделять на фоновые и предраковые. К предраковым заболеваниям шейки матки относятся дисплазии шейки матки различной степени тяжести. Нами не выявлено достоверной разницы

Таблица 2
Возраст пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки

Возраст пациенток, лет	Фоновые заболевания, чел. (%), (n=304)	Предраковые заболевания, чел. (%), (n=49)
18-23	88 (29%)	10 (20,4%)
24-29	128 (42%)	24 (49%)
30-35	68 (22,5%)	11 (22,4%)
36-41	16 (5%)	3 (6%)
42-45	4 (1,5%)	1 (2,2%)

новыми заболеваниями 28,05±6,8 лет (p≥0,05). В разных возрастных группах существенных различий также не выявлено (табл. 2).

При изучении анамнеза 353 пациенток с патологией шейки матки нами выявлено, что 73 (21%) женщинам ранее уже проводилось лечение заболеваний шейки матки, из которых две пациентки подвергались повторному лечению. Следовательно, у каждой второй пациентки с неопухолевыми заболеваниями шейки матки развиваются рецидивы заболевания после проведенного деструктивного лечения. Из них в 24 (33%) случаях применялась диатермокоагуляция, 22 (30%) – криодеструкция, 8 (11%) – лазеровапоризация, 4 (5,5%) – химическая коагуляция «Солковагином», 2 (3%) – радиоволновое воздействие, 11 (15%) – консервативное лечение с местным применением мазевых аппликаций или тампонов с настойкой прополиса (табл. 3).

Из таблицы 3 следует, что каждая пятая пациентка подвергается повторному лечению неопухолевых заболеваний шейки матки. При этом наиболее частым (33%) хирургическим методом лечения в настоящее время остается диатермокоагуляция.

Также обращает на себя внимание тот факт, что и в настоящее время используется консервативный метод лечения неопухолевых заболеваний шейки матки, не смотря на то, что многолетний опыт показал неэффективность медикаментозных средств в лечении патологических процессов

Таблица 3
Ранее используемые методы лечения неопухолевых заболеваний шейки матки у обследуемых пациенток (n=73)

Методы лечения	Абсолют., чел.	Относит., %
Диатермокоагуляция / электрокоагуляция	24	33
Криодеструкция	22	30
Лазеровапоризация	8	11
Химическая коагуляция	4	5,5
консервативное лечение	11	15
Радиоволновое воздействие	2	3
ДЭК + консервативное лечение	1	1,25
ДЭК + криодеструкция	1	1,25

шейки матки. Так, по нашим данным, данный метод лечения применялся у 15% пациенток с неопухолевыми заболеваниями шейки матки.

Полученные нами данные свидетельствуют о высоком проценте (21%) рецидивов заболеваний шейки матки, что указывает на не высокую эффективность применяемых методов лечения и целесообразность поиска новых методов лечения неопухолевых заболеваний шейки матки.

При изучении структуры неопухолевых заболеваний шейки матки нами выявлено у 304 (86%) обследуемых женщин фоновые заболевания шейки матки. Тогда как в группу с предраковыми заболеваниями шейки матки вошли только 49 (14%) пациенток с дисплазией шейки матки. Напомним, что согласно МКБ-10, дисплазия шейки матки делится на слабую, умеренную и выраженную.

Структура неопухолевых заболеваний шейки матки представлена в таблице 4.

Среди неопухолевых заболеваний шейки матки лейкоплакии составляют 29% и являются по нашим данным наиболее распространенным заболеванием. По литературным данным, частота лейкоплакии шейки матки составляет 3% у пациенток с нормальным менструальным цикле и 11-13% – при нарушении менструального цикла [5].

Наряду с лейкоплакией наиболее часто нами диагностировался хронический цервицит, данная патология выявлена у 22% пациенток.

Эктропион – чаще всего результат родовой травмы и выявлен в 5% случаев.

Таблица 4
Структура неопухолевых заболеваний шейки матки (n=353)

Заболевание шейки матки	Абсолют., чел.	Относит., %
Хронический цервицит	77	22,0
Хронический цервицит с лейкоплакией	57	16,0
Лейкоплакия	104	29,0
Эктропион	18	5,0
Хронический цервицит с эктропионом	24	7,0
Хронический цервицит с лейкоплакией и эктропионом	7	2,0
Лейкоплакия с эктропионом	9	2,5
Эктропион с дисплазией легкой, умеренной степени	1	0,3
Лейкоплакия с эктропионом и дисплазией легкой, умеренной степени	1	0,3
Дисплазия легкой, умеренной степени	8	2,4
Хронический цервицит с дисплазией легкой и умеренной степени	3	0,85
Лейкоплакия с дисплазией легкой, умеренной степени	17	5
Лейкоплакия с полипом цервикального канала	3	0,85
Полип цервикального канала	4	1,1
Лейкоплакия с эндометриозом	1	0,3
Лейкоплакия с хроническим цервицитом и дисплазией легкой, умеренной степени	19	5,4

Нами диагностирована у 41% женщин сочетанная патология шейки матки. При этом наиболее частым сочетанием является хронический цервицит и лейкоплакия (16%).

Предраковые заболевания, дисплазия шейки матки, выявлены у 49 (14%) обследуемых. Из них у 45 (92%) пациенток диагностированы дисплазия легкой и умеренной степени, а у 4 (8%) – выраженная дисплазия.

Нами установлено, что в 91% случаев неопухолевые заболевания шейки матки ассоциированы с эктопией цервикального эпителия. При этом в большинстве случаев (72%) заболевания шейки матки возникали на фоне эпидермизирующей эктопии, то есть в момент перекрытия цилиндриче-

ского эпителия незрелым плоским эпителием. Очевидно, это связано с высокой чувствительностью незрелого плоского эпителия к инфекции, передаваемой половым путем, в том числе к вирусу папилломы человека.

Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что среди патологии шейки матки преобладает сочетанная патология, при этом наиболее частым сочетанием является лейкоплакия и хронический цервицит. При этом в большинстве случаев патоморфологическим субстратом для неопухолевых заболеваний шейки матки является эктопия цервикального эпителия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляковский В.Н.* Ошибки в лечении в дисплазии шейки матки // *Инфектология*. – 2003. – №1. – С.83-87.
2. *Козаченко А.В.* Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – Прил. – С.56-59.
3. *Козаченко В.П.* Рак шейки матки // *Современная онкология*. – 2001. – Т. 2. №2. – С.2-4.
4. *Прилепская В.Н.* Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые техно-

логии // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – №5. – С.73-76.

5. *Прилепская В.Н.* Патология шейки матки и генитальной инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 348 с.

6. *Ужегова Ж.А.* Современные возможности диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. – 2007. – № 1. – С.28-34.

7. *Харитонова Т.В.* Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения // *Современная онкология*. – 2004. – Т. 6. №2. – С.1-8.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: natkim310@mail.ru, Буртушкина Наталья Кимовна – аспирант; Куперт Альберт Федорович – профессор, д.м.н.; Кокунова Елена Геннадьевна –

© ЮРЧУК В.А., ПОРТНЯГИНА Э.В., СКЛАДНЕВА В.О., РАНЧАЕВА Н.А., ЮРЧУК Г.В. – 2011
УДК 616.149-008.341.1-036:611.362:616-089

НЕКОТОРЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПОРТО-СИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

*Владимир Андреевич Юрчук^{1,2}, Эльвира Васильевна Портнягина^{1,2}, Валерия Олеговна Складнева^{1,2},
Наталья Анатольевна Ранчаева^{1,2}, Галина Владимировна Юрчук¹*

(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра детской хирургии с курсом ПО им. проф. В.П. Красовской, зав. – д.м.н., проф. В.А. Юрчук; ²Городская клиническая больница №20, г. Красноярск, гл. врач – к.м.н., доц. В.А. Фокин)

Резюме. Проведен анализ лечения детей с внепеченочной портальной гипертензией до и после операции порто-системного шунтирования. Исследованы изменения гемодинамики печени у здоровых детей, а также детей с внепеченочной портальной гипертензией (тромбоз воротной вены и кавернозная трансформация воротной вены) до и после наложения сосудистого анастомоза. Установлено, что после операции порто-системного шунтирования значительно уменьшается портальная гемодинамика и снижаются значения пульсативного и резистивного сопротивления сосудов печени, что значительно разгружает портальную систему и является профилактикой желудочно-кишечного кровотечения при внепеченочной портальной гипертензии. Кроме этого, компенсаторно увеличивается объем артериальной перфузии.

Ключевые слова: внепеченочная портальная гипертензия, объемный печеночный кровоток, операция порто-системного шунтирования.

SOME HEMODYNAMIC INDICATORS IN PATIENTS WITH EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION BEFORE AND AFTER OPERATION OF PORTO-SYSTEMIC BYPASS

V.A. Yurchuk^{1,2}, E.V. Portnyagina^{1,2}, V.O. Skladneva^{1,2}, N.A. Ranchaeva^{1,2}, G.V. Yurchuk¹

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Vojno-Yasenetsky; ²Krasnoyarsk Municipal Clinical Hospital №20)

Summary. The analysis of the treatment of children with the extrahepatic portal hypertension before and after an operation of porto-systemic bypass has been carried out. The changes in hemodynamics of the liver in healthy children, and also in children with extrahepatic portal hypertension (portal vein thrombosis and cavernous transformation of portal vein) before and after anastomosis have been investigated. It has been established, that after operation of porto-systemic bypass the portal hemodynamics is considerably decreased, also pulse and resistive resistance values of the liver vessels are reduced that considerably unloads portal system and is prevention of gastroenteric bleeding in extrahepatic portal hypertension. In addition, the volume of arterial perfusion is compensatorily increased.

Key words: extrahepatic portal hypertension, volume hepatic blood flow, operation of porto-systemic bypass.

Внепеченочная портальная гипертензия (ВПГ) является одним из наиболее трудных для диагностики и лечения заболеваний у детей [3], которая сопровождается значительными изменениями гемодинамики печени [1,2,5]. Основным методом лечения ВПГ является операция порто-системного шунтирования, которая также может вести к органной гемодинамике печени [6]. До настоящего времени вопросы изменения органной гемодинамики до- и после операции порто-

системного шунтирования, а также в отдаленные сроки послеоперационного периода изучены недостаточно.

В связи с этим актуальной проблемой является оценка особенностей сосудистой архитектоники печени и показателей кровотока в ее сосудах до и после проведения операции порто-системного шунтирования. Кроме того, результаты оценки портальной гемодинамики могут служить одним из прогностических критериев выживаемости детей после дан-

ных оперативных вмешательств [4].

Цель работы – изучение изменений органной гемодинамики и функции печени после порто-системного шунтирования (ПСС) детей с внепеченочным блоком портального кровообращения с помощью ультразвукового исследования, дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием (ДС с ЦДК).

Материалы и методы

Нами было обследовано 93 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом внепеченочная портальная гипертензия. У 81 ребенка было проведена операция порто-системного шунтирования. При исследовании было выделено 2 группы: контрольная группа – 25 здоровых детей в возрасте от 4 до 7 лет, исследуемая группа – 51 ребенок в возрасте от 4 до 7 лет с диагнозом ВПГ, которым была проведена операция порто-системного шунтирования. При их обследовании до операции методами спленопортографии, мезентериографии, ДС с ЦДК у 18 (35,3%) больных установлен диагноз тромбоз воротной вены и у 33 (64,7%) – кавернозная трансформация воротной вены. Все родители детей и сами дети в возрасте с 14 до 18 лет подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

В большинстве случаев у 45 (88,24%) больных производилось наложение сплено-рентального анастомоза (СРА) в различных вариантах («конец в бок», «бок в бок») с удалением или без удаления селезенки. Из них у 6 (11,76%) детей выполнен илеомезентериальный анастомоз «конец в бок». В силу недостаточного диаметра селезеночной вены (СВ) для проведения эффективного порто-системного шунтирования у 6 (11,76%) детей накладывался илеомезентериальный анастомоз «конец в бок». Сочетание двух видов анастомозов производилось, когда наложение первого СРА было неэффективным, в послеоперационном периоде наступил рецидив пищеводно-желудочного кровотечения. В данной ситуации у 5 (9,8%) больных в раннем послеоперационном периоде был выполнен илеомезентериальный анастомоз.

Тяжесть течения ВПГ определялась частотой пищеводно-желудочного кровотечения и степенью повышения портального давления по классификации, предложенной А.Ф. Леонтьевым (1983). При проведении спленопортоманометрии из 51 больного, оперированного с ВПГ, в 18 (35,3%) случаях портальное давление повышалось от 200 до 290 мм вод. ст., в 16 (31,37%) – 300-390 мм вод. ст., и у 17 (33,33%) больных было выше 390 мм вод. ст.

С легкой степенью тяжести ВПГ было 18 (35,3%) больных, у которых в анамнезе не отмечалось или был один эпизод кровотечения и портальное давление равнялось 200-210 мм вод. ст. Со средней тяжестью течения ВПГ – 16 (31,37%) больных, у которых в анамнезе зарегистрировано пищеводно-желудочное кровотечение и портальное давление составляло 300-390 мм вод. ст. Тяжелых больных – 17 (33,33%) детей, у которых отмечены повторные кровотечения (2-3 эпизода). У 6 больных, которые поступили в клинику с кровотечением, портальное давление было выше 390 мм вод. ст.

Из 6 больных, поступивших с кровотечением, у 4 кровотечения было остановлено консервативной терапией, 2 ребенка оперированы на высоте кровотечения, так как консервативная терапия была не эффективна.

Комплексное ультразвуковое исследование было выполнено при помощи ультразвукового сканера «LOGIQ 700» (США) с использованием мультисекторных датчиков 2,5-7,5 МГц. Ультразвуковое исследование осуществлялось в реальном масштабе времени в В-режиме: а) с оценкой размеров контуров эхоструктуры ткани печени и селезенки, б) обзорная эхография с оценкой анатомических особенностей сосудов порто-печеночного бассейна (ППБ).

Дуплексное сканирование (ДС) проводилось в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК). ДС выполнялось с качественной и количественной оценкой доплеровского сдвига частот с учетом максимальной линейной скорости кровотока (А, см/сек), минимальной линейной скорости кровотока (В, см/сек), средней линейных скоростей кровотока (ТАМХ, см/сек), индексов периферического сопротивления – резистивного (RI) и пульсативного (PI). Объемный кровоток вычисляли по формуле: $V_{vol} = \pi R^2 \cdot ТАМХ \cdot 60$ (мл/мин), где V_{vol} – объемный кровоток, R – радиус исследуемого сосуда. По

методу, предложенному Leen и соавт. [7], вычислялись общий объемный печеночный кровоток: $V_{volPF} = V_{volCPA} + V_{volBB}$, где V_{volCPA} – объемный кровоток по собственной печеночной артерии, V_{volBB} – объемный кровоток по воротной вене, равный в группе сравнения сумме V_{vol} по правой ветви воротной вены и V_{vol} по левой ветви воротной вены, ДПИ = (V_{volCPA}/V_{volPF}) и ДПС = (V_{volCPA}/V_{volBB}) .

Исследовался комплекс сосудов порто-печеночного бассейна: долевые ветви воротной вены (ВВ), селезеночная вена (СВ) в области поджелудочной железы, собственно печеночная артерия (СПА), селезеночная артерия (СА) до и после порто-системного шунтирования, а также в отдаленные сроки после операции.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной статистической системы STATISTICA v 5.0 for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка средней. Для оценки статической значимости различий использовали непараметрический критерий Mann-Whitney. Исследование зависимостей между переменными осуществляли с помощью корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования контрольной группы

Качественный анализ доплеровского сдвига частот в воротной вене, ее ветвях и селезеночной вене свидетельствует о монофазном характере кровотока, связанном с актом дыхания (рис. 1).

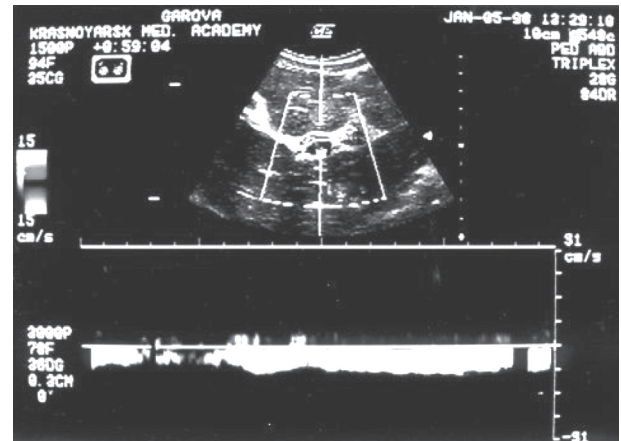


Рис. 1. УЗ-изображение в режиме ЦДК и спектр кровотока воротной вены в норме.

В печеночной и селезеночной артериях спектр кровотока характеризовался достаточно высоким уровнем диастолической скорости кровотока, что говорило о низком периферическом сопротивлении в данных сосудах (рис. 2).

Как видно из таблицы 1, при исследовании порто-печеночного кровотока у 25 детей контрольной группы в

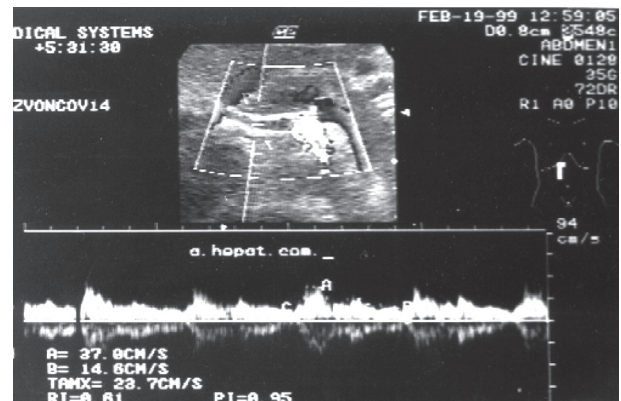


Рис. 2. УЗ-изображение и спектр кровотока в общей печеночной артерии в норме.

Показатели портопеченочного кровотока у 25 детей контрольной группы в возрасте 4-7 лет

Сосуды	Показатели				
	D (см)	TAMX (см/сек)	V _{vol} мл/мин	RI	PI
Воротная вена	0,68±0,03	19,67±3,0	428,39±109,87	0,32±0,03	0,41±0,04
ВВ правая ветвь	0,59±0,02	15,5±2,0	254,13±52,57	0,41±0,02	0,52±0,04
ВВ левая ветвь	0,53±0,03	13,71±2,0	181,39±50,66	0,35±0,02	0,44±0,02
СПА	0,27±0,03	32,16±6,03	110,42±51,47	0,75±0,05	1,48±0,24
СВ	0,49±0,02	21,53±2,92	243,48±56,05	0,3±0,11	0,36±0,14
СА	0,4±0,02	44,91±3,9	338,44±67,09	0,67±0,04	1,16±0,13

возрасте от 4 до 7 лет выявлено, что диаметр внепеченочной части ВВ составил 0,68±0,03 см., правой долевой ветви ВВ 0,59±0,02 см, левой – 0,53±0,03 см, средняя линейная ско-

Таблица 1

наковыми. Анализ показателей скоростей в СПА и СА свидетельствовал о том, что максимальные и средние скорости кровотока значительно выше в СА, хотя пульсативные и резистивные индексы в данных сосудах отличались незначительно.

