

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**5**

**ИЮЛЬ -**

**АВГУСТ**

**2010**



**Иркутск**

## КАЗАНСКИЙ ЦЕНТР ОБУЧЕНИЯ

### ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ, ГИНЕКОЛОГИИ И УРОЛОГИИ ПЛАСТИЧЕСКОЙ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Приглашает Вас в Казань

Для повышения квалификации в Вашей любимой профессии

---

### **Обучение специальности «из рук в руки»**

Ежедневное участие в операциях

Руководитель Центра

Профессор Казанской госмедакадемии, ДМН Фёдоров Игорь Владимирович

#### ХИРУРГИЯ

- \*ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ (144 часа)
- \*ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ (72 часа)
- \*ФУНДОПЛИКАЦИЯ при ГПОД и ахалазии кардии (72 часа)
- ЭНДОХИРУРГИЯ И СКЛЕРОТЕРАПИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ (5 дней)
- ЭНДОХИРУРГИЯ ДЛЯ ОПЕРАЦИОННЫХ СЕСТЁР (2 недели)
- НАВИГАЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ под контролем УЗИ (2 недели)
- ГЕРНИОПЛАСТИКА ЭНДОПРОТЕЗОМ по Лихтенштейну и по Трабукко (5 дней)
- СТЕНТИРОВАНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВОДА И ТРАХЕИ (3 дня)

#### ГИНЕКОЛОГИЯ

- \*ЭНДОХИРУРГИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ (144 часа).
- \*ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЯ (72 часа)
- ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА МАТКЕ (экстирпация, ампутация, миомэктомия) (5 дней)
- ВЛАГАЛИЩНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ГИНЕКОЛОГИИ. T-sling (5 дней)

#### ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

- \*ПЛАСТИЧЕСКАЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ (144 часа)
- \*ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ ЛИЦА (144 часа)

#### СМЕЖНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

- \*ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ РИНОСИНУСОХИРУРГИЯ (72 часа)
- \*ОПЕРАТИВНАЯ АРТРОСКОПИЯ (72 часа)
- \*ЭНДОХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ (144 часа)
- ПУНКЦИОННАЯ УРОЛОГИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ УЗИ (2 недели)

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ ОБУЧАЮЩИЕ СЕМИНАРЫ ДЛЯ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ

- МАЛАЯ ПРОКТОЛОГИЯ (3 дня)
- МАЛАЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (3 дня)

---

На каждый цикл мы принимаем не более 5-6 курсантов. Ежедневное участие в операциях, тренажеры, видеотека, книги, инструменты и оборудование. Семнадцатилетний опыт обучения 2800 врачей России и стран СНГ, с неизменным успехом.

**СЕРТИФИКАЦИЯ** – государственные документы установленного образца, соответствующие названию цикла (для курсов, помеченных звездочкой\*). Сертификат Центра обучения.

---

Возможна организация выездных циклов в Вашем регионе по любой из вышеперечисленных специальностей, или по программе, специально разработанной по Вашему заказу (например, совмещение хирургических и гинекологических циклов). По Вашему желанию возможно индивидуальное обучение врачей в клиниках Казани «из рук в руки».

---

#### Контакты:

Тел. 8(843) 5-54-36-08 (круглосуточно); 89172343190 (резервный). Пискунова Ирина Николаевна.

Тел. 8(843) 2-60-40-05 моб., Руководитель Центра Обучения профессор Фёдоров Игорь Владимирович

E-mail: [fiv-endosur@mi.ru](mailto:fiv-endosur@mi.ru)

Учебные программы и подробная информация о сроках проведения циклов и преподавателях – на нашем сайте: <http://endosur.tol.ru>

---

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

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 5**

**ИЮЛЬ -**

**август**

**2010**

**ТОМ 96**

**Редакционная коллегия:**

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

**Зам. гл. редактора** А.В. Щербатых, проф., д.м.н.  
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.  
А.Н. Калягин, 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, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин.

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

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

В 2010 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 900 руб., при превышении этого объема взимается плата 110 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2010 г. составляет 2400 руб. (с учетом НДС), одного номера — 300 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 Росздрава 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».  
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу (только простыми письмами): 664046, г. Иркутск, а/я 62 Калягину Алексею Николаевичу.

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

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

### 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](http://www.elibrary.ru)  
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета [www.ismu.baikal.ru](http://www.ismu.baikal.ru)

«Сибирский медицинский журнал» 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

Фаткулина И.Б., Протопопова Н.В., Борголов А.В., Тудупова Б.Б., Раднаева Э.В., Алексеева Л.Л., Мангатаева М.Р. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии при беременности	5
Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф. Послеоперационные пептические язвы анастомоза	8
Морозов С.В., Долгих В.Т., Рейс А.Б. Прогнозирование течения острого панкреатита	11
Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 1)	15
Ситникова У.Б., Балабина Н.М. Клинико-патогенетическое значение гастроэзофагеального рефлюкса у больных ИБС	20
Капустина Т.А., Парилова О.В., Кин Т.И., Маркина А.Н. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта	23
Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Зубков Р.А., Мозгунов Д.В. Комбинированные операции при раке головки поджелудочной железы	26

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антипов С.А., Дамбаев Г.Ц., Федущак Т.А. Ранние и отдаленные результаты применения цисплатина в геле карбоксиметилцеллюлозы для интраперитонеальной химиотерапии местнораспространенного рака желудка	30
Толстикова Т.В., Брегел Л.В., Киклевич В.Т., Субботин В.М. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей	33
Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Биофармацевтические исследования таблеток бендазола	35
Шадлинский В.Б., Джаббаров Н.Р. Выводные протоки малых желез женского мочеиспускательного канала в разных возрастных периодах	37
Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Поражение структур пародонта при гиперфторозе (клинико-морфологическая характеристика)	39
Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С. Этиология, факторы риска гиповолемии у больных отделений интенсивной терапии	42
Осипок Н.В., Шукина С.В., Дмитриченко Т.М., Бутырина И.В. Факторы риска развития и прогрессирования поражения лёгких у больных анкилозирующим спондилартритом	44
Русских А.Н., Самотёсов П.А., Винник Ю.С., Горбунов Н.С., Петрушко С.И., Медведев Ф.В., Шабоха А.Д. Анатомия внутрипеченочной порто-кавальной системы мужчин разных соматотипов в норме и при циррозе печени	48
Пантелеева Н.М., Илларионова Е.А. Анализ многокомпонентной противотуберкулёзной лекарственной формы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	52
Желинина Т.П. Сравнительная характеристика внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных при различных технологиях выхаживания	54
Буланкина И.А., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Изменения напряженно-деформированных состояний структур кожи при термическом ожоге с признаками некроза (III, IV степени)	57
Пурлик И.Л. Влияние интерферонотерапии на характер морфологических изменений гепатоцитов и состав воспалительного инфильтрата в печени при хроническом вирусном гепатите С	59
Китаева Ю.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек	62
Ширинская Н.В., Мазуров В.И., Ахмедов В.А., Мурасов В.В., Кириченко Н.П. Структура эндоскопических изменений пищевода у больных с остеоартрозом на фоне приема НПВП	64
Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Голубев С.С., Раевская Л.Ю. Повышенный уровень экспрессии ЦОГ-2 в стенке жёлчных пузырей у больных хроническим калькулёзным холециститом	66
Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А., Мурзин А.А., Барадиева П.Ж. Анализ эффективности лечения диско-радикулярного конфликта на пояснично-крестцовом уровне с использованием эндоскопических методик	69
Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Фосфолипидный статус сперматозоидов при нарушении фертильности	72
Пономарев Б.Л., Обухова