Таким образом, проведенные исследования выявили определенные закономерности в афферентном звене кровотока, которые создают оптимальные условия для органной гемодинамики.

Показатели кровотока по данным ДС у оперированных больных с ВПГ

Наличие тромбоза СПА (шунта) выявлено при дуплексном сканировании в режиме ЦДК у 2 больных. ДС проведена у 39 больных ВПГ после операции порто-системного шунтирования (СПА).

Показатели кровотока у оперированных больных при тромбозе ВВ (n=18), выявленные при ЦДК с ДС у больных до и после операции отражены в таблице 2.

Показатели гемодинамики у больных с тромбозом воротной вены (18 больных) (I – до операции, II – после операции)

Сосуды	D (см)		TAMX (см/сек)		V _{vol} (мл/мин)		RI		PI	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ВВ правая ветвь	0,52±0,03	0,51±0,03	12,5±2,0	5,77±1,4	159,2±47,39	70,69±27,79	0,51±0,02	0,31±0,02	0,39±0,02	0,19±0,02
ВВ левая ветвь	0,49±0,03	0,5±0,03	10,71±2,0	8,25±1,5	121,12±34,59	97,14±31,85	0,43±0,02	0,39±0,02	0,35±0,03	0,28±0,02
СПА	0,33±0,02	0,33±0,02	47,4±4,0	37,4±3,0	243,12±53,44	191,83±41,27	1,09±0,05	1,05±0,04	0,67±0,01	0,8±0,02
СВ	0,87±0,02	0,79±0,02	10,1±1,0	13,3±1,3	360,06±54,05	390,96±60,22	0,20±0,02	0,31±0,02	0,22±0,02	0,33±0,02
СА	0,39±0,02		61,8±3,0		442,73±70,33		1,92±0,05		0,7±0,02	

рость (TAMX) в ВВ равнялась 19,67±3 см/сек, затем снижалась в правой ветви ВВ до 15,5±2 см/сек., в левой до 13,71±2 см/сек, общий объемный кровоток в ВВ 428,39±109,87 мл/мин, в правой долевой ветви – 254,13±52,57 мл/мин, левой – 181,39±50,66 мл/мин.

Диаметр СВ равнялся 0,49±0,02 см, TAMX была незначительно выше этого показателя в воротной вене и составила 21,53±2,92 см/сек, объемный кровоток – 243,48±56,05 мл/мин. Показатели диаметра селезеночной артерии, TAMX и объемного кровотока были достоверно выше (p<0,05), нежели чем в собственной печеночной артерии. Диаметр СА – 0,4±0,02 см, СПА – 0,27±0,03, TAMX в СА 44,91±3,9 см/сек, в СПА – 32,16±3,03 см/сек, объемный кровоток в СА – 338,44±67,09 мл/мин, в СПА – 110,42±51,47 мл/мин, при этом в СПА были достоверно выше показатели резистивного и пульсативного индексов (p<0,05).

Общий печеночный кровоток V_{volPF} в контрольной группе в среднем составил 538,81±125,27 мл/мин, ДПИ – 0,2, ДПС – 0,26.

В норме в стволе воротной вены по результатам ДС линейная скорость уменьшалась от проксимального отдела к дистальному со снижением в долевых венах, более выраженное снижение скорости кровотока имелось в левой ветви при стабильных значениях пульсативного индекса и индекса периферического сопротивления. Показатели кровотока в селезеночной вене существенно не отличались при измерении как в области поджелудочной железы, так и в области ворот селезенки. В подавляющем большинстве случаев диагностирован магистральный тип деления селезеночной вены. В норме значения скоростей кровотока в СВ и ВВ были оди-

Таблица 2

При сравнении показателей портопеченочного кровотока у больных с тромбозом до и после операции СПА диаметр правой и левой ветвей ВВ не претерпевал значительных изменений, при этом средняя линейная скорость кровотока достоверно снижалась в левой ветви ВВ на 22,97%, в правой – на 53,84%, а объемный кровоток снизился в правой ветви ВВ на 55,6%, в левой ветви ВВ – на 19,8%. В СПА отмечено умеренное снижение объемного кровотока с 243,12±53,44 мл/мин до 191,83±41,27 мл/мин, однако, он оставался выше на 42,44% показателей, регистрируемых в контрольной группе. При незначительном снижении диаметра СВ в ней зарегистрировано наличие ретроградного кровотока объемом 390,96±60,22 мл/мин.

Показатели гемодинамики у больных с кавернозной трансформацией воротной вены (33 больных) (I – до операции, II – после операции)

Сосуды	D (см)		TAMX (см/сек)		V _{vol} (мл/мин)		RI		PI	
	I	II	I	II	I	II	I	II	II	III
ВВ правая ветвь	0,57±0,03	0,57±0,03	19,3±2,0	8,82±1,51	295,34±65,82	134,97±40,18	0,39±0,02	0,52±0,04	0,5±0,02	0,27±0,05
ВВ левая ветвь	0,47±0,03	0,47±0,03	16,5±2,0	10,58±1,0	171,67±46,17	110,08±26,28	0,47±0,02	0,17±0,04	0,61±0,02	0,19±0,05
СПА	0,3±0,03	0,3±0,03	34,4±3,0	35,3±3,2	145,82±46,01	149,64±47,84	0,7±0,03	0,67±0,03	1,33±0,12	1,32±0,12
СВ	0,8±0,05	0,8±0,02	11,9±1,0	13,1±1,51	358,71±80,27	394,89±67,81	0,21±0,03	0,31±0,04	0,24±0,04	0,39±0,06
СА	0,4±0,02		62,7±3,0		472,51±73,36		0,52±0,02		1,92±0,04	

Таблица 3

Показатели кровотока у больных с кавернозой ВВ (n=33) до и после наложения сосудистого анастомоза отражены в таблице 3.

При сравнении данных, полученных при исследовании кровотока у больных с кавернозой ВВ до и после операции СПА, установлено, что диаметр левой и правой ветвей остался прежним, средняя линейная скорость и объемный кровоток снизились на 54,3% в правой ветви ВВ и на 35,88% в левой ветви ВВ. Со стороны СПА каких-либо изменений не выявлено. В селезеночной вене при неизменившемся диаметре регистрировался ретроградный кровоток объемом 394,89±67,81 мл/мин.

Таким образом, сравнение данных УЗ-исследования, полученных у больных тромбозом и кавернозой ВВ до и после операции СПА, показало, что они имеют однонаправленный характер влияния на порто-печеночную гемодинамику. После спленоренального шунтирования в 1,5-2 раза снижа-

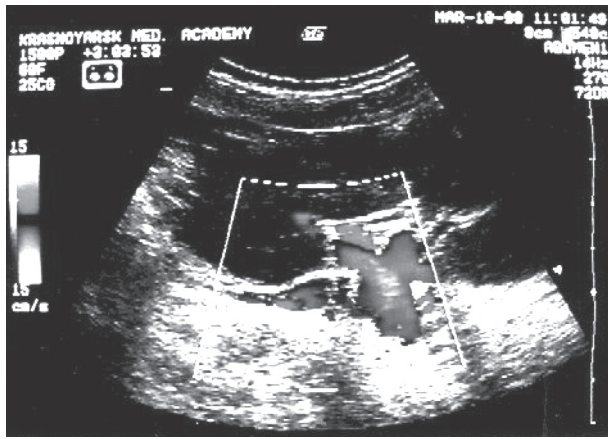


Рис. 3. УЗ – изображение в режиме ЦДК и спектр кровотока СРА «конец в бок».

лась средняя линейная скорость в долевых ветвях ВВ, при этом значительно уменьшался общий объемный кровоток на 41,4% от исходного до операции. Следует отметить, что портальная перфузия печени в большей степени уменьшалась после шунтирования больных с тромбозом ВВ, по сравнению с больными, оперированными при кавернозной трансформации воротной вены. Так при сравнении с контрольной группой объемный кровоток по правой долевой ветви ВВ у больных с тромбозом снижался на 72,18% и составил $70,69 \pm 27,79$ мл/мин, при каверноме – на 46,89% ($134,97 \pm 40,18$ мл/мин), в левой долевой ветви ВВ при тромбозе – на 46,45% ($97,14 \pm 31,85$ мл/мин), каверноме – на 39,31% ($110,08 \pm 26,28$ мл/мин). В селезеночной вене как при тромбозе, так и при каверноме регистрировался ретроградный кровоток, который составил $390,96 \pm 60,22$ мл/мин и $394,89 \pm 67,81$ мл/мин соответственно.

Показатели некоторых индексов, характеризующих органную гемодинамику в норме, до операции и после операции порто-системного шунтирования у больных с внепеченочным блоком портальной гипертензии

Показатели	Норма	Тромбоз		Кавернозная трансформация	
		до операции	после	до операции	после
$V_{\text{порт}} (мл/мин)$	$538,81 \pm 125,27$	$523,44 \pm 135,33$	$359,66 \pm 100,91$	$612,83 \pm 158$	$394,69 \pm 114,3$
ДПИ	0,2	0,46	0,53	0,24	0,38
ДПС	0,26	0,87	1,14	0,31	0,61

Показатели индексов ДПИ и ДПС, характеризующих органную гемодинамику в норме, до операции и после операции порто-системного шунтирования у больных с внепеченочным блоком портальной гипертензии представлены в таблице 4.

ДПИ у больных с тромбозом ВВ увеличился на 56,52% и составил 0,46, а после операции на 62,26% (0,53) по сравнению с группой контроля. У детей с кавернозной трансформацией ВВ ДПИ достоверно ($p < 0,05$) повысился на 16,67% (0,24), а после операции составил 0,38 (47,37%). Значение

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубарев А.В., Шитов О.Ю., Сюткин В.Е., Иваников И.О. Портальная гипертензия: диагностические возможности доплеровских ультразвуковых методик // Эхография. – 2001. – Т. 2. №1. – С.6-13.
2. Митков В.В., Миткова М.Д., Федотов И.Г. Оценка портального кровотока при циррозе печени // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – №4. – С.10-16.
3. Мишина Т.П. Состояние центральной гемодинамики при хирургическом лечении внепеченочной портальной гипертензии у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
4. Камалов Ю.Р., Сандриков В.А., Бохан Т.С. и др.

ДПС у детей с тромбозом ВВ и кавернозной трансформацией ВВ увеличилось на 70,11% (0,87) и 16,13% (0,31) соответственно, после операции – на 77,19% (1,14) и 57,38% (0,61) соответственно по сравнению с контрольной группой.

Данные значительные увеличения значений индексов ДПИ и ДПС, характерные для больных с внепеченочной портальной гипертензией, свидетельствуют о том, что улучшение органной гемодинамики печени в эфферентном звене у больных с тромбозом ВВ и кавернозной трансформацией ВВ происходит за счет увеличения артериального притока крови по собственной печеночной артерии.

При исследовании показателей периферического сопротивления выявлено, что в правой и левой ветвях ВВ как при тромбозе, так и при кавернозной ее трансформации отмечается повышение показателей PI и RI до операции и снижение после шунтирования.

В СПА при кавернозной трансформации ВВ значительных изменений не выявлено, при тромбозе ВВ отмечено повышение RI как до так и после ПСШ, PI был снижен до операции и повышен после ПСШ.

В селезеночной вене до ПСШ выявлено снижение PI и RI. После операции данные показатели соответствовали нормальным.

Выявление вышеизложенных изменений показателей периферического сопротивления можно расценить как компенсаторную реакцию на внепеченочную блокаду портального кровотока, направленную на улучшение гемодинамики печени, однако они в ряде случаев сопровождаются повышением периферического сопротивления в эфферентном сосудистом звене, что может отрицательно влиять на центральную гемодинамику, создавая условия для прогрессирования варикозного расширения в порто-кавалных путях оттока. ПСШ – нормализует эти показатели.

Функциональные печеночные пробы значительно не отличались в контрольной группе и группе сравнения, а также у детей до и после операции порто-системного шунтирования.

Таким образом, УЗ-исследование с применением ДС и

Таблица 4

ЦДК является информативным неинвазивным методом, позволяющим в до и послеоперационном периодах оценить состояние порто-печеночного кровотока у больных ВПГ, что дает возможность планировать вариант сосудистого анастомоза и контролировать функцию наложенного шунта. Данное исследование позволяет уточнить причину развития ВПГ.

Полученные данные указывают на то, что при тромбозе ВВ гемодинамические нарушения печени претерпевают более глубокие изменения, чем при каверноме. Результаты исследования установили тот факт, что после СРА при функционирующем шунте значительно снижена, однако сохраняется, портальная перфузия печени. Компенсаторными механизмами, направленными на сохранение адекватной гемодинамики, являются увеличение артериальной перфузии печени, а также изменение периферического сопротивления в эфферентных сосудах печени.

Ультразвуковая оценка диаметра и показателей кровотока сосудов печени: методика определения и значение у здоровых лиц // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. – №2. – С.25-41.

5. Altman R.P. Portal Hypertension // Pediatric Surgery. – St. Louis; Baltimore; Boston: Mosby, 1998. – P.1513-1526.

6. D'Amico G., Pagliaro L., Bosch J. The treatment of portal hypertension: a metaanalytic review // Hepatology. – 1995. – Vol. 22 – P.332-343.

7. Leen E., Goldberg J.A., Anderson W.J., et al. Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis // Gut. – 1993. – Vol. 34. №4. – P.554-557.

Информация об авторах: Юрчук Владимир Андреевич – профессор, д.м.н., заведующий кафедрой, главный внештатный детский хирург Красноярского края, e-mail: mtrunev@mail.ru; Портнягина Эльвира Васильевна – доцент; Складнева Валерия Олеговна – ассистент кафедры, e-mail: skladneva@mail.ru; Ранчаева Наталия Анатольевна – клинический ординатор, e-mail: freed-ego@mail.ru; Юрчук Галина Владимировна – старший преподаватель

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© НИКОЛАЕВ В.Г., ШАРАЙКИНА Е.П., ВЕРИГО Л.И. – 2011
УДК 61(091)

ПОМНИМ ВСЕГДА

Валериан Георгиевич Николаев, Евгения Павловна Шарайкина, Людмила Ильинична Вериго
(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. Статья посвящается талантливому человеку, ветерану Великой Отечественной войны, преподавателю кафедры анатомии человека Красноярского государственного медицинского университета В.В. Гладкову, создавшему анатомический музей.

Ключевые слова: Великая Отечественная война, преподаватель, анатомический музей, Красноярский государственный медицинский университет, история, биография.

ALWAYS REMEMBER

V.G. Nikolaev, E.P. Sharaikina, L.I. Verigo
(V.F. Voino-Yassenetskiy Krasnoyarsk State Medical University)

Summary. The article is devoted to the talented man who established the anatomy museum, to the senior lecturer of the Anatomy Department of the Krasnoyarsk State Medical University, the veteran of the Great Patriotic War, the owner of the military insignias V.V. Gladkov.

Key words: Great Patriotic War, senior lecturer, the anatomy museum Department of Human Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yassenetskiy.

Виктор Васильевич Гладков родился 1 мая 1920 года в с. Устюг Емельяновского района Красноярского края в семье сельских тружеников. С ранних лет он приобщился к физическому труду, приобрел качества настойчивого в достижении своих целей человека и через всю жизнь пронес добросовестное отношение к выполняемому делу и чуткое отношение к людям. После окончания семилетней школы Виктор Васильевич поступил в Красноярскую фельдшерско-акушерскую школу, которую окончил с отличием. В 1938 году он успешно сдал вступительные экзамены в Томский государственный медицинский институт, но помешала Великая Отечественная война: обучение студентов-медиков проходило в ускоренном варианте и шестилетнюю программу они освоили за четыре года. В августе 1942 года Виктор Васильевич был призван в ряды действующей Советской Армии в состав 8-ой кавалерийской дивизии, где прошел путь от младшего врача кавалерийского полка до майора медицинской службы [2].

Виктор Васильевич участвовал в освобождении Орловской, Курской Смоленской, Рязанской областей, Украины, Белоруссии, Молдавии. Вместе с частями советской армии освобождал Польшу, Румынию, Венгрию, Чехословакию. 12 декабря 1944 года в Чехословакии Виктор Васильевич был тяжело ранен и в 1946 году демобилизован по ранению [1].

Вернувшись в родной город, он с 1946 года по 1991 год работал в качестве ассистента, а затем старшего преподавателя кафедры анатомии человека Красноярского государственного медицинского института. На кафедре анатомии во всей широте проявился его яркий талант педагога и организатора. В первые послевоенные годы вуз испытывал острый дефицит преподавательского состава, не хватало учебников и наглядных пособий для проведения занятий со студентами. В это сложное время Виктор Васильевич становится у истоков создания кафедрального анатомического музея.

Он был не только талантливым организатором, но и реформатором музейного дела. У него были поистине «золотые руки». Его оригинальные препараты «сборно-разборных» моделей черепов легли в основу первой краниологической коллекции 1946 года и до настоящего времени позволяют студентам знакомиться со всеми сложными образованиями мозгового и лицевого отделов.

Целенаправленность, заинтересованность и громад-



Фото 1. Старший преподаватель кафедры анатомии человека В.В. Гладков, 1990 г.

ная трудоспособность Виктора Васильевича позволили ему создать в музее отдел сравнительной анатомии, в котором представлены скелеты и внутренние органы представителей различных классов организмов: рыб, земноводных, птиц, млекопитающих и человека. Его руками оформлена панорама филогенеза систем организма, а также собрана коллекция вариантов и редких аномалий развития скелета.

Следующим важным шагом в его работе было освоение бальзамирования трупного материала по методике М.Г.

Привеса. Как творческий человек, он модифицировал методику, и уже в 1963 году в музее появилось значительное количество сосудисто-нервных препаратов, приготовленных по данному методу. Необходимо отметить, что Виктор Васильевич обладал поистине ювелирной техникой препарирования анатомического материала. Созданные им в большом количестве (более 500) прекрасные долговечные анатомические препараты до настоящего времени являются украшением музея.

В.В. Гладков внес большой вклад в методическое обеспечение и создание анатомических препаратов для открывшегося в 1978 году стоматологического факультета. Новая коллекция включала костные экспонаты черепа различной формы, краниометрическими и этническими особенностями мозгового и лицевого отделов черепов, сборные препараты зубных рядов, прикусов, параназальных пазух. Высокой оценки заслуживают его оригинальные препараты по вегетативной системе и лимфатической системе детей.

В настоящее время, в связи с появившимися большими сложностями в получении трупного материала, роль анатомического музея кафедры ещё больше возросла. Все важные топографические образования организма человека, варианты сосудистых анастомозов широко представлены в музее.

Музей кафедры анатомии не только предоставляет широкие возможности для обеспечения учебного процесса на кафедре. Анатомический музей пользуется большой популярностью среди школьников, студентов училищ и других вузов Красноярского края. Его роль в профориентационной работе университета не вызывает сомнений, так как музей посещают в год до 1000 человек.

За участие в Великой Отечественной войне Виктор Васильевич был награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны II степени, медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.», «За взятие Будапешта» и другими. В послевоенное время в 1971 году В.В. Гладков был награжден орденом Трудового Красного знамени, в 1972 году ему был присвоен почетный знак «Отличник здравоохранения», неоднократно общественная и педагогическая деятельность В.В.Гладкова была отмечена грамотами правительства Красноярского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко Н.А. В памяти нашей. – Красноярск: Версо, 2010. – 308 с.

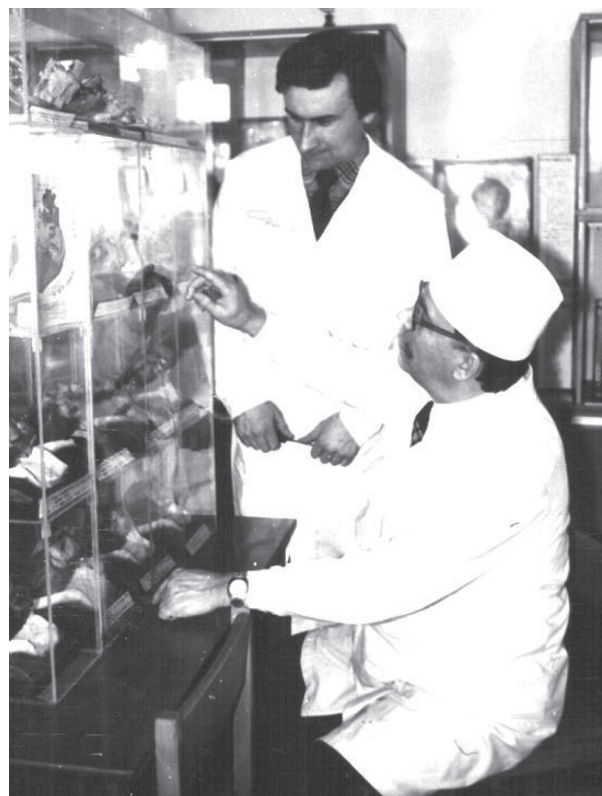


Фото 2. В.В. Гладков и лаборант С. Петров за приготовлением музейных экспонатов, 1987 г.

Сотрудники кафедры анатомии человека с чувством глубокого уважения отдадут дань признательности Виктору Васильевичу как гражданину, патриоту нашей Родины, эрудированному педагогу и организатору анатомического музея университета.

2. Касимцев А.А., Шарайкина Е.П., Медведева Н.Н. М.Г.Привес – основатель кафедры анатомии Красноярского медицинского институт // Вузовская педагогика: Сб. – Красноярск, 2006. – С.3-6.

Информация об авторах: e-mail : Verigo_li@mail.ru, Николаев Валериан Георгиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Шарайкина Евгения Павловна – д.м.н., профессор; Вериге Людмила Ильинична – к.м.н., доцент

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. – 2011

УДК 821 (091)

НЕКОТОРЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ С.А. ЕСЕНИНА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ, КОТОРЫЕ ПРИВЕЛИ ЕГО К НЕОТВРАТИМОЙ ТРАГЕДИИ

Николай Фёдорович Неделько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев)

Резюме. С.А. Есенин – «величайший поэт мира», «величайшее национальное явление в русском искусстве». В статье акцентируется внимание на наследственной предрасположенности – патологическом развитии личности поэта – психопатии, осложненной депрессией, алкоголизмом и алкогольными психозами.

Ключевые слова: С.А. Есенин, наследственная предрасположенность, психопатия, депрессия, алкоголизм, алкогольные психозы.

SOME PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL ASPECTS OF THE MENTAL STATE OF HEALTH OF S.A. YESENIN AT YOUNG AGE WHICH HAS LED TO INEVITABLE TRAGEDY

N.F. Nedelko

(Irkutsk State Medical University)

Summary. S.A. Esenin – «the greatest poet of the world», «the greatest national phenomenon in Russian art». In clause brings to a focus to hereditary predisposition – pathological development of the person of the poet – psychopathy, the complicated depression, alcoholism and alcoholic psychoses.

Key words: S.A. Esenin, hereditary predisposition, psychopathy, depression, alcoholism, alcoholic psychoses.

«Я тысячами душ живу в сердцах
Всех любящих, и, значит, я не прах,
И смертное меня не тронет тленье».
Микеланжело Буонарроти

«Я ль виноват, что я поэт
Тяжелых мук и горькой доли,
Не по своей же стал я воле –
Таким уж родился я на свет...»
С. Есенин

В предыдущей статье [35] мы попытались по возможности подробно провести ретроспективный анализ психического состояния здоровья Есенина в детстве, отрочестве и юности. Акцентировали внимание на самом главном – медико-психологическом аспекте – наследственной отягощенности психопатией, которая сказалась на формировании невротической депрессии у поэта.

Продолжая исследование в этом же направлении, в настоящей работе, отдавая предпочтение подлинному Есенину без лакировки, приукрашивания, приукрашивания и умолчания о ряде существенных фактов биографии поэта, мы попытались реконструировать страницы жизни и творческой деятельности Есенина в молодые годы, обратив особенное внимание на его психическое состояние здоровья.

Известно, что характер, конституциональная предрасположенность, судьба, весь жизненный потенциал выдающихся личностей определяются не только наследственностью, но и повседневными привычками, в том числе и вредными, особенностями воспитания и окружающей среды, характером питания и др. При этом формирование характерологических особенностей личности оказывает сильное влияние на психическое и физическое состояние здоровья его, и зачастую определяют весь его жизненный путь.

Некоторые «исследователи» считают, что алкоголиком Есенин стал только после смерти. Таким и старались «запахнуть» его в историю. Но это совершенно не так. Наследственный алкоголизм поэта – это не «легенда» о том, что он изредка бывал «навеселе», выпивал только «ради случая», был «слегка выпивающим», а нелегкая, тягостная и неизбежная тема, требующая осмысления и понимания, не изувечив которую мы не поймем, почему он так скоропалительно расстался с жизнью.

К сожалению, никто и никогда не позаботился привить юноше иммунитет от пристрастия к «зеленому змию». Многие стремились пригладить образ Есенина, облить его елеем, лишить реального человека индивидуальных черт, превратить в сказочный миф, красивую легенду – благодаря всему этому о пагубной страсти поэта к алкоголю, который усугубил наследственную патологию, стремились умолчать.

Дурной пример, образец молодечества, ухарства, «широкой разгульной души» подавал всенародно кутящий дед Федор. «Московский озорной гуляка» – это всего лишь копия с него. Следует также к этому добавить, что дядя Есенина страдал тяжелой алкогольной зависимостью. В семье поэта все пили. Он сам признавался незадолго до смерти: «У нас в семье так со всеми было. Почти алкоголики, а на 30-м году бросали».

У Есенина тесно были взаимосвязаны потребность в алкоголе, алкогольная настроенность и питейное убеждение. Но если потребность в спиртном ему удавалось иногда погасить, то от настроенности избавиться было трудно, и уж совсем тяжело было отказаться от питейного убеждения, а оно-то как раз – ведущий признак алкоголизма.

Как мы уже отмечали [35], начиная с 1911 г. и на протяжении всей последующей жизни, Есенина не покидают непроходящие, пристальные, суицидальные мысли и намерения.

В результате ощущения дискомфорта, Сережа в неполных 17 лет вопрошает: «...Тяжелая, безнадежная грусть! Я не знаю, что делать с собой. Подавить все чувства? Убить тоску в распутном веселии? Что-либо сделать с собой такое неприятное?...».

В 1911-1912 гг. Есенин проявлял себя, как рьяный вегетарианец и толстолец. С 1913 г. он со своими убеждениями расстался и начал покуривать и выпивать [32].

С одной стороны природа щедро одарила гениального Есенина, с другой же – словно мину замедленного действия подложила под здоровье и жизнь поэта. С первой же рюмки маятник зловещего механизма заработал. Заработал он рано, с 1913 г.

В январе 1914 г. будущий поэт писал, что весь вечер болтали с одним знакомым и, конечно, распили вишневки [40].

В год первых успехов Есенина, когда он, сдружившись с Н.Клюевым, был предметом ласки и любви московских салонов ... «розовый мальчик уже напивался» (Г. Гребенщиков) [46].

В 1915 г. Есенин писал М. Мурашеву: «...свободен будешь, приезжай... только уже без спирта, а то я спился было совсем».

В мае 1915 г. Есенин, узнав, что у матери есть внебрачный сын, которого она нагуляла на стороне, нахамил ей, и на гулянке «при проводах призвынников» впервые так напился, что чуть не умер. Е. Есенина запомнила, что когда брат «отравился вином», мать воскресила сына старым народным средством [28].

В июне Есенин пишет в Константиново А. Сардановской: «... Вечером буду пить пиво и вспоминать тебя».

А. Белый вспоминал, как Есенин весной 1918 г. появился в Москве: «...У Есенина появились тревожные симптомы, нервная расшатанность, и стала появляться, как исход, как больные искания, склонность к вину...» [16,41].

Истоки болезненного пристрастия к алкоголю у Есенина наметились еще до образования имажинистской группы (январь 1919 г.), более того, вообще до переезда Есенина из Петрограда в Москву [41].

С 1919 г. Есенин стал переживать какой-то глубокий кризис, который и в последующие годы стал повторяться в виде «тягчайшей душевной драмы», «душевной трагедии» (Г. Городецкий, И. Евдокимов, А. Кусиков). Внешне это выразилось в его буйстве, во всяких скандалах и выходках. Это был бунт большого сердца и большого ума против окружающей его немоты.

Душевная драма или трагедия Есенина – это борьба двух противоположных начал: наследственная отягощенность, которая неоднократно наталкивала его на попытки уйти из жизни, и любовь к жизни, которую он любил «позвериному», так нежно, пылко и страстно.

Ю. Анненков [16,25] так описывает встречу с Есениным в 1920 г.: «...и мы снова провели пьяную ночь, ...вино выпивалось, бутылка билась вдребезги... Дальше начинался матерный период. Виртуозной скороговоркой Есенин выругивал... «Малый матерный загиб» Петра Великого (37 слов)... И «Большой загиб» (260 слов)...».

Т. Мачтет в октябре 1920 г. фиксирует в дневнике: «Не знаю отчего, но Есенин сильно пьет...» [25].

В начале 1920 г. у А. Мариенгофа завелась подруга (актриса камерного театра – А. Никритина. – Н. Н.), к которой Есенин ревновал. А когда его друг не ночевал дома, поэт напивался. Напивался один [26].

Есенин понимал, что слава «первого русского поэта» не отделима от славы «хулигана и скандалиста». Поэт «скандалил» и «похабничал» «для того, чтобы ярче гореть». Тяжелые внутренние конфликты разрывали его на части, заставляя погружаться в угарный смрад кабаков и забегаловок. Постепенно Сергей начал привыкать пить. Пока это было не так заметно. Пил как все, «по-русскому обычаю». Даже осознавал свое пьянство. Алкогольная зависимость складывалась у него вполне заурядно и прозаически.

В мае 1921 г., находясь в Самаре, Есенин писал: «...Больше, конечно, так пить я уже не буду, а сегодня... даже совсем отказался... Боже мой, какая это гадость, а я, вероятно, еще хуже бывал». Жаловался он на свое пьянство и Н. Вольпин, которая его успокаивала, что «не такой уж плохой он пропойца, пьет не водку, а вино – и по три-четыре дня совсем бывает трезв – тогда и работает!». «...Весь 20-й и 21-й годы Есенин пил умеренно...» [8,26,31].

«Неоднократно было проверено: Есенин пьет целые ночи и мало пьянеет» – вспоминал И. Старцев, имея в виду зиму 1921 г. [40].

По-видимому, алкоголизм у Есенина достиг такого уровня, что из умеренно потреблявшего он постепенно превратился в неумеренно употреблявшего алкоголь. В отличие от нормального, патологического влечение у него свидетельствует о превращении приема алкоголя в самоцель – единственно для достижения состояния опьянения.

Известно, что изменение толерантности [Т] (переносимости) к алкоголю проявляется по-разному на разных стадиях болезни. На I стадии алкоголизма Т непременно нарастает и превосходит первоначальную раза в 3. На II стадии Т достигает наивысшего значения и далее многие годы держится примерно на одном уровне.

Так что, судя по «алкогольной биографии», по изменению Т к алкоголю и другим признакам, мы можем говорить пока о I и II стадиях алкоголизма у Есенина.

Следует отметить, что тема пьянства в поэзии Есенина вообще не возникла до 1921 г. В стихотворениях «Хулиган» и «Исповедь хулигана» нет и намек на приверженность поэта к алкоголю. Тем не менее, он начал сильно злоупотреблять в 1920-1920 гг. [14]. Встреча Есенина с Дункан лишь послужила некоторым стимулом, ускорившим и усилившим тягу к алкоголю.

В кафе «Стойло Пегаса» всю ночь напролет не только читали стихи с эстрады, но и хорошо-крепко пили-гуляли. И. Шнейдер [40] вспоминал, что «Стойло...», в котором поэт считал себя полновластным хозяином, сыграло трагическую роль в его жизни: водку ему там подносили безотказно, а она действовала на него дурно. Расцвет «Стойла...» – это 1919-1920 гг.

Вспоминает И. Старцев: «Объявлено заранее выступление Есенина в «Стойле...», но, по-видимому, у него очередной приступ депрессии, и выступать не хочется; но выступать все же придется, и тогда он напивается [40]. И так каждый год, и последующие годы перед каждым публичным выступлением.

5 мая 1922 г., перед отъездом за границу, Есенин писал Н. Клюеву: «Очень уж я устал, а последняя моя запойная болезнь совершенно меня сделала издерганным...». Это свидетельствует о том, что к этому времени у поэта вполне сформировалась алкогольная зависимость (АЗ).

Формы злоупотребления при АЗ разнообразны. Они могут сопровождаться псевдозапойми, которые возникают при III стадии заболевания. Следует подчеркнуть, что вышеуказанные запои, как правило, сочетаются с алкогольным абстинентным синдромом [ААС] (похмельный синдром).

В расцвете своего творческого дарования 21 сентября 1921 г., в день рождения Есенина в богемном салоне художника Г. Якулова встретились две заблудшие души – Айседора Дункан и Сергей Есенин. Айседоре тогда было 45 лет, а Сергею – 26 лет.

Встреча с Дункан и впрямь оказалась для Есенина губительной. До романа с гениальной «босоножкой (Дункан танцевала босиком. – Н. Н.), злоупотреблявшей алкоголем», длительных запоев за поэтом не водилось. Да, он пил, «заливая глаза вином», но от случая к случаю, как «сто тысяч таких же в России».

Конечно, уже тогда Есенин был влюблен в славу Дункан, но, когда он увидел эту восхитительную, «волооку Геру», в нем вспыхнула страсть, «половодье чувств». А может быть сильное сексуальное чувство? Да, возможно. Позже Есенин говорил: «Была страсть, и большая страсть. Целый год это продолжалось, а потом все прошло и ничего не осталось...».

Дункан и Есенин были две психопатические личности, похожие друг на друга своей судьбой и взглядами на жизнь. Оба находились в состоянии депрессии и душевного одиночества, не имели постоянного места жительства, любили выпить, оба были мечтателями и грезили своими несбыточными невротическими фантазиями. Они были одного взрывного характера, одного психологического типа, с одним и тем же невротическим взглядом на мир и на свою судьбу. Айседора до безумия влюбилась в молодого, красивого и талантливого поэта. Она не только не стеснялась своей любви к Есенину, но и всячески ее демонстрировала. Это была конгениальная, типично невротическая и истерическая пара. Сергей был агрессивным партнером, Айседора – уступчивым.

Есенин любил Айседору, не мог не любить в силу своего невротического характера. Но и ненавидел, особенно когда напивался. Любовь и ненависть переплетались у них в каком-то фантазмагорическом клубке. Сексуальные отношения между супругами были противоречивы и строились на

ее потребности угождать своему «ангелу». В Сергее, наоборот, проявлялось постоянное желание унижить ее гордость. Без сомнения, Дункан была самой настоящей мазохисткой. Они оба были одинаково капризны, деспотичны и вызывающе вели себя на людях.

По Москве поползли сплетни, что Есенин женился на «богатой старухе». Масло в огонь подливали и «друзья»-собутельники, для них она была «Дуней с Пречистенки».

Сцены любви и счастья у влюбленных сопровождался эпизодами пьянства, вульгарными ругательствами и мужицким рукоприкладством, после чего Есенин надолго покидал особняк.

Играя на тщеславии и честолюбии Есенина, Дункан решила вырвать поэта из этого болота и показать ему мир, где он смог бы действительно получить мировую славу. Есенин не смог удержаться от такого заманчивого предложения.

Есенин вовсе не собирался путешествовать в качестве мужа своей знаменитой подруги. Он намеревался покорить Европу и Америку своей поэзией, собирался «показать Западу, что такое русский поэт...».

После регистрации брака 2 мая 1922 г. Есенин и Дункан улетают за границу (10 мая 1922 г.).

С этого времени началась скандальная слава Есенина «в мировом масштабе». Он пил и скандалил во многих столицах мира.

В Берлине на Есенина все чаще наваливались приступы депрессии, и он беспросыпно пьянствовал и устраивал скандалы. На вечере белых писателей он требовал «Интернационал», а в Париже издевался над русскими белогвардейцами, в отставке, ставшими «ресторанными шестерками». В обоих случаях поэт якобы был избит [16].

Вот такие воспоминания оставила Н. Крандиевская-Толстая о «хулиганских наскоках» Есенина в Берлине: «... Айседора царственно скучала. Есенин был пьян, невесело, по-русски пьян, философствуя и скандаля...» [23].

За границей Есенин чувствует бесцельность своего времяпрепровождения, теряет самообладание, бросает пить и начинает лечиться. Затем снова поддается «зеленому змию». Поэта постоянно гложет смертельная, невыносимая, особенная тоска по России, которая становится лейтмотивом его ощущений и переживаний.

В 1922 г. И. Шнейдер получил из Брюсселя от Есенина письмо, в котором пишет, что «дал зарок и не будет пить до октября. Все далось мне через тяжелый неврит (алкогольный полиневрит. – Н. Н.) и неврастению...». Данное обещание поэт выполнил, но, спустя два месяца, снова запил.

Л. Кинел [14] писала, что поняла тогда, почему у Есенина лицо серого цвета и синеватые губы и почему он часто бывает так напряжен. Он пил несколько лет, пил тяжело, как пьет большинство русских.

Во время поездки Есенина и Дункан по Европе и Америке Есенин понял, что является «молодым мужем знаменитой Дункан», а не известным русским поэтом. А тут еще разыграла болезненная есенинская мнительность! Это была настоящая трагедия для него! Он видел постоянно этого «молодого мужа» на страницах газет и журналов. А слова-то были иностранные, враждебные для него. Языком он не знал. И это при его-то гордости! Есенин становился злой, как демон, завидую и ревную к европейскому имени и мировой славе Дункан.

И поездка превратилась для Есенина в сплошную муку, пытку. Он сломался. Позже поэт вообразил себе, что только скандалами он сможет привлечь к себе внимание и известность. Ему нужно было, чтобы его знали и заметили.

В Америке имели место выходки отчаявшегося человека. Отсюда происходили приступы депрессии и ностальгии, частое пьянство, дебоши, постоянная нервозность. Есенин считал, «что Америка не приняла и не оценила его как поэта». Эта неудача все более угнетает его. Мечта добиться всемирной славы провалилась.

Есенин и Дункан приехали в Америку во время «сухого закона». А поскольку оба любил выпить, то им приходилось довольствоваться таким чудовищным самогоном, который, по словам Айседоры, мог «убить слона». В результате этого здоровье (психическое и физическое) поэта было резко подорвано.

Поведение Есенина в начале 1923 г., конечно, подтверждало определение Айседоры – «шаловой как ветер». Однажды, на вечеринке еврейских поэтов в Нью-Йорке супруги изрядно выпили, и поэт, читая сцену из «Страны Негодяев», неоднократно произнес слово «жид» вместо «ев-

рей». Многими это было воспринято как оскорбление, и намек на Л. Троицкого. Вечеринка закончилась тем, что пьяный Есенин устроил скандал и пытался будто бы выброститься с 5-го этажа (демонстративно-шантажная попытка самоубийства. – Н. Н.).

Отрезвев, Есенин написал Мани-Лейбу хитрое письмо, в котором выдумал, что у него был эпилептический припадок. «Это у меня та самая болезнь, которая была у Эдгара По, у Мюссе. Э. По в припадке разбивал целые дома», – писал поэт.

Л. Файнберг, который присутствовал при инциденте, впоследствии говорил: «Нет, Есенин не был антисемитом в глубоко укоренившемся «философском» смысле... Он был большой, запутавшийся гений. Как-то он провозгласил всемирную любовь к евреям и еврейским друзьям. На следующий день он назвал тех же друзей «грязными евреями». Но то был не антисемитизм, а выходки больного воображения» [27].

В феврале 1923 г. разразился самый грандиозный скандал в парижском отеле «Крийон», где Есенин в пьяном безумии перебил зеркала и стекла, переломал мебель, рамы и двери, избил портье. С трудом он был усмирен полицией и доставлен в ближайший участок.

27 мая 1923 г. Есенин устроил аналогичный дебош, после которого Айседора с помощью полицейских отправила его в психиатрическую клинику, где поэт находился три дня [14,16,26,40,57].

По заключению мэтра европейской психиатрии Пьера Жане через три дня Есенин был выписан из клиники. В 1962 г. И.Б. Галант, зав. кафедрой психиатрии, полемизируя с будущим врачом Е. Черносвитовым, допускал, что «если бы пролечили (Есенина – Н. Н.), может быть, он и остался бы жив, а не повесился» [57].

В Берлине перед отъездом в Москву, Есенин выступал на эстраде со стихами. Он был вдрызг пьян. Когда аплодисменты стихли, поэт вдруг начал ругать публику, увидев жену М. Горького, М.Ф. Андрееву, покрыв ее матом. Разбив об пол стакан с водкой, он «всею душой» начал читать «Исповедь хулигана» [16,24,26].

Будучи за границей, Есенин столь остро почувствовал бездуховность Запада, незащитность человека и природы, особенно в Америке, где всемогущий «бог» – доллар и бизнес. «Только в России дышишь по-настоящему», – говорил поэт.

Скандалы, дебоши, эпатажные выходки Есенина – это сознательная и рассчитанная форма привлечения к себе внимания. Это не контролируемые и болезненные проявления, о которых он, протрезвев, очень сожалел. Г. Маквей [27] считает, что в основе скандалов поэта лежала якобы самореклама, а не его болезненные проявления.

Связь Есенина с Дункан, поездка за границу ради приобретения мировой славы – это результат воздействия жестких установок «гордого Я», которое заставило поэта становиться ведомым, любить то, что не хочется любить, делать то, что душе противно, терпеть ущемления самолюбия, человеческого достоинства, гордости. Потеря себя, по словам Кьеркегера, – это «болезнь смерти» [26].

За границей Есенин работал мало, написал цикл лирических стихотворений, «Страну Негодяев», первый вариант «Черного человека» («Человек в черной перчатке»).

В. Наседкин [33] впоследствии писал о страшных эпизодах, когда ряженный Есенин перед зеркалом говорил со своим двойником – черным человеком: «Эта жуткая лирическая исповедь требовала от него колоссального напряжения и самообладания. Я дважды заставлял его пьяным в цилиндре и с тростью перед большим зеркалом с непередаваемой нечеловеческой усмешкой, разговаривавшим со своим двойником – отражением или молча наблюдавшим за собою и как бы прислушивающимся к самому себе».

3 августа 1923 г. Есенин и Дункан прибыли в Москву. Поэт был в нетрезвом состоянии. В припадке ярости он успел разбить оконные стекла в купе.

Есенин уезжал за границу психологически надломленным, вернулся – психологически сломленным и тяжело больным человеком.

Вновь возникавшие внутренние и межличностные конфликты слишком сильно воздействовали на его ранимый невротический характер. Невроз «поиска славы» стал проявляться открыто в Есенине не только, когда он был в нетрезвом виде. Сергей пытался разрушить свой божественный об-

раз скандалиста и пьяницы, вернуться к обычной спокойной жизни, но его все сильнее и сильнее засасывали «смертная тоска» и пагубная алкогольная зависимость.

3 сентября Есенин поселился у Галины Бениславской, которая стала для него самым близким человеком: сначала возлюбленной, потом женой, другом, нянькой. Сергей был не только привязан к Гале, он любил ее и мучительно ревновал. Началась жизнь, с одной стороны счастливая, с другой же – полная нечеловеческого напряжения, самоотверженности и самопожертвования со стороны Гали. Есенина, которому нельзя было пить (после небольшой дозы алкоголя он становился тяжелым и невменяемым), постоянно одолевали «друзья»-собутельники и «мужиковствующие» – А. Ганин, П. Орешин и С. Клычков.

Есенина всю жизнь тянули в разные стороны – прихлебатели, прилипалы, евщие и пившие за его счет, провоцировавшие его на шумные скандалы, с подленьким удовольствием созерцавшие пробуждающегося в нем во хмелю «черного человека», а затем разносившие сплетни и искусные интриги по всей Москве. Галя без единого слова упрека разыскивала поэта по значным местам и буквально волоком притаскивала домой.

В сущности, всю жизнь Есенин был одинок, и при всей своей публичности и свехобщительности, настоящих преданных друзей у него не было: «И нет за гробом ни жены, ни друга», – предрекал он. Раньше писал: «Средь людей я дружбы не имею». К своим собственным детям Есенин относился с прохладцей, кроме дочери Татьяны, которой гордился.

С женщинами и женами у поэта было еще сложнее. Любили его все и всегда, любого – буйного, хмельного и похмельного, любили и нежным, и хамом. А им он, увы, мог быть. У него все круче менялся характер – все чаще прорывались болезненная мнительность, подозрительность, буйство и хамство.

С осени 1923 г. Бениславская испила свою горькую чашу до дна, когда она и ее подруги С. Виноградская и А. Назарова боролись за Есенина с таким отчаянием и остервенением со всей этой «нищенствующей братией», которая спаивала поэта. Она рассказывает о жесточайших, болезненных, запойных состояниях Сергея, о его сложившейся алкогольной зависимости.

Бениславская описывает страшную в своем надрыве Есенинскую повседневность, его взлеты и падения, его нежность и жестокость, ревность и неверность, его жуткие запои и короткие просветления, когда он писал свои удивительные по содержанию, красоте, прозрачности и пронзительности стихи.

Своей жизнью и смертью (она застрелилась через год после самоубийства Есенина на его могиле. – Н. Н.) Бениславская заслужила право рассказать истинную правду о жизни и трагедии поэта.

В октябре 1923 г. Клюев, побывавший у Есенина, писал презрительно: «Я живу в непробудном кабаке, пьяная есенинская свалка длится днями и ночами. Вино льется рекой...». Впечатления от московской жизни и составят чуть позже «Бесовскую басню про Есенина» [2].

В декабре 1923 г. состоялся товарищеский суд по «делу четырех поэтов», на котором поэтам вынесли общественное порицание за хулиганство, пьянство, дебоширство и отвергли обвинения в антисемитизме. В заключительном слове Есенин подтверждает, что хулиганил и дебоширил и в Москве, и за границей, «но ведь я скандалил хорошо, я за русскую революцию скандалил». Еще он добавляет, что через эти скандалы и пьянство он идет к «обретению в себе человека» [11,17,24,41,60].

«Известия» от 12 декабря 1923 г. в отчете о суде сообщили: «Поэты Мариенгоф и Рабинович отметили, что Есенин совершенно спился, что он опасно болен, что он близок к белой горячке и что его необходимо лечить».

С 17 декабря 1923 г. у Есенина начинается «больничный период»: клиника для нервных больных на Б. Полянке, 52; Шереметьевская больница; Кремлевская больница.

20 января 1924 г. Есенин ушел из лечебницы в кафе «Домино», где устроил дебош с перевертыванием столов и стульев. Освидетельствование показало, что пациент был в состоянии «полного опьянения».

В начале февраля поэт был выписан из больницы на Полянке, а 9 февраля 1924 г. случилось аналогичное происшествие в кафе «Стойло Пегаса». Есенин на этот раз был в состоянии легкого опьянения».

20 марта 1924 г. Есенин поступил в клинику П.Б. Ганнушкина. В этот же день был выписан. Первоначальный диагноз в регистрационной карточке – алкоголизм (из архива клиники) [40].

После возвращения на родину наступило самое трудное для Есенина время. Организованная травля поэта еще сильней подорвала его здоровье. Как отмечает Э. Хлысталов [55], в период с 1923 по 1925 гг. на Есенина было заведено 12 уголовных дел. В момент задержания в 8 случаях поэт был в состоянии алкогольного опьянения различной степени.

Л. Повицкий [14,40] рассказывал, что за обедом Есенин выпивал бутылку коньяка, что это была его обычная норма. К еде он почти не дотрагивался.

В 1922-23 гг. пьянство у Есенина было налицо: поэт принимал большие дозы алкоголя ради самого опьянения. В 1924-25 гг. уже имелся полный набор основных симптомов хронического алкоголизма. Раньше поэт мог притворяться более пьяным, чем был на самом деле, теперь же было все наоборот. Если раньше его хулиганские выходки были нередки игрой, своего рода саморекламой, то теперь они чаще свидетельствовали о полной потере контроля над своим поведением в опьянении [30].

По воспоминаниям П. Соколовой, Есенин оставлял впечатление неуравновешенного человека. Много пил. У него даже была собственная концепция, почему ему необходимо пить. Это было связано с нарушением функции вестибулярного аппарата. Его качало. Такое состояние то ли проходило, то ли теряло для него остроту, когда он выпивал. Есенина неоднократно надо было охранять от петли, тяготение к которой превращалось для него в некую манию [40].

В Чернявский в своих воспоминаниях верно передал невротические переживания и самообвинения Есенина, вызванные его внутренними конфликтами и алкогольной болезнью: «...Когда я попытался попросить его...не так пьянствовать и побережь себя, он вдруг пришел в страшное, особенное волнение: «Не могу я, ну как ты не понимаешь, не могу я не пить... Если бы я не пил, разве мог бы прожить все, что было?» [14,20,26].

«Чувство смерти, – говорил Есенин, – преследует меня. Часто ночью во время бессонницы я ощущаю ее близость... Это очень страшно. Тогда я встаю с кровати... и начинаю быстро ходить по комнате, читая книгу...».

С. Есенин с М. отправился к Дункан. «Вдруг ему показалось, что кто-то вошел в дом, что это идут за ним; он заметался по комнате и выскочил со 2-го этажа. На извозчике..., словно убегая от кого-то, он примчался домой. Он подробно рассказал, как за ним пришли, как он выскочил в окно; требовал скорее ужинать, т.к. скоро «они» явятся за ним... Но он «их» перехитрил. Он уже заготовил веревку, и когда «они» придут, он спустится по веревке с 7-го этажа... Уставши, он лег спать, забыв под утро о ночном преследовании» [9,18,40].

После чрезмерного опьянения Есенина одолевала бессонница. Он то и дело просыпался, т.к. его мучительно преследовали зрительные галлюцинации в виде какой-то мрачной и молчаливой личности, стоявшей в углу. Галлюцинации сопровождалась истерическими возгласами и требованиями оставить его в покое (Н. Вержбицкий, А. Мариенгоф).

Н. Тихонов вспоминает, как С. Есенин рассказывал ему о своих кошмарах (большая серая птица садится на решетку кровати и качается). Все это могло быть признаком развивающейся мании преследования [8,19,28,40].

В сентябре 1925 г. Есенин уезжает на Кавказ. Жизнь его там была очень насыщена: поэтические встречи, кутежи и попойки, знакомство с русскими и грузинскими поэтами, журналистами, художниками. Поэт никак не мог освободиться от своего внутреннего психологического конфликта. Есенина беспокоило постоянное ощущение смерти, он был наполнен чувством страха и безнадежности. Какие-то необъяснимые импульсы одолевали поэта. Иногда его посещали суицидальные мысли.

Несмотря на все это, Есенин вступил в период максимального подъема своего творчества. Стихи рождались в его голове как бы одним мощным потоком.

Дочь прекрасной армянки Шаганэ вспоминает: «Мама очень ценила его (Есенина. – Н.Н.) как поэта, но между ними сложились весьма непростые отношения. Страстная любовь не могла длиться долго. Дело в том, что Есенин просто безбожно пил, что претило ее уточненной натуре. После тяжелых, многочасовых пьянок он требовал, чтобы мама садилась

рядом и утешала его...» [6].

Из цикла «Персидские мотивы» прекрасной «персиянке» было посвящено много стихов, но самое светлое, пронзительное и музыкальное – это «Шаганэ ты моя, Шаганэ!», которое было посвящено вместе с автографом прелестной юной Шаганэ Тальян, у которой было лицо «похожее на зарю».

Душевное одиночество и душевные переживания поэта проявились в его стихах, полных самых пессимистических и безнадежных настроений, полных мыслей о смерти и неудавшейся жизни – «Письмо матери», «Ответ», «Письмо деду», «Метель».

Современники стали подмечать у Есенина первые признаки начинающейся кульминации той бессознательной ненависти к себе, которая стала выливаться у поэта в поступки, приведшие к психическому и духовному саморазрушению (А. Воронский).

Есенин был наполнен чувством безнадежности. Его силы подошли к концу и уже не могли противостоять саморазрушительным тенденциям. Даже болезнь поэта в Баку явилась результатом подсознательных импульсов саморазрушения. Врачи предупреждали его: «Если не бросишь пить, через три месяца смерть». По выходе из больницы Есенин запил нарпалалу.

В. Ходасевич удивляется: «...что так «крыть» большевиков, как это публично делал Есенин, не могло и в голову прийти никому в Советской России; всякий, сказавший десятую долю того, что говорил Есенин, давно был расстрелян. Относительно же Есенина был только отдан в 1924 г. приказ по милиции – доставлять в участок для вытрезвления и отпустить, не давая делу дальнейшего хода» [56].

8 марта 1925 г. Есенин знакомится с С.А. Толстой, внучкой Л.Н. Толстого. Сергей давно примеривался к звучанию своей фамилии среди славных имен России. И вот поэт окончательно выбрал Софью Андреевну.

21 марта 1925 г. Есенин написал Бениславской записку: «Милая Галя! Вы мне близки как друг, но я Вас нисколько не люблю как женщину». Тем самым он беспощадно рубил связывающие их нити, причинив ей несоизмеримую психологическую травму. Расстался Сергей с Галей грубо, тяжело переживал разрыв с ней, но ничего с собой поделаться не мог. Гордость руководила его поступками.

Перебравшись на квартиру Толстой, Есенин сразу же понял, что они совершили большую ошибку, что они разные люди, с разными интересами и взглядами на жизнь. В результате психологической несовместимости стало усиливаться негативное и агрессивное отношение поэта к будущей жене.

Несмотря на разрыв с Бениславской, который тяжело отразился на психологическом комфорте Есенина, он, напившись, приходил к ней переночевать и выяснять отношения.

Есенин не хватало настойчивости и твердости собственного характера, чтобы освободиться от своих дурных и пагубных привычек. Он стал встречаться с другими женщинами, не ночевал дома, в нетрезвом виде устраивал скандалы.

7 июня 1925 г. по приезде в Константиново, на Троицын день, Есенин пил иступленно несколько дней и извел всех. Самодурствовал, буянил, измучил себя и окружающих. Плакал, рыдал, распевал матершинные песни, разбил окна, пытался избить свою мать.

Он был совершенно неуправляемым. Его капризы и причуды принимали болезненные формы. После скандала в деревне Есенин держался 4 дня, а потом снова запил [14,18,21,40,47,60].

28 июля 1925 г. будущие супруги приехали в Баку и поселились на даче П. Чагина в Мардакянах. Толстая сообщила В. Наседкину: «Изредка...Сергей брал хвост в зубы и скакал в Баку, где день или два ходил на голове, а потом возвращался...зализывать раны». Во время очередной пьяной выходки Сергея задержали и доставили в отделение милиции.

Есенин стал относиться к Толстой с все большей неприязнью. Находясь в состоянии психологического самоуничтожения, он заливал свою душу вином.

18 сентября 1925 г. состоялась регистрация брака С.А. Есенина с С.А. Толстой.

Новая жена не пробудила в сердце Есенина не только любви, но даже симпатии. Чтобы заглушить угрызения совести в содеянном, он, как никогда, стал злоупотреблять алкоголем. Это были последние и, может быть, самые страшные запойные дни, которые сопровождалась разбиванием вдребезги посуды, зеркал, опрокидыванием столов, стульев как в ресторане «Амбир», так и дома. Как-то в пьяном угаре

Есенин перебил переносицу своей жене [17,18,40].

И. Грузинов вспоминает: «...На Остоженке подали чай. Есенин уходит... в другую комнату. Выходит крайне раздраженный. Неожиданно хватает огромный медный поднос и... бросается на Наседкина. Есенин был вне себя... Он стал разговаривать с призраками, бросался на воображаемых врагов, сжимая кулаки и скрежеща зубами. Это был припадок настоящего неистовства. Припадок продолжался около получаса... Он был смертельно бледен с помутившимися невидящими глазами» (И. Грузинов, В. Наседкин).

Приведенный случай свидетельствует об углублении личностных изменений поэта в течение алкогольной болезни, появлении психотических эпизодов, возможно, по типу вербального галлюциноза, а также абортивного делирия. Можно предположить, что у Есенина развился эпизод патологического опьянения с сумеречным расстройством сознания, что отражает усиления эпитимных (эпилептоидных) личностных особенностей и может трактоваться как проявление «органических» изменений в нервно-психической сфере поэта (В.С. Собынников).

Г. Серебрякова рассказывает, как появился у них в доме Есенин крайне изможденный, с лицом испитым, землистым, человек без возраста. Уже тогда были распространены слухи о белой горячке у поэта. Выпив немного, он сразу сильно охмелел. Не было сомнения, что «уже тогда больные мысли о самоубийстве, о неизбежной скорой смерти терзали его. Нескольким раз он повторил в разговоре: «Сколько еще мне осталось ходить по этой беспокойной, взбаламученной земле?» [51].

Осенью 1925 г., как говорит Есенин, ночью он хотел утопиться в Неве. Поэт был тяжело болен, приближалась развязка. У него начиналась мания преследования. Ночевал однажды Есенин с Сахаровым у Аксельрода. Пили, опьянели и уснули. Ночью Сахаров просыпается от навалившейся на него какой-то тяжести и чувствует, что его кто-то душит. Открывает глаза и с ужасом видит вцепившегося ему в горло Есенина. Его трясло, как в лихорадке. Он спрашивал как бы про себя: «Кто ты? Кто?». Вскоре он уснул. Под утро ночевавшую компанию разбудил звон разбиваемого зеркала. Посреди комнаты, в слезах, стоял Есенин [50].

В октябре 1925 г. Есенин, выпивши, на квартире Н. Асеева устроил кавардак с каким-то беллетристом. «Вообще галлюционирование на темы преследования, заговора, засады против него (Есенина – Н. Н.), очевидно, давно и прочно овладело его фантазией», – вспоминал поэт [50].

В ноябре месяца В. Кириллов встретился с Есениным в столовой Союза писателей. Он с каким-то ожесточением пил стаканами водку. Он скоро захмелел и потерял сознание. На следующий день поэт говорил: «Я устал, я очень устал, я конченный человек... Я душой устал... У меня в душе пусто...» [50].

Вот такие воспоминания оставил о Есенине хорошо знавший его В.С. Рождественский: «За ним вообще после возвращения из-за границы стали замечаться некоторые странности. Он быстро переходил от взрывов веселья к самой черной меланхолии, бывал замкнут и недоверчив».

«Есенин пугал окружающих сосредоточенной мрачностью, склонностью к бредовым самобичующим разговорам. Его черная меланхолия уже граничила с психическим расстройством [17,20,45,48].

Незадолго до своей смерти Есенин рассказывал А. Луначарскому: «...но когда я пьян, я ничего не понимаю, я не помню, что говорил... Теперь опять в суд позовут. А я просто не могу еще оторваться от этой подлой водки» [54].

Есенин, сильно пьяный, говорил Ф. Раскольникову: «... мне так тяжело, что другой раз приходится в голову взять и покончить с собой самоубийством, чтобы хоть этим обратить внимание на тяжелое положение литературы...» [44].

Е. Сокол вспоминал о последней встрече с Есениным: «... говорил Есенин о том, что стихи имеет право писать только тот, кому больно, кто умеет чувствовать боль...», истинным поэтом человек становится только в те минуты, когда ему больно... Страх одиночества в нем был настолько силен, что, когда я уходил..., он разбудил сестру и уговорил ее посидеть с ним» [42].

От долгого пьянства нервы у С. Есенина были расшатаны до предела, руки у него тряслись, на лице его была глубочайшая усталость и грусть. Лечиться как в Москве, так и за границей поэт наотрез отказывался.

Тема смерти, по-прежнему, настойчиво будоражит мыс-

ли Есенина. Она не дает ему покоя. После очередной пьяной ночи поэт говорил В. Наседкину: «Да... я ишу гибели. Надоело все».

Есенин рассказывал В. Эрлиху: «Я на Кавказе в снег с открытым воротом бегал, простудиться хотел. Не вышло... А умереть я все-таки умру. И очень скоро». И опять ему же: «...Я – конченный человек... Я очень болен... Прежде всего малодушием...».

В деревне Константиново Есенин, плача, говорил: «Умру, умру скоро... Я смерти ишу!».

Г. Шипулина [59] сообщает, что в произведениях Есенина слово смерть упоминается в 400 случаях, «из них почти более трети приходится на последние два года (соответственно 296 и 101), причем в половине этих стихов поэт говорит о своей смерти, о самоубийстве».

Сознание Есенина, изуродованное алкоголем, подсказывало ему, что он теряет талант, былую метафоричность (метафора – образное сближение слов на базе их переносного значения. – Н. Н.), блеск импровизации. Поэт С. Городецкий в своих воспоминаниях о Есенине согласился со словами А. Мариенгофа: «Если Сергей решил уйти, значит, он как-то усомнился в своих творческих силах». Об этом же свидетельствует и Эрлих: «Он смотрит на всех глазами, полными безмолвного горя, ибо нет человека, который бы лучше его понимал, где кончается поэзия, и где начинаются только стихи». Уже где-то с 1921 г. в поэзию Есенина стали проникать мотивы уевядания.

Семейная жизнь у Есенина и Толстой не ладилась, работа над собранием сочинений шла со скрипом. Поэт начинает судорожно искать выхода, но пьяная канитель захлестывает его. Он никак не может порвать с проклятой своей запойной болезнью. «...пьяный, Есенин стал невозможно тяжел. От одного стакана вина он уже хмелел и начинал «раскручиваться». Бывали жуткие картины, когда его жена и сестра Екатерина не спали целыми ночами... Отрезвев, Есенин говорил, что из того, что случилось, он ничего не помнит (это алкогольные амнезии, палимпсесты, о которых мы упоминали ранее, – отрывочные воспоминания о событиях периода опьянения или забывание все больших отрезков периода опьянения. – Н. Н.)... Однажды я был свидетелем его бредового состояния. У Есенина начинались галлюцинации. Усиливалась мания преследования...» – писал В. Наседкин [32,33].

«...Его (Есенина. – Н. Н.) запои... чередовались с большой точностью. Я уже заранее знал, в какие дни Есенин будет пьян, и в какие – трезв. Неделя делилась на две половины, на трезвую и пьяную. Трезвая половина случалась на сутки больше... Трезвый Есенин, с первого взгляда, мало походил на больного. Только всматриваясь в него, я замечал, что он очень устал. Часто нервничал из-за пустяков, руки его дрожали, веки сильно воспалялись... Писал он много, случилось до 8 стихотворений сразу...» (В. Наседкин) [32].

Навязчивые идеи о приближающейся смерти постепенно охватывали Есенина. Он даже шутил по этому поводу, прося И. Грузинова, чтобы он написал ему некролог при жизни [17].

Наступает последняя стадия развития есенинского невротического пути к славе. Он больше не ведущий, а ведомый своим «гордым Я», дьяволом, которому он продал душу ради шумной известности. Расщепление его психики ослабило его жизненный потенциал, усилило отчуждение от себя. Поэт уже не знает, где он и «кто» он. Есенин действует как раб «славы» [26].

Несмотря на «пьяные дни», «пьяные полунедели», «интерференцию депрессивных состояний», Есенин в последние два года не только не потерял свой чудесный поэтический дар, но и писал даже больше и лучше, чем раньше. У него наступали дни всплеска невероятной концентрации умственных способностей и творческой активности. За это время им было создано 20 прекрасных «маленьких поэм», лирико-эпическая поэма «Анна Снегина», колоритные и пронзительные «Персидские мотивы», более 60 других изумительных стихотворений. Этому творческому феномену удивлялись не только современники, но и сам поэт. Следует особо подчеркнуть, что свои произведения Есенин писал только в трезвом состоянии.

Вышеприведенные данные указывают на определенную цикличность в злоупотреблении алкоголем, при, однако, сохраняющейся высокой продуктивности поэтической деятельности – что не исключает элементов циркулярности в

эмоциональном статусе поэта с быстрой сменой циклов от гипотемии к гипертемии (стойкое болезненное понижение или повышение настроения. – Н. Н.) (В.С. Собянкин).

Алкогольная зависимость Есенина привела к истощению его организма, к усилению невротических попыток саморазрушения, к усилению навязчивых суицидальных мыслей.

26 ноября 1925 г. Есенин поступает в психиатрическую клинику 1-го МГУ. Профессор П.Б. Ганнушкин, патриарх психиатрии, поставил научно-обоснованный диагноз, свидетельствующий о том, что поэт страдает ярко выраженной меланхолией (...), которая сопровождается бредовыми идеями, навязчивыми суицидальными мыслями, усиливающимися во время одиночества.

Есенин, который находился на грани между душевным здоровьем и душевной болезнью, переживал свое пребывание в клинике, не полностью осознавал серьезность и тяжесть своего заболевания, не чувствовал себя больным. В клинике он создает несколько замечательных стихотворений, каждое из которых (особенно, «Клен ты мой опавший...». – Н. Н.) является лирическим шедевром.

В клинике Есенин заскучал, не нравилось там ему, и он заявил, что к праздникам выйдет, чтобы подыскать другую лечебницу.

По этому поводу Ганнушкин предупреждал, что «еще один запой, и он сойдет с ума» (А. Терехова). Близким он говорил, что «припадки меланхолии, ему (Есенину. – Н. Н.) свойственные, могут кончиться самоубийством» (Ю. Либединский).

Несмотря на улучшение здоровья, пребывание под надзором и замком стало тяготить Есенина. Все посетители с интересом разглядывали известного на весь мир «психбольного». Судья Липкин постоянно звонил в клинику. З. Райх требовала от него денег на содержание дочери Татьяны. 4 декабря в клинике покончила жизнь самоубийством девушка. Все это в целом взволновало поэта. 7 декабря он дает телеграмму В. Эрлиху, чтобы тот подыскал ему несколько комнат. У Есенина резко возникла мысль о переезде в Ленинград, о разрыве отношений с женой.

21 декабря Есенин, дав подписку о невыезде из Москвы, сбежал из клиники, три дня пьянствовал, ходил по издательствам, чтобы получить деньги. Навестил своих детей, Костю и Таню, попрощался с ними. А. Изряднова, первая, неофициальная жена поэта, мать его сына Юрия, вспоминала: «...Сказал, что пришел проститься. На мой вопрос: «Что? Почему?» – говорит: «Смываюсь, уезжаю, чувствую себя плохо, наверное, умру».

Последний разговор с писателем С. Тарасовым-Родионовым: «...Я устал..., я сильно устал... Кругом – одна сволочь... уеду в Ленинград навсегда. И там вот начну работать... Я хочу работать. Я буду работать... А пить я не брошу. Почему? – и он лукаво улыбнулся с наивной хитрецой. – Скучно... Ты понимаешь, мне скучно и я устал...» [26,47].

Покидая Москву, поэт полностью прощался со своим прошлым. Его психическое состояние было на пределе. Есенин как бы позволял себе гибнуть. Подсознательное презрение к себе за якобы не сбывшиеся мечты о славе, чувство безнадежности и безысходности заглушили все его жизненные силы. «Нежное Я» еще ощущалось Есениным и проявлялось в ярко выраженном желании спасения. Он мечтал о новой жизни, клял все старое, уничтожал прошлое в своей памяти. Отчуждение от себя приняло в поэте необратимые формы. Саморазрушительные тенденции настолько разрослись в нем, что ждать закономерного конца осталось недолго [26].

Четыре предсмертных есенинских дня в Ленинграде в гостинице «Англетер», свидетельствуют о постепенно возрастающем психическом напряжении поэта.

В последний приезд в Ленинград Есенин читал всем присутствующим стихи и «Черного человека» множество раз в течение четырех дней.

Диалог героев есенинской поэмы проникнут горькой иронией и обнажает душевные муки «скандального поэта». Его черный человек олицетворяет не только болезнь мира и все злое, темное и лживое в человеке, но и трагедию художника, продающего за песню свою жизнь. Это еще и собственный литературный образ прохвоста и забуддыги, созданный самим поэтом... Прокатившаяся дурная слава похабника и скандалиста как бы материализуется и так мучительно преследует поэта, что у него возникает желание уничтожить «прескверного гостя» [61].

24 декабря. Г. Устинов: «Есенин пил мало, пьян он не

был». Читая поэму, он как бы хотел внушить что-то, что-то подчеркнуть, а потом переходил на лирику, – и тогда настроение у него пропало.

25 декабря. Устинов: «Есенин опохмелился, но пьян не был».

26 декабря. В. Эрлих: «Разговаривали, пили чай, ели гуся... Разговоры были одни и те же: квартира, журнал, смерть... Есенин умудрялся понемногу доставать пиво». Вечером пожаловался Эрлиху: «А знаешь, ведь я сухоруким буду!». И он показал ему ту руку, которую когда-то повредил. «Я уж у доктора был. Говорит – лет 5-6 прослужит рука..., но рано или поздно высохнет. Сухожилия, говорит, перерезаны, потому и греб».

Мысли о смерти снова начинают волновать поэта, они не дают ему покоя. Появляется жалость к себе, и испуг, что, по словам К. Хорни, является выражением «бессознательной решимости деморализовать себя».

Е. Устинова: «В тот день было немного вина и пива..., он (Есенин. – Н. Н.) вдруг запретил портье пускать кого бы то ни было к нему, а нам объяснил, что так ему надо для того, чтобы из Москвы не могли за ним следить».

Есенин панически боялся представителей опекунского совета (А. Воронский, В. Наседкин, А. Берзинь), а также представителя московской прокуратуры с предписанием подвергнуть его принудительному лечению в психиатрической клинике.

Страх перед нарастающим «психическим распадом», страх быть осужденным и перспектива окончить свои дни в психиатрической больнице беспокоят Есенина, они подталкивают его на суицидальные мысли и намерения. Сам же он ощущает себя вполне здоровым человеком.

Когда Устинова спросила Есенина, почему он пьет, он ответил: «Ах, тетя, если бы знала, как я прожил эти годы! Мне теперь так скучно! ... Скучное творчество! ... Шампанское, вот веселит, бодрит... Я ведь «божья дудка». И он объясняет ей, что такое «божья дудка»: «Это когда человек тратит из своей сокровищницы и не пополняет. Пополнять ему нечем и неинтересно. И я такой же». Как мы видим, Есенина терзает страх по поводу истощения творческих сил.

27 декабря. В связи с отсутствием чернил в гостинице, Есенин нанес себе на предплечье несколько поверхностных надрезов, кровью написал стихотворение «До свидания, друг мой, до свидания...» и вложил его в карман Эрлиху.

Случай самоповреждений у Есенина является попыткой заглушить невыносимую душевную боль, болью физической. Оказывается, Есенин не первый раз писал стихи таким образом. Стихотворение «Поэтам Грузии» также было написано в порыве вдохновения и при отсутствии чернил.

Устинова: «Вечером Есенин заснул на кушетке».

Изменение в настроении поэта, который таким радостным приехал в гостиницу, происходило на глазах присутствующих. Устинов первый заметил, что с Есениным творится что-то неладное. Он писал: «Весь этот самый последний день Есенин был для меня мучительно тяжел. Наедине с ним было нестерпимо оставаться... Я пришел к нему днем. Есенин спал... Увидев меня, он поднялся с кушетки, пересел ко мне на колени... Он жаловался на неудачно складывающуюся жизнь. Он был совершенно трезв... Тяжесть не проходила, а как-то усиливалась..., что уже трудно было ее выносить... Под каким-то предлогом я ушел к себе».

Вечером ушел Эрлих, затем вернулся, т.к. забыл портфель. «Сергей сидел у стола спокойный..., просматривал стихи. Простились вторично... Он сказал, что сейчас пойдет будить Устинова. На другой день портье сообщил, что около десяти (вечером. – Н. Н.) Есенин спускался к нему с просьбой: никого в номер не пускать».

25 и 26 декабря, по воспоминаниям Устиновых, Есенин приходил к ним очень рано. Устинов: «...в воскресенье... он усиленно просил, чтобы его пускали ко мне, если он придет даже ранним утром. Но он не пришел...».

Устинов: «В тот вечер (последний. – Н. Н.) зайти к нему мне не пришлось. Около девяти пришел ко мне писатель С. Семенов, с которым просидели часов до 12 ночи. Мы подумали было зайти вместе, но решили, что лучше дать ему выпастись...».

Анализируя сохранившиеся свидетельства, видно, что волею судьбы вблизи Есенина в основном оказались: Эрлих, Устинов и Устинова.

Описывая последний день Есенина, Устиновы создают довольно идиллическую картину, не считая эпизода с нанесен-

нием резаных ран и стихотворения, написанного кровью. О 5-6 бутылках пива они молчат, и потому легким диссонансом звучит фраза Устиновой: «Вечером Есенин заснул на кушетке». Устинов подчеркивает: «Сергей был совершенно трезв». В показаниях следователю на другой день он отметит, что Есенин был слегка пьян, но потом совсем протрезвел [1].

П. Лукницкий писал: «Накануне Есенин был совершенно трезв. Поздно вечером он послал коридорного за пивом. Тот принес ½ дюжины (дюжина – 12 штук. – Н. Н.). Утром в корзине нашли три нетронутых бутылки [1].

В том, что Есенин был «слегка пьян» или «совершенно трезв» можно усомниться, обратив внимание на записи Л. Бермана: «А на тахте, лицом кверху, лежал хозяин сборища – Сережа Есенин... Погасшая папироса была зажата в зубах. Он спал... Вдоль окна тянется ... стол, в беспорядке уставленный разными закусками, графинчиками и бутылками. В комнате множество народа...» [1].



Фото 1. Гостиница «Англетер». Номер 5. 28 декабря 1925 года.

Итак, из вышеизложенного следует, что вечером 27 декабря в гостинице находились на разных этажах Есенин и чета Устиновых.

Теперь следует обратиться к воспоминаниям весьма важного свидетеля – Н.М. Гариной [13]. По ее утверждению, встретившись и изрядно «угостившись», Есенин и Устинов звонят ей около часу ночи из гостиницы с предложением немедленно приехать и «привести время» у нее. Она наотрез отказалась принять их в столь позднее время, т.к. они оба были «готовы», особенно «Сережа». Далее Устинов рассказывал Гариной, что Есенин ушел к себе; он заглядывал к нему, «звал обратно» – Есенин «не шел», по-видимому, отказываясь. В черновике уточняется: Устинов заходил к Есенину дважды, а когда заглянул в третий раз, поэта не было в живых.

В связи с этим возникает ряд вопросов: почему Устинов немедленно, ночью или ранним утром не позвонил в милицию? Каким образом удалось ему «заглянуть» в комнату, закрытую на ключ изнутри? И, наконец, почему Устиновы ни словом не обмолвились утром о том, что знали?

Что же произошло ночью 28 декабря 1925 г. между Есениным и Устиновым? Об этом мы, конечно, никогда не узнаем. Мы можем только догадываться.

Добравшись до гостиницы, Гарина бросила сидевшим: «Ну что, доигрались?! Сделали свое дело?! Теперь поздно... Случилось то, что давно случиться и должно было...» И вдруг слова непростительного упрека, брошенные Устиновым ей: «А ты сама...вчера...». В смысле, что не пустила их к себе.

По словам Устинова, весь вечер и ночь они провели вместе... Есенин сильно нервничал весь день... После разговора с Гариной больше не пили. И вскоре после телефонного разговора он ушел к себе... К утру его не стало...

Без сомнения, главной фигурой обстоятельств происше-

ствия той ночи является Устинов. Только он с женой знали до конца все, что тогда случилось. Устинов сознательно умолчал о побудительных мотивах конфликта между ними.

29 декабря 1925 г. в «Новой вечерней газете» сообщалось, что Устинова, спустившись утром к Есенину «за самоваром» и найдя дверь запертой, «ушла к себе и только около 11 ч рассказала вернувшемуся мужу, что не могла достучаться к Есенину». Устинов отправился сам и, «предположив неладное», позвал коменданта, с помощью которого вскрыл дверь [49].

И опять возникают вопросы: кто же все-таки первым вошел в 5-й номер гостиницы? Устинова с Эрлихом (его имя вообще не упоминается в газете)? Или Устинов с Назаровым? Откуда мог вернуться Устинов в 11 ч утра?...

Впоследствии К. Азадовский отмечал, что «в кругу самых близких друзей Устинов признавался якобы в своей причастности к «последней тайне» Есенина» [1].

Семь лет спустя Устинов покончил жизнь самоубийством таким же способом, каким и Есенин, тем самым намертво разделив его трагическую участь.

Как мы уже отмечали, что Есенин, не долечившись, покинул клинику с депрессией и три дня, перед отъездом в Ленинград, злоупотреблял алкоголем.

Судя по обстоятельствам, изложенным Устиновым, оба они были в состоянии алкогольного опьянения. У Есенина развился внутренний конфликт, между ним, Устиновым и Гариной – межличностный конфликт. Последний обычно возникает, когда один из субъектов начинает недооценивать или унижать интересы другого лица. Все последние дни у Есенина нарастала душевная тревога, его беспокоило чувство страха, одиночества. В нем нарастали уязвленность, психологическая напряженность. В состоянии психологического стресса Есенин распрощался с Устиновым и ушел к себе.

Основной конфликт у С. Есенина, который привел его к утяжелению депрессии, сводился к разрыву высокозначимых отношений, затрагивающих нереализованную жажду славы и ущемленное самолюбие. Переживания чувства безнадежности и безысходности, как известно, являются одними из главных признаков, опосредующих взаимосвязь между депрессией, суицидальными мыслями и намерениями.



Фото 2. Вдавнение в лобной области и на скате носа справа пластилиновой копии посмертной «маски», полученное в результате контакта с экспериментальной стальной трубой диаметром 3,7 см.

Длительное злоупотребление алкоголем у Есенина способствовало усилению депрессии, чувства вины и психической боли, которая, как известно, предшествует суициду. При хроническом злоупотреблении алкоголем формируются стойкие изменения личности, так называемая вторичная алкогольная психопатизация (деградация личности). Это

может проявляться в эмоционально-волевых расстройствах с бесконтрольностью влечения, «недержанием» аффекта и склонностью к суицидальным тенденциям, которые в течение короткого и острого пресуицида достигают максимума и реализуются в суицидальных действиях [10].

В напряженном сознании Есенина, по-видимому, возник саморазрушительный невротический импульс, не исключающий игру со смертью. Интуитивное предвидение краха всех надежд вызвало в нем бурную молниеносную суицидальную реакцию (раптус – взрыв отчаяния), которая и привела его к смерти.

Не исключено, что в суицидогенезе Есенина также проявился ряд суицидальных реакций: реакция эгоцентрического переключения и реакция душевной боли или «психалгии», которые представляют собой остро возникающие, кратковременные реакции на острые конфликты. Вначале возникает выраженный эффект, который, генерализуясь, приводит к сужению сознания на фоне алкогольного опьянения. Идея суицида проявляется в сознании внезапно, порой исчисляясь минутами, и приобретает непреодолимую силу. Нередко эти реакции отражают реакцию обиды, протеста, отчаяния и безысходности [10].

Для реконструкции и интерпретации заболеваний, психических расстройств и постановки диагнозов у Есенина мы использовали доступные работы известных психиатров, психологов, литературоведов и воспоминания современников.

Бениславская, называя четыре главные причины самоубийства, на первое место ставит болезнь (правильно было бы не болезнь, а психическое расстройство). – Н. Н.). «Болезнь. Такое состояние, когда временами мутнеет в голове и все кажется конечным и беспросветным». Она пришла к осознанию наличия у поэта некоего недуга, не связанного с его алкогольной зависимостью [47]. Есенин в конце жизни был загнан в безвыходный тупик комплексом болезней: здесь не только унаследованный недуг (смертная тоска), мрачный спутник гениальности, но еще и хронический алкоголизм и порожденная им белая горячка. Благодаря обостренному восприятию окружающего мира, повышенной впечатлительности и мнительности, смещению границ чужой и собственной вины поэт осознал и не смог разобраться, «где нас горько обидели по чужой и по нашей вине».

Психиатр И.Б. Галант [12] пишет, что Есенин был отчаявшийся алкоголик, страдал тяжелой душевной болезнью. Ссылаясь на поэму «Черный человек», он отмечает, что это типичный алкогольный бред со зрительными и слуховыми галлюцинациями, с тяжелым состоянием страха и тоски, с мучительной бессонницей и влечением к самоубийству. Есенин был не только душевнобольной человек, но и душевнобольной поэт. Он ушел из клиники с тяжелой депрессией, которая явилась следствием алкогольного психоза, который, очевидно, близко стоял к одной из форм алкогольного бреда с идеями самоубийства. Расщепление личности у Есенина – не шизофреническое, оно состоит в разладе между Есениным-человеком и Есениным-поэтом. Самые глубокие корни самоубийства поэта можно найти в одном только его хроническом алкоголизме.

Психиатр С. С. Гриневиц [15] считает, что самоубийство Есенина – это последний аутистический акт поэта. «Алкоголизм, в котором многие всегда видят единственную причину самоубийства, по нашему мнению, только подтолкнул выросшее из более глубоких конституциональных корней решение поэта».

Как отмечает Е. Черносвитов [57], П.Б. Ганнушкин консультировал Есенина четыре раза в период с конца декабря 1923 г. по 21 декабря 1925 г. Профессор выставлял ему разные психиатрические диагнозы: «астеническое состояние у аффективно-неустойчивой личности (это когда Есенин с травмой руки сначала поступил в Шереметьевскую больницу, а затем был переведен в Кремлевскую больницу), «делирий со зрительными галлюцинациями, вероятно, алкогольного происхождения» (т.е. белая горячка) и, наконец, «маниакально-депрессивный психоз».

В ИМЛИ им. Горького хранится история болезни Есенина от 5 декабря 1925 г., в которой значится: «Delirium trem.» («белая горячка»), а далее: «Halluc. С X1.1925 г.» [40].

Е. Наумов [39] констатирует, что в начале 1924 г. у Есенина появились первые тревожные признаки нарушения душевного расстройства. В медицинском заключении психиатрической клиники 1-го МГУ от 24 марта 1924 г. зафиксировано, что он «страдает тяжелым нервно-психическим заболева-

нием, выражающимся в тяжелых приступах расстройства настроения и навязчивых мыслях и влечениях». Несколько позже говорилось о «наклонности к «белой горячке».

Осенью 1992 психоневролог С.М. Субботина передала А. Панфилову справку аналогичного содержания, в которой в конце было добавлено – «Означенное заболевание делает гр. Есенина не отдающим себе отчета в совершаемых им поступках. Профессор Ганнушкин. 29 марта 1924 г.» [40].

Сравнивая это заключение с заключением, частично процитированным Наумовым, отмечается отличие в датировке: в первом случае 24 марта, в другом – 29 марта.

П.Б. Ганнушкин был земляком Есенина и не раз спасал его от преследования следственно-судебных органов. Вероятно, и на этот раз в связи с возникновением очередного уголовного дела на поэта от 23 марта 1924 г. он выдал справку с датой – 29 марта. Нелегко, по-видимому, удалось профессору подписание им 24 марта 1924 г. заключение. Наумов упоминает выше о «наклонности к белой горячке» у Есенина. Не исключено, что Ганнушкин сделал это добавление в справке от 24 марта 1924 г.

Впоследствии в своем заключении от 14 июня 1993 г. С. Субботина писала: «Полагаю, что в числе причин, приведших Сергея Александровича к трагедии 26 декабря 1995 г. в «Англетере», основная: его болезни, а именно – психопатия, осложненная в последние годы алкоголизмом. Это подтверждается заключением П.Б. Ганнушкина от 29 марта 1924 г., историй болезни С.А. Есенина от 5 декабря 1925 г., а также воспоминаниями современников...» [40].

Психиатр А. Г. Выгон рассуждает: первичное, что есть у С. Есенина, – это нарушение психики, алкоголизм – это вторичное. Не имея медицинских документов, можно только догадываться, что в течение последнего года у поэта был ряд алкогольных психозов. Наиболее серьезный – белая горячка, которая бывает только острая. В ней основное – делирий, для которого характерны помрачение сознания, нарушение ориентировки в месте, времени (резкое психомоторное возбуждение – Н. Н.).

Из описаний С. Виноградской, Н. Асеева, В. Эрлиха следует, что Есенину казалось, что за ним кто-то следует, кто-то его преследует. Бредовые идеи преследования, угрозы якобы физического уничтожения возникают уже в начале алкогольного психоза – он у поэта зафиксирован в его медицинском документе от 5 декабря 1925 г.

В клинику в ноябре 1925 г. Есенин поступает, по-видимому, с депрессией. Если в истории болезни белая горячка зафиксирована, значит, у него был эпизод делирия, но он, видимо, за 1-2 дня обошелся. А дальше у него оставалась депрессия, с которой он и ушел из клиники.

А. Выгон особенно подчеркивает, что в настоящее время врачи имеют антидепрессанты, но, даже при их наличии нельзя быть уверенным, что больной не покончит жизнь самоубийством, потому что в клинической картине депрессии обязательно появляются суицидальные мысли [40].

На депрессию, т.е. черную меланхолию, указывают в своих воспоминаниях Вс. Рождественский и М. Ройзман. В настоящее время диагноз «черная меланхолия» не используется. Выраженные формы рекуррентного (возвратного) депрессивного расстройства соответствуют ранее использовавшемуся термину: депрессивный тип маниакально-депрессивного психоза (меланхолия) [29].

Во время пребывания за границей Есенин и его современники (М. Дести, А. Ветлугин, Вен. Левин, А. Ярмолинский, Р. Гуль) упоминают об эпилептических припадках у него. Но это всего лишь непрофессиональное, обывательское суждение. Все дебоши и скандалы поэта – это вовсе не эпилепсия, а «скорее истерический, эпилептиформный припадок» (А. Выгон).

Г. Маквей считает, что «ссылки С. Есенина на «эпилепсию» считаются сомнительными» [40].

Далее А. Выгон резюмирует, что психопатия у Есенина, несомненно, мозаичная, врожденная, ядерная, т.е. конституционально обусловленная. Утверждать, что эта патология унаследована, нет достаточных объективных данных, т.к. мы мало знаем о личностях родителей. Однако считается, что у более 80% таких пациентов имеется наследственная отягощенность психическими расстройствами. Это дает основание говорить, что психопатия врожденная.

Личность поэта – психопатическая, в молодости преобладал истероидный радикал с аффективными колебаниями или депрессивными состояниями, т.е. циклоидностью, но с фор-

мированием алкоголизма он сравнился с истероидным радикалом и, может быть, даже стал преобладать возбудимый радикал – или эпилептоидность, осложненный алкоголизмом и алкогольным психозом, а может быть, и психозами.

Суицидальные мысли, скорее всего, следует рассматривать как расстройство влечений, волевых процессов – суицидальные тенденции или суицидомания. Но на 100% утверждать, что у Есенина суицидомания, нельзя. При имевших место попытках покончить с собой, возможно, было желание покрасоваться, поугаать окружающих (демонстративно-шантажные попытки. – Н. Н.).

Что касается «запойной болезни», то, я думаю, что в целом, классическом виде дипсомании у поэта не было (А. Выгон).

Психиатр М.И. Буянов [5] пишет, что Есенин страдал психическим расстройством, именуемым психический инфантилизм. На фоне последнего развился хронический алкоголизм. Помимо этой патологии, поэт перенес также белую горячку, часто впадая в алкогольную депрессию, которая привела его к самоубийству. Сочетание инфантильных свойств характера, усиленных алкоголем и беспутным образом жизни, приводило к социальной дезадаптации Есенина. У него хронический алкоголизм сочетался с нарастающей деградацией личности, нарушениями поведения, депрессией, сужением диапазона личностного реагирования. Без сомнения, Есенин был ответным алкоголиком. Но почему он им стал? Автор подчеркивает, что важным фактором, влияющим на появление и утяжеление пьянства у поэта, был психический инфантилизм.

Характерологическое исследование почерка Есенина в 1923-24 гг. свидетельствует о недоверживости, подозрительности, мнительности, боязни одиночества. Появляются раздражительность, резкость. Тщеславие принимает уже болезненный характер. Весь в себе, в своих переживаниях, настроениях; в 1925 г. – приступы мнительности, неуловительности, отчаяния, которые тщательно скрываются. Навязчивость представлений. Распад личности. Боязнь не смерти, а конечности феномена личного существования, депрессивность и подавленность состояния, в котором он находится в момент писания [22].

При наследственной предрасположенности психическим расстройством, которое выпало на долю Есенина, алкоголизм психопата кончается обычно катастрофически. Лечение неэффективно даже при высказываемом больным желании отказаться от спиртного; импульсивность и эмоциональная неустойчивость, непоследовательность и неспособность сохранять долгое время одну линию поведения быстро приводит к рецидиву [43]. Вот на чем основывалась категоричность Б. Ганнушкина и доктора А. Аронсона в декабре 1925 г. в их мрачных прогнозах о том, что Есенин неизлечимо болен, и нет никакой надежды на то, что он поправится, и что он и года не проживет.

Согласно данным психиатра А.В. Шувалова [4], С. Есенин представляет собой яркую модель для демонстрации влияния психических расстройств, связанных с алкогольной зависимостью, на творческий процесс. Известно, что состояние опьянения активизирует длительно существующее латентное (скрытое. – Н. Н.) намерение покончить с собой. Вся жизнь поэта и его судьба в огромной степени также определялись патологическими особенностями его психопатической личности.

Н. Вольпин (от Есенина она родила ему сына. – Н. Н.) говорила, «что по поведению Есенина, по поступкам, по разговорам его она знала, что он покончит жизнь самоубийством, только не знала, когда это произойдет».

Р. Ивнев, близко знавший Есенина, сказал однажды, что тот был «прирожденным самоубийцей».

«Есенин был очень больным и глубоко несчастным человеком» (И. Шнейдер).

Таким образом, с психоаналитически ориентированной точки зрения, с учетом ретроспективного анализа психического состояния здоровья Есенина в детстве, отрочестве, юности и молодости, начиная с его родословной, он является акцентуированной, ярко-выраженной пограничной психопатической личностью (эпилептоидно-истероидный тип). Сложный характер Есенина явился наследственным даром от отца (акцентуированная тревожно-мнительная с чертами интравентрированности личности) и деда Федора (акцентуированная психопатическая личность, эпилептоидный тип).

Натура Есенина была внутренне противоречивой, невро-

тической, сложной и конфликтующей. Ему были присущи – дисгармоничность с выраженными проявлениями эмоциональной неустойчивости, с резкой сменой настроения и интересов, амбивалентность (двойственность) чувств, амбициозность, самовлюбленность, «жажда славы», эгоистичность, эгоцентризм, нарциссизм, необузданная фантазия, высокая самооценка, исключительная впечатлительность, отсутствие твердости характера, недоверживость, подозрительность, капризная избирательность, чрезмерная пристрастность, «дьявольская хитрость и детская наивность», гордость и высокомерие, замкнутость, скрытность, себялюбие, мнительность, мстительность, злопамятность, нетерпимость к чужому мнению, неопределенность и необустроенность в жизни.

Знакомство с родословной, с патографическим изучением Есенина, с авторитетными высказываниями известных психологов и психиатров, современников о нем, с учетом современных научных достижений в психологии и психиатрии – все это в целом, как нам представляется, позволяет поставить Есенину следующий клинический диагноз:

Специфическое расстройство личности (психопатия). Психический инфантилизм. Невротическое расстройство личности. Невротическая депрессия. Рекуррентное (возвратное) депрессивное расстройство.

Алкоголизм (алкогольная зависимость). Алкогольный абстинентный синдром. Алкогольные амнезии (палимпсесты). Псевдозапой. Алкогольная депрессия. Алкогольная деградация личности. Алкогольный психоз (белая горячка). Алкогольный галлюциноз с бредом преследования.

В настоящее время следует считать, что понятия социально-психологической адаптации и дезадаптации в применении к суициду являются незыблемыми [10,53].

Различают объективную и субъективную стороны дезадаптации. Объективно дезадаптация проявляется в поведении; субъективно – в широкой гамме психоэмоциональных сдвигов. Социально-психологическая дезадаптация является общей предпосылкой суицидального поведения. Решающее значение для перехода предрасположенной фазы в суицидальную имеет конфликт (внутренний или внешний). Суицидальная фаза представляет собой процесс устранения конфликта за счет саморазрушения объекта. По определению А.Г. Амбрумовой, «суицид есть следствие социально-психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого и неразрешенного микросоциального конфликта».

Алкоголизм является скорее провоцирующим фактором, а алкогольное опьянение играет определенную провоцирующую роль в зарождении и «развязывании» суицидального акта; основную же роль при этом играет личностный фактор.

Следует подчеркнуть, что истинной суицидальной наследственности не существует. Наследуется не склонность к суициду, а психопатологическая и социально-психологическая основа или почва для возникновения условий дезадаптации личности к социальной среде [10,53].

Среди психологов и психиатров преобладает мнение, что основной «убийца» среди суицидентов с пограничными нервно-психическими расстройствами является депрессия. Депрессия – это истощение жизненной силы, т.е. осознанное или неосознанное желание умереть. Современная социология ищет корни депрессии в социально-психологической дезадаптации личности, которая обычно происходит вследствие утраты человеком привычной ролевой функции – в семье или иных структурах общества [58].

В пользу самоубийства Есенина свидетельствует ряд фактов, которые ни в коем случае нельзя игнорировать.

Есенин в последний год был чрезвычайно нервно истощен, изможден. Его волнует уход молодости, угасание творческих сил, и это все накладывается на убежденность в неизлечимости его врожденной и приобретенной патологии. В последние несколько дней он находился на грани полного психо-физиологического истощения.

На протяжении всей жизни его сопровождали нервные срывы, попытки убежать от самого себя. В целом для личности Есенина были характерны резкие перепады настроения, состояние отчаяния и безысходности, а периоды повышенной творческой активности сменялись смертельной тоской и апатией. Есенин говорил: «Видно, эта тоска дана мне в расплату за мою славу».

На протяжении всей жизни поэта в его творчестве звучит тема смерти как некоего позитивного разрешения всех

жизненных проблем. Она постоянно гложет его. Он согласен со смертью, он приемлет ее, он готов к ней. Причем сама смерть рассматривается им, как нечто желанное, близкое, постоянно ожидаемое.

Вся эта совокупность факторов очень важна, поскольку, как утверждают многие приверженцы версии убийства Есенина, у него не было ни причин, ни мотивов, ни склонностей к нему. Было и то, и другое.



Фото 3. Вдавление на коже (кости целы. – Н. Н.) в области лба справа и слева, переносицы, верхне-внутреннего левого края правой глазницы.

Под правой бровью возвышающееся круглое темное пятно, так называемый «след от пули», которое не специалисты в судебной медицине приняли за огнестрельное пулевое входное отверстие.

Вдавление и пятно возникли в результате контакта с горячей трубой.

Самоубийство Есенина является «результатирующим» многих факторов, о которых мы упоминали выше. Немаловажную роль при этом сыграли – разрыв с Бениславской, неудачная женитьба на Толстой и разрыв с ней, безденежье в Ленинграде, никто из крупных питерских литераторов так и не навел его в гостинице, умалчивание о причине, по которой Эрлих в тот роковой вечер оставил Есенина в номере одного (на самом деле, он был на вечеринке у М. Фромана, секретаря союза поэтов, и ночевал не дома, а у него. – Н. Н.), равнодушие и черствость Эрлиха к стихам, которые поэт написал ему (он утверждал, что эти стихи прочел после смерти Есенина. Дескать, заматался «вдрезбегу» и забыл про них. – Н. Н.). А ведь Есенин, по-видимому, и мысли не допускал, что Эрлих мог забыть. Он надеялся, что его приятель прочтет стихи и тут же кинется на помощь одинокому Есенину, но...

Много лет спустя, – записала Э. Каминская (знакомая Есенина. – Н. Н.), – Эрлих был в Москве, зашел ко мне, рассказал о том, как они вдвоем с Есениным договаривались покончить с собой. Он должен был прийти к нему в гостиницу «Англетер», но не пришел. «Когда же я спросила, как это случилось, что он не пришел, ведь если он раздумал, то мог бы

повлиять и на него, Эрлих ничего не ответил, но был очень смущен» [24].

Впоследствии Эрлих писал: «... пусть он (Есенин. – Н. Н.) простит мне наибольшую мою вину перед ним, ту, которую он не знал, а я – знаю» [31]. Что значит эта фраза? Для чего он распространял эту информацию спустя несколько лет после смерти Есенина?...

Но самое главное, самоубийство Есенина – это следствие социально-психологической дезадаптации личности на патологическом уровне (психопатия, депрессия, алкоголизм, алкогольные психозы) при наличии неразрешимых микросоциальных конфликтов.

Таким образом, никто не убивал Есенина, никто не казнил его, никто не производил имитацию самоповешения (самоубийства), никто не наносил поэту повреждений, не совместимых с жизнью. Об этом свидетельствуют выводы комиссии Есенинского комитета, в состав которого входили известные судебные медики и криминалисты Минздрава, Минюста, МВД, работники Генпрокуратуры России [52], а также наши работы [34-38].

Мы считаем, что пора поставить точку над «и», не стоит злословить и измышлять над памятью Есенина, над установленными фактами в поисках неких тайных «убийц» поэта. С юридической и судебно-медицинской точек зрения здесь все факты налицо – об обстоятельствах смерти Есенина, о причине смерти его (сдавливании шеи петлей при повешении), о категории смерти (насильственная смерть) и роде смерти (самоубийство).

Ну, а высказывания, вымыслы, выдумки «теоретиков» «об убийстве» Есенина, тем более об эксгумации его останков, которые не являются специалистами в медицине, криминалистике, тем более судебной медицины, можно назвать лишь одним словом – бред!

Но становится ли Есенин менее гениальным и менее великим русским поэтом от того, что мы познакомились как со светлыми, так и черными аспектами его жизни, творчества, характера и души? Безусловно, нет. Оценка Есенина как человека с отягощенной наследственностью, одаренного чудесным поэтическим даром от Бога, «нисколько не умаляет человеческого достоинства его личности», т.к. «светлая природа Есенина всегда была сильнее темной».

С.А. Есенин был и остается великим поэтом, а поэзия, по словам А.С. Пушкина, выше нравственности. И к такому поэту, как Есенин, «нельзя подходить с той же меркой, с какой подходят к людям благоразумным. Он обладал правами, которых у нас нет, ибо он стоит несравненно выше и вместе с тем несравненно ниже нас. Это – бессознательное существо. И это – такой поэт, который встречается раз в столетие» (А. Франс).

Г. Маквей писал, что подлинная любовь к Есенину и ложь несовместимы, «никто так не слеп, как тот, кто не желает видеть». К этим словам следует привести высказывание известного писателя М.Е. Салтыкова-Щедрина: «Есть нечто худшее, нежели самая действительность – это преднамеренная ложь на нее». «Оплевывать Есенина – значит оплевывать Россию и русский народ» (М. Коряков).

– 2004. – №28.

7. Вдовин В.А. Факты – вещь упрямая: Труды о С.А. Есенине. – М.: Новый индекс, 2007. – 600 с.

8. Вержбицкий Н. Встречи с Есениным. – Тбилиси: Заря Востока, 1961. – С.82.

9. Виноградская С. Как жил Сергей Есенин. – М.: Изд-во «Огонек», 1926. – 35 с.

10. Войцех В.Ф. Суицидология. – М.: Миклош, 2007. – 280 с.

11. Воронский А. Памяти Есенина // Красная новь. – М., 1926. – №2.

12. Галант И.Б. О душевной болезни С. Есенина // Клинический архив Гениальности и Одаренности. – 1926. – Т. 2. – Вып.2. – С.115-132.

13. Гарина Н. О С.А. Есенине и Г. Ф. Устинове // Звезда. –

ЛИТЕРАТУРА

1. Азадовский К. Последняя ночь // Звезда. – 1995. – №9. – С.127-138.

2. Азадовский К. Жизнь Николая Клюева. Документальное повествование. – СПб.: Изд-во журнала «Звезда», 2002. – 368 с.

3. Айседора Дункан и Сергей Есенин. Их жизнь, творчество, судьба. – М.: ТЕРРА – Книжный клуб, 2005. – 736 с.

4. Безумные грани таланта: Энциклопедия патографий. – М.: ООО «Изд-во АСТ»: ООО «Изд-во «Астрель»: ОАО «ЛЮКС», 2004. – 1212 с.

5. Буянов М.И. Страсти и Судьбы. – М.: Прометей, 1995. – 232 с.

6. Вардапетян Л., Агаджанян В. «Роман поэта с мамой длился недолго», – признается дочь Шаганэ // Собеседник.

1995. – С.139-149.
14. Грибанов Б.Т. Женщины, любившие Есенина. – М.: ТЕРРА – Книжный клуб, 2002. – 304 с.
15. Гриневич В.С. К патографии Сергея Есенина // Клинический архив Гениальности и Одаренности. – 1927. – Т. 3. – Вып.2. – С.82-94.
16. Гуляров Е.Н., Карпухин О.И. Есенин в жизни: Систематизир. свод воспоминаний современников. – Калининград: Янтарный сказ, 2000. – Т. 1. – 360 с.
17. Гуляров Е.Н., Карпухин О.И. Есенин в жизни: Систематизир. свод воспоминаний современников. – Калининград: Янтарный сказ, 2000. – Т. 2. – 392 с.
18. Есенин глазами женщин: Антология. – СПб.: Амфора, 2006. – 429 с.
19. Есенин С.А. Я, Есенин Сергей: Поэзия и проза. – М.: Изд-во ЭКСМО – Пресс, 1999. – 576 с.
20. Жизнь Есенина. – М.: Правда, 1988. – 608 с.
21. Зинин С.И. Сергей Есенин и Софья Толстая. – М.: Алгоритм, 2008. – 224 с.
22. Зуев-Инсаров Д.М. Почерк и личность. – М.: Изд-во «СТ», 1993. – 108 с.
23. Крандиевская-Толстая Н.В. Воспоминания. – Л.: Лениздат, 1977. – 224 с.
24. Куняев Ст.Ю., Куняев С.С. Сергей Есенин. – М.: Молодая гвардия, 2005. – 595 с.
25. Летопись жизни и творчества С. А. Есенина. – М.: ИМЛИ РАН, 2005. – Т. 2. 1917-1920. – 760 с.
26. Лукьянов А. Сергей Есенин. Тайна жизни. – Ростов н/Д: Феникс, 2000. – 512 с.
27. Маквей Г. И жизнь, и бессмертие // Огонек. – 1995. – №40. – С.65-68.
28. Марченко А. Сергей Есенин: Русская душа – М.: АСТ – ПРЕСС КНИГА, 2005. – 368 с.
29. Минутко В.Л. Депрессия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 320 с.
30. Мирошниченко Л.Д. Энциклопедия алкоголя. Великие люди. История. Культура. – М.:1998. – С.224-230.
31. Мой Есенин: Воспоминания современников. – Екатеринбург, 2008. – 480 с.
32. Наседкин В. Последний год Есенина. – М.: Никитинские субботники, 1927. – 46 с.
33. Наседкин В. Последний год Есенина // С.А. Есенин. Материалы к биографии. – М., 1993. – С.233-234.
34. Неделько Н.Ф. Судебно-медицинские аспекты трагической гибели С.А. Есенина // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №1. – С.88-96.
35. Неделько Н.Ф. Некоторые психологические и психопатологические аспекты психического состояния здоровья С. Есенина в период детства, отрочества и юности // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №1. – С.103-112.
36. Неделько Н.Ф. Тайны смерти Есенина больше нет // Иркутская неделя. – 2008. – №38.
37. Неделько Н.Ф. Тайны смерти Есенина больше нет // Медик. – 2008. – №1-2.
38. Неделько Н.Ф. Не стоит измываться над установленными фактами // Русская беседа. – 2008. – №4-5.
39. Наумов Е. Сергей Есенин. Личность, творчество, эпоха. – Л., 1969. – 494 с.
40. Панфилов А. Есенин без тайн. – М.: ЗАО Центрполиграф, 2005. – 414 с.
41. Панфилов А. Каким был Есенин. – М.: 1996. – 71 с.
42. Памяти Есенина. – М.: Всероссийский союз поэтов, 1926. – С.61-67, 71-72.
43. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. – Л., 1971. – 390 с.
44. Раскольников Ф. Сергей Есенин // Журналист. – 1993. – №2. – С.48-49.
45. Рождественский Вс. А. Страницы жизни. – М.: Современник, 1974. – 463 с.
46. Русское зарубежье о Сергее Есенине. – М.: ТЕРРА – Книжный клуб, 2007. – 544 с.
47. С.А. Есенин. Материалы к биографии. – М.: Историческое наследие, 1992. – С.94-95, 120, 143, 241-242, 248-259.
48. С.А. Есенин в воспоминаниях современников. – М.: Худож. лит., 1986. – Т. 2. – 44 с.
49. Самоубийство поэта Сергея Есенина // Новая вечерняя газета. – 1925. – №247. – 29 декабря. – С.5.
50. Сергей Александрович Есенин. Воспоминания. – М.: Госиздат, 1926. – С.47, 89-90, 189-195.
51. Серебрякова Г. Странствия по минувшим годам. – М.: Советский писатель, 1965. – С.162-166.
52. Смерть Сергея Есенина. Документы. Факты. Версии. – М., ИМЛИ РАН, 2003. – 415 с.
53. Старшенбаум Г.В. Суицидология и кризисная психотерапия. – М.: Когито-Центр, 2005. – 376 с.
54. Упадочное настроение среди молодежи. Есенинщина. – М., 1927. – С.35-36.
55. Хлысталов Э.А. 13 уголовных дел Сергея Есенина. – М.: Яуза, Эксмо, 2006. – 512 с.
56. Ходасевич В.Ф. Некрополь. Воспоминания. – М.: Советский писатель, 1991. – 192 с.
57. Черношвилов Е. Версия о версиях // Дальний восток. – 1991. – №6. – С.96-109.
58. Чхартишвили Г. Писатель и самоубийство. – Захаров • Москва, 2006. – 464 с.
59. Шипулина Г. Мифы о смерти С. А. Есенина // Литературный Азербайджан, 1990. – №11. – С.108.
60. Шубникова-Гусева Н.И. Сергей Есенин и Галина Бениславская. – СПб.: Росток, 2008. – 480 с.
61. Шубникова-Гусева Н.И. От «Пророка» до «Черного человека»: Творческая история, судьба, контекст и интерпретация. – М.: ИМЛИ РАН, «Наследие», 2001. – 688 с.

Информация об авторе: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра судебной медицины с основами правопедения, Неделько Николай Фёдорович

ПЕДАГОГИКА

© УСОВ Л.А., УСОВА Н.Ф. – 2011
УДК 614.25:378.661

КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ ИЛИ ТЕКСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ?

Лев Акимович Усов, Неля Федоровна Усова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. – к.фарм.н., доц. А.И. Левента, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Д. Молоков)

Резюме. В работе обсуждаются положительные и отрицательные черты современного медицинского образования. Рассматриваются позитивные тенденции в виде слияния предметов (общая патология, биологическая химия и др.), а также негативные моменты в виде широкого внедрения тестового контроля. Особое внимание уделено проблеме «архаичности» в преподавании некоторых предметов, например, в заучивании доз лекарственных пре-

паратов и освоении методологии выписывания рецептов.

Ключевые слова: медицинское образование, высшее образование, тенденции развития образования.

CLINICAL THINKING OR TEST CONTROL?

L.A. Usov, N.F. Usova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the paper positive and negative lines of modern medical education are discussed. Positive tendencies in the form of merge of subjects (the general pathology, biological chemistry, etc.), and also the negative moments in the form of wide introduction of test control are considered. The special attention is given "an archaism" problem in teaching of some subjects, for example, in learning of doses of medical preparations and methodology learning of subscribing prescriptions.

Key words: medical education, higher education, tendencies of a development of education.

Что есть и чем должна быть современная медицина? Это должно быть гармоничное сочетание энциклопедичности с её умелым применением сначала в постановке диагноза, а далее в толковой и потому динамичной и далеко не шаблонной лечебной работе.

На первом месте в диагностике значится тонкое научное наблюдение, логическое сопоставление данных анамнеза с обнаруженной симптоматикой, выявление взаимосвязи с функциональными и структурными изменениями органов и тканей. Тут не обойтись без знаний анатомии как в макро-, так и в микроизмерениях. Часто бывает необходимо углубиться до молекулярного, а то и атомного уровней. Сейчас это модно называть «наномиром», «наноэффектами», «нанотехнологиями». В медицине это никогда не было модой, а было сущностью, основой физиологических и патологических процессов.

С учётом сказанного закономерно слияние ряда дисциплин при формировании новых учебных планов подготовки врача. Таким видится слияние в единое целое общей, био-неорганической, биоорганической и биологической химии с естественным исключением из программы обучения ряда малозначимых фрагментов. Также слиты должны быть морфологические дисциплины – анатомия и гистология, как неизбежно и разумно воссоздание комплексного предмета общей патологии.

Думается, что впереди если не слияние, то взаимопроникновение ряда клинических дисциплин, как то в реальности и происходит в умах истинных врачей, способных подойти к постановке диагноза каждого больного как к проблеме глубоко научной, а затем и практической.

Второе – выбор метода и средств лечения. Это сложный научно-практический вопрос. Он оказывается тем проблематичнее, чем больше в этой задаче неизвестных. Если даже банальная фармакотерапия представляет собой решение задачи с двумя переменными величинами (болезни и лекарства), то в большинстве случаев приходится учитывать также и особенности реакции пациента на вновь назначаемое средство, состояние печени (как органа обезвреживания чужеродных соединений) и почек (как органа выделения), возраст больного, его пол, этническую принадлежность, особенности генетики, форму выпуска лекарства, период его полувыведения, пути экскреции из организма, взаимодействие в другими компонентами фармакотерапии и т.д.

Иногда ошибочно полагают, что компьютер помогает в постановке диагноза и выборе средства лечения. Однако для этого нужны были бы математические модели «сшитые по мерке» (позволяющие осуществлять индивидуализированный или персонифицированный подбор). В настоящее время использование компьютера позволяет разделить проблему на отдельные составляющие элементы, упуская из внимания целостную картину, к стати, ещё и весьма динамичную. Причём для решения этих сложных задач широко используются современные высокоэффективные и трудоёмкие методы – многофакторный анализ, логистическая регрессия, дискриминантный анализ и, даже, метод нейронных сетей. Как прав И. Губерман, сказавший:

«Наш век машину думать научил,
И мысли в ней густеют что ни час.
Век скорости ходить нас отучил.
Век мысли надвигается на нас...»

Другая и не меньшая проблема – несовершенство учебных программ и планов додипломного образования. В первую очередь их разрозненность, отсутствие комплексности.

Зато их отличает перенасыщенность деталями, трудными как для запоминания, так и для анализа целого. Наконец, не так уж мало курсов и дисциплин, а то и дисциплин, давно заслуживших роль факультативов, нужных далеко не каждому врачу.

Например, в программе подготовки по фармакологии много лишнего. Это не в последнюю очередь латынь, часто имеющая лишь исторический интерес, хотя бесспорна её необходимость в анатомии и начертании диагноза. Кажутся излишними и латинские названия ряда лекарственных растений. Ещё одно излишество – необходимость запоминания бесчисленных доз и концентраций, часто в ущерб информации о механизмах лечебного действия. В то же время в реальной клинической практике на сегодня не принято в рецептах и назначениях приводить дозы в граммах, а содержание веществ в растворах в процентах и миллилитрах, все вытесняют миллиграммы. Более того, состоялось несколько крупных разбирательств, когда «классически» подготовленные врачи вынуждены были уступать новым требованиям – указывать все дозы в строгом соответствии с пометками на упаковке препарата, а не с требованиями «рецептурной этики». На сегодня выписка рецептов уже не ведётся врачами от руки, они изготавливаются за редким исключением с помощью компьютера и принтера в нескольких экземплярах (один вклеивается в амбулаторную карту, второй остаётся в аптеке, третий идёт в орган управления здравоохранением).

Наконец, незрело время сделать шаг от фармакологии классической к клинической с изложением принципов индивидуального назначения препарата, с указанием первых признаков побочного действия. Разумеется, реализация подобного подхода потребует и достаточно мотивированного волевого решения, огромного совместного труда, в том числе по нивелированию узко-предметных интересов.

Наибольшую трудность в формировании врачебного мышления, на наш взгляд, составляет сам контингент обучаемых, испорченный разными тестовыми видами контроля и не склонный к мыслительному анализу. В этой связи нам всем надлежит строить преподавание с упором не на запоминание фактологии, а на развитие творческого мышления и способности самосовершенствования, умение анализировать и синтезировать полученные данные. При этом необходимо предлагать вначале простые задачи, а потом – усложнённые клинические ситуации (кейсы).

В ещё более сложном варианте в учебной группе проводится занятие, получившее английское обозначение «case» (т.е. затруднительный для диагностики или лечения случай, отсюда и термин – «казуистика»). Это учебный вариант врачебного консилиума, проводимого на манер ролевых игр.

Совершенно особую роль в формировании клинического (врачебного) мышления играют клико-патологоанатомические конференции. На памяти одного из авторов этой публикации конференции проводились под эгидой кафедры патологической анатомии, посвящалось каждое такое событие разбору сложных для диагностики вариантов течения болезни. Для выяснения причин расхождения диагнозов (заключительного клинического и патологоанатомического) приглашались клиницисты, сотрудники кафедры патологической анатомии во главе с шефом – академиком И.В. Торопцевым. Помимо врачей на конференцию допускались и ординаторы, и студенты старших курсов. Подобное событие совершалось в анатомическом корпусе, в этом случае оправдывавшем старинное название – «Анатомический театр». По большому счёту тут приличествовало бы изрече-

ние, ранее украшавшее вход в секционный зал: «Nis locus est, ubi mors gaudet succurrere vitae» («Вот то место, где смерть служит жизни», т.е. точной диагностике). Это не был суд прокурора над лечащим врачом, но были также случаи (хотя и редкие!) ошибок патологоанатома. Подобная практика, заведенная задолго до нас, существовала в условиях, когда и слыхом не слышали о судебных процессах над врачами. В настоящее же время присутствие студентов на таком мероприятии граничит с нарушением существующего законодательства о врачебной тайне и сохранении персональных данных. В то же время, поучительность и ценность подобного рода открытых обсуждений является несомненной для подготовки врача любой специальности.

Актуальной задачей любого медицинского вуза является создание быстрообновляемого и доступного для медицин-

ских работников региона web- и wap-портала, который бы позволял получать наиболее важные сведения о проблемах здоровья в регионе, региональной антибиотикорезистентности/ антибиотикочувствительности, доступных в аптеках города/региона лекарственных средствах, вакансиях и т.д. Именно медицинские вузы должны стать ключевыми объектами формирования и поддержания такой информации.

В идеале подобные сайты могли бы служить основой для непрерывного (последипломного) образования.

В ожидании грядущих перемен в подготовке врачей от преподавателей медицинских вузов и факультетов потребуются изрядная доля энциклопедичности, чем отличались корифеи прошлого – М.Я. Мудров, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин, А.Л. Мясников, Е.М. Тареев и многие другие.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармакологии, Усов Лев Акимович – д.м.н., профессор; Усова Неля Федоровна – к.м.н., ассистент

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© МУЗАЛЕВСКАЯ Л.В., БЛОХИНА Н.Н. – 2011
УДК 614.25:378.661

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БИОЭТИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Любовь Владимировна Музалевская, Нина Никодимовна Блохина
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра философии, зав. – к.ф.н., доц. А.И. Круликовский)

Резюме. Статья посвящена проблемам преподавания биоэтики в медицинском вузе.

Ключевые слова: биоэтическое мышление, задачи и ценности биоэтики, медицинское право.

ACTUALIZATION OF THE PROBLEM OF BIOETHIC THINKING FORMATION IN THE STUDENTS OF MEDICAL HIGHER SCHOOLS

L. V. Muzalevskaya, N.N. Blokhina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The paper is devoted to the problem of bioethics teaching.

Key words: bioethic thinking, tasks and values of bioethics, medical law.

«Если мы вновь начнем хотя бы размышлять об этике и о нашем духовном отношении к миру, уже одним этим мы вступим на путь, который ведет от антикультуры к культуре».

Альберт Швейцер

В древности говорили о враче: «Поклянись, вступая». Всем известная клятва Гиппократова есть не что иное, как моральный кодекс врача. Не медицинские знания и методики исцеления, предложенные отцом медицины, выдержали испытание временем, а именно его напутствие врачу. Речь идет о том, каким должно быть его отношение к людям и к своему профессиональному делу, о том, что врач должен быть человеком прекрасным, справедливым и добрым. О чем же свидетельствуют эти факты, да и вся история развития медицины? Они подтверждают, что профессиональная компетентность в медицине имеет свою специфику и включает не только знания, умения и навыки, но, что особенно важно, нравственные качества врача, то есть то, во имя чего используется подготовка специалиста-медика, какими ценностями при этом он руководствуется, применяя свои знания: «Я направляю режим больного к их выгоде, сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости... В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного...».

«Профессия врача требует самоотверженности, чистоты души и величия помыслов», – по словам практикующего врача А.П.Чехова, – и не всякий обладает этими качествами в необходимом объеме. Следовательно, их нужно формировать и воспитывать. Один из патриархов российской медицины академик Б.В. Петровский называл основами формирования и воспитания медицинского работника деонтологию. В современных условиях развития общества и медицинского знания норм деонтологии становится уже недостаточно для решения многих проблем. Ей на смену приходит биоэтика, и мы говорим о целесообразности формирования биоэтического мышления студентов медицинских вузов. Биоэтика касается, прежде всего, этической культуры, смысложизненных вопросов добра и зла, порядочности, совести и человечности. Одна из ее задач, – в качестве учебной дисциплины, – помочь студенту-медику развить и укрепить необходимые для работающего в системе здравоохранения душевные, духовные и интеллектуальные возможности.

Актуализация преподавания биоэтики в медицинском

образовании обуславливается нынешним специфическим состоянием медицинской деятельности, ее местом и значением в современной культуре. В качестве новой, – исторически, – дисциплины она является в высшей степени практической наукой, то есть знанием – не ради знания, а ради помощи как пациенту, так и самому врачу в его профессиональном росте.

Формирование и развитие биоэтики связано с процессом трансформации как традиционной, так и медицинской этики. И обусловлено это, прежде всего, вниманием к правам человека вообще, и в медицине, в частности, в связи с созданием новых медицинских технологий, порождающих множество острейших проблем, требующих юридического и морального регулирования. Развитие биоэтики имеет своей целью комплексное решение проблем современной медицины, а также формирование соответствующей этической культуры профессионального сообщества медиков. Биоэтика помогает освоить новые этические регулятивы, осознать моральные коллизии и дилеммы, с которыми сталкиваются в своей работе специалисты медицинского профиля.

Биоэтика – это междисциплинарный диалог медиков с представителями широкого круга гуманитарных наук, диалог медиков с пациентами и представителями общественности. Только таким образом может быть адекватно выражена и понята многоплановая природа человеческого страдания и на этом основании выработана современная регулятивная идея блага и как цели врачевания для отдельного индивида, и как цели общественного здравоохранения в целом. Специфика биоэтического мышления заключается в том, что поднимаются вопросы о границах человеческой жизни и ее непреходящей ценности. В этом диалоге влияние общественности отражается в различных законодательных актах. В литературе представлено понимание биоэтики через трансдисциплинарный подход. Трансдисциплинарность характеризует такие исследования, которые ведутся «через», «сквозь» дисциплинарные границы, выходя за пределы конкретных дисциплин. В этом диалоге формируется свой особый язык. Язык специальной дисциплины попадает в ситуацию диалога и включается в процесс приспособления к конкретной коммуникативной ситуации. В результате возникают основные понятия дисциплины, концепты или принципы.

Для студентов-медиков младших курсов, – а биоэтику начинают изучать, как правило, со 2-го или даже с 1-го курса, – этот язык и смысл основных понятий часто остается неясным, поскольку выделенных в государственной программе по биоэтике часов на усвоение материала не хватает. Но студенты должны уметь классифицировать различные морально-этические ситуации, которые могут возникать в их будущей практической деятельности, т.е. уметь определять принадлежность каждой ситуации к одному из 4-х видов нравственного действия – будь то казус, дилемма, нравственный поступок, подвиг или преступление. Для этого необходимым представляется сквозное преподавание биоэтики, то есть усвоение ее принципов в процессе изучения клинических дисциплин на протяжении всего обучения на конкретных примерах.

Биоэтика имеет, прежде всего, воспитательное значение, формируя ценностные ориентации студентов, что имеет немаловажное значение в профессиональном становлении будущего врача. Высокое качество подготовки специалистов в области здравоохранения является необходимым условием для преодоления кризиса системы здравоохранения в нашей стране. Переход к страховой медицине, продолжающаяся коммерциализация здравоохранения обостряют этические и правовые проблемы медицинской науки и практики, а также способствуют возникновению ценностных конфликтов как в организации охраны здоровья, так и сознании, и в поведении личности. Биоэтика должна стать формой критического самосознания профессионального сообщества медиков.

Одно из фундаментальных противоречий современной медицины состоит в том, что охрана здоровья должна быть правом каждого человека, а зачастую реально оказывается привилегией ограниченного круга лиц, которые в состоянии себе ее позволить. Тогда как культурное сообщество, как известно, обязывает признать равенство людей в области права и моральных требований, предъявляемых к ним. Индивиды должны рассматриваться как равные в том, что связано с их человеческими качествами – достоинством, свободой, инди-

видуальностью, самоценностью их здоровья и жизни.

Медицинская этика в эпоху социальных и научно-технических революций рассматривает громадное количество новых и трудных моральных проблем, связанных с искусственным оплодотворением, трансплантацией органов, генетическими исследованиями, использование медицинских технологий в военных целях и т.д. Однако повседневные кризисные ситуации в моральном плане могут и не быть столь неординарными. Является ли медицинская проблема неординарной или нет, и в том, и в другом случае решающую роль в ней будет играть дух моральной ответственности, который зависит от выбора соответствующей модели моральных отношений между сообществами профессионалов и непрофессионалов. Это и есть подлинное основание для медицинской этики в эпоху революционных преобразований.

Нормальное развитие медицины невозможно без постоянно проводящихся клинических испытаний и медико-биологических экспериментов с участием человека в качестве исследуемого объекта в процессе научного познания. Объективное знание является фундаментальной общественной ценностью, но может ли оно служить оправданием возможного риска для телесного и социального благополучия людей, выступающих в роли «объектов» исследовательской деятельности. Сколь бы ни была высока ценность объективного знания, она во всех случаях не должна быть рассматриваема как самоценность, ибо таковой является лишь человек, лишь жизнь во всех ее проявлениях.

Уважение человека как личности исходит из признания и уважения самодовлеющего значения его свободной воли, права и возможности играть определяющую роль при принятии решений, затрагивающих его телесное и (или) социальное благополучие. Человек должен рассматриваться как «хозяин» своего тела, без чьево осознанного и добровольного разрешения в принципе не должны проводиться никакие исследовательские, профилактические, диагностические и лечебные манипуляции. Ему также принадлежат определенные права на доступ, контроль и распоряжение клинической, медико-биологической и иной информацией, полученной медиками в рамках проводимого ими исследования. Человек уважается как личность, если он на деле признается в качестве ответственного «автора» своей неповторимой и уникальной истории жизни.

Принцип благотворительности и милосердия составляет сердцевину призвания врачей и других медицинских работников. Он ориентирует медиков из чувства сострадания руководствоваться, прежде всего, благом данного конкретного пациента, отодвигая на второй план иные мотивы своей деятельности: познавательные, педагогические, коммерческие и т.д.

Справедливость предполагает принципиальное равенство возможностей для людей с точки зрения: а) доступности медицинской помощи и распределяемых медицинских услуг; б) вероятности разделить бремя риска для здоровья и жизни, страданий и ответственности.

Медицина является древнейшей и важнейшей формой проявления солидарности как принципа, обеспечивающего выживание отдельного человека и человечества в целом. Болезни и травматизм затрагивают наши общие перспективы и интересы. Поэтому в наших общих интересах способствовать по мере возможности прогрессу медицинской науки и практики. Следует уважать готовность человека из чувства солидарности добровольно участвовать в качестве «объекта» клинических испытаний и медико-биологических экспериментов.

В связи со всем вышеизложенным, очевидна необходимость воспитательных мероприятий с целью формирования личности врача в духе уважения к жизни. Ибо в своей практической деятельности он будет сталкиваться с большим количеством неординарных ситуаций, для принятия решения в которых потребуются высокая степень ответственности, понимание долга перед отдельным пациентом и перед обществом. Учитывая значимость задачи, продолжается творческий поиск педагогических приемов по формированию у студентов особых навыков обсуждения проблемы, включающих активное слушание, анализ ситуации, аргументацию собственной позиции и умение принимать взвешенное решение с учетом главного критерия – блага пациента. А поскольку биоэтика не предлагает конкретных рецептов, ибо каждый случай в медицинской практике уникален, в учебном процессе широко

используется прием открытых дискуссий. Также совместно с клиническими кафедрами моделируются ситуационные задачи, описывающие конкретные ситуации, возникающие в лечебной и научной деятельности врачей, при решении которых студенты имеют возможность применить теоретические знания и усвоить основные понятия и принципы биоэтики, а также соответствующих правовых норм, регламентирующих профессиональную деятельность врача.

Очень важно, чтобы студент-медик уже с первого кур-

са начал осознавать, что он, в сущности, уже принял решение стать профессиональным гуманистом, и что этот выбор очень важен не только для него, но и для всего человечества. Интенсивное развитие биоэтики, растущее внимание к ней, – и не только со стороны медицинской общественности, – позволяет надеяться, что медицина может помочь в становлении глобальной этики будущего, так как из всех видов человеческой деятельности именно медицинская является ежедневным и фактическим испытанием на человечность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Огурцов А.П. Биоэтика: проблемы и перспективы // Вопросы философии. – 1994. – №3. – С.
2. Биотехнологии и культура. – М., 2004.
3. Иванюшкин А.Я. Профессиональная этика в медицине. – М., 1990.
4. Ляуш Л.Б., Сабурова В.И. Мироззрение и биоэтические представления Российских студентов-медиков // Медицинское право и этика. – 2002. – №2. – С.82-94.

5. Тищенко П.Д. Феномен биоэтики // Вопросы философии. – 1992. – №3. – С.104-113.
6. Сабурова В.И. Преподавание биоэтики в контексте Болонской декларации // Всероссийская учебно-методическая конференция «Биомедицинская этика в высших медицинских учебных заведениях». – М., 2005.
7. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестн. РГМУ. – 2001. – №3. – С.18-22.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра философии, Блохина Нина Никодимовна – доцент, к.ф.н.; Музалевская Любовь Владимировна – старший преподаватель

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© КАЛЯГИН А.Н., ЗЛОБИНА Т.И., ОСИПОК Н.В., АНТИПОВА О.В., ТУПИЦЫНА Г.В., ГУЛЯЕВА Л.М. – 2011

II КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ (25-29 АПРЕЛЯ 2011, ЯРОСЛАВЛЬ)

Алексей Николаевич Калягин^{1,2}, Тамара Исаевна Злобина¹, Надежда Владимировна Осипок¹, Ольга Валентиновна Антипова¹, Галина Владимировна Тупицына³, Людмила Михайловна Гуляева⁴
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – проф., д.м.н. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – проф., д.м.н. Ю.А. Горяев; ²МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк; ³Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков; ⁴Городская поликлиника №4 г. Иркутска, гл. врач –)

Резюме. Представлена информация о II конгрессе ревматологов России, проходившем в г. Ярославль, на родине одной из известных российских ревматологических школ. Освещено современное состояние ревматологической службы в России, перспективы её развития.

Ключевые слова: конгресс, информация, ревматология, Ассоциация ревматологов России.

II CONGRESS OF THE RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA (APRIL, 25-29, 2011, YAROSLAVL, RUSSIA)

A.N. Kalyagin^{1,2}, T.I. Zlobina¹, N.Yu. Kazantseva², L.V. Menshikova^{3,4}, O.V. Antipova¹, G.V. Tupitsina³, L.M. Gulyaeva⁴
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital N1; ³Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre; ⁴Irkutsk Municipal Polyclinic N6)

Summary. In the article presented the information about II Congress of Rheumatologists of Russia, passed in a is presented to Yaroslavl. The modern condition rheumatologic care in Russia, prospects of its development is shined.

Key words: congress, information, rheumatology, Association of Rheumatologist of Russia.

Очередной II Всероссийский конгресс ревматологов России проходил в г. Ярославль под эгидой Ассоциации ревматологов России, Российской академии медицинских наук, НИИ ревматологии РАМН, Ярославской государственной медицинской академии, Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области. На Конгрессе было представлено 2 совещания, 15 пленарных лекций, 15 пленарных заседаний, 19 сателлитных симпозиумов, 3 постерных секций по актуальным вопросам ревматологии. В работе съезда приняли участие ведущие специалисты из многих стран мира (Италии, Германии, Венгрии, Польши, Белоруссии, Украины, Казахстана и т.д.). Делегация из Иркутска состояла из 8 человек.

Конгресс был посвящён памяти академика РАМН, почётного президента Ассоциации ревматологов России В.А. Насоновой и открылся пленарной лекцией З.С. Алекберовой

«Академик В.А. Насонова – выдающийся ревматолог современности». В этой лекции подробно освещались основные вехи биографии и важнейшие достижения В.А. Насоновой, целиком и полностью, посвятившей себя развитию ревматологической науки. В докладах Е.Л. Насонова, Н.В. Чичасовой, В.Г. Варсковой и многих других звучали тёплые воспоминания о Валентине Александровне.

В нескольких докладах Е.Л. Насонова, Д.Е. Каратеева, Е.Л. Лучихиной, Г.В. Лукиной, Ш.Ф. Эрдеца, О.В. Бугровой и др. обсуждались современные аспекты применения различных генно-инженерных биологических препаратов – ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, тоцализумаб, ритуксимаб, абатацепт, цертолизумаба пэгол и т.д.). Подчёркнута важная роль России в исследованиях новых ГИБП. Тщательно разобраны важнейшие побочные эффекты ГИБП.

Д.Е. Каратеевым озвучены принципы лечения больных

Таблица 1

Схемы лечения больных с ЮИА

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Олигоартикулярный вариант		
НПВП Физиотерапия	НПВП Локальные ГКС Физиотерапия	НПВП БПВП (метотрексат) Локальные ГКС Физиотерапия
Полиартикулярный вариант		
НПВП Локальные ГКС Физиотерапия	НПВП БПВП (метотрексат) Локальные ГКС Физиотерапия	НПВП БПВП (метотрексат) Локальные ГКС Физиотерапия ФНО-а-ингибиторы
Системный вариант		
НПВП Системные ГКС Физиотерапия	НПВП Системные ГКС БПВП (метотрексат) Физиотерапия	НПВП БПВП Биологические агенты Физиотерапия

Примечания: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС – глюкокортикостероиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ФНО-а – фактор некроза опухоли – альфа.

ревматоидным артритом (РА) до достижения цели – «Тreat to target» (T2T):

1. Основная цель лечения РА – достижение ремиссии.
2. Клинической ремиссией признано отсутствие субъективных и объективных симптомов и признаков выраженной воспалительной активности заболевания.
3. Хотя одной из несомненных целей остаётся достижение ремиссии, на основании имеющихся научных данных допускается считать приемлемой альтернативной целью лечения достижение низкой активности РА особенно при стабильно и длительно протекающем заболевании.
4. Схему лекарственной терапии следует корректировать не реже, чем каждые 3 месяца до достижения желаемой цели лечения.
5. Необходимо регулярно, при высокой/умеренной активности заболевания – ежемесячно, при стабильно низкой активности или ремиссии заболевания – реже (например, каждые 3-6 месяцев), определять показатели активности за-

болевания, и отражать их в документации.

6. В широкой клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать валидизированные комплексные показатели активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.

7. При принятии клинических решений необходимо, помимо оценки комплексных показателей активности, оценивать изменения и выраженность функциональных нарушений.

8. Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего последующего течения заболевания.

9. На выбор (комплексного) показателя активности и цели лечения могут повлиять сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с определёнными лекарственными препаратами.

10. Пациента следует в достаточной степени информировать о цели лечения и запланированной стратегии для достижения цели под наблюдением ревматолога.

И.П. Никишиной представлены германские рекомендации по ведению больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) (табл. 1).

Для оценки результатов терапии ЮИА С.О. Салугина озвучила критерии низкой активности ЮИА: 1) Нет суставов с активным артритом; 2) Нет лихорадки, типичной сыпи, серозита, спленомагии, генерализованной лимфаденопатии, связанных с ЮИА; 3) Нет активного увеита; 4) Нормальные СОЭ и СРБ; 5) Показатель ВАШ активности заболевания по оценке врача минимален. Выделяется понятие клиническая ремиссия на фоне противоревматической терапии – это наличие низкой активности ЮИА в течение 6 месяцев на фоне лечения, а также понятие клиническая ремиссия без лечения – это низкая активность.

Е.В. Денисова поделилась данными о применении генно-инженерных биологических препаратов для лечения увеитов у детей с ЮИА. Отмечено существенное улучшение результатов терапии на фоне этих средств.

Таким образом, II Всероссийский конгресс ревматологов России прошёл в энергичном и насыщенном информацией режиме. Участники смогли не только узнать новое, но и встретиться со старыми друзьями. Особенно хотелось бы поблагодарить представителей Ярославской ревматологической школы – профессоров Н.П. Шилкину, Н.И. Коршунова, А.А. Баранова за тёплый приём.

Информация об авторах: Калягин Алексей Николаевич – проректор, д.м.н.; Злобина Тамара Исаевна – зав. центром, главный ревматолог г. Иркутска; Осипок Надежда Владимировна – ассистент, к.м.н.; Антипова Ольга Валентиновна – врач-ревматолог; Тупицына Галина Владимировна – врач-ревматолог, Гуляева Людмила Михайловна – врач-ревматолог.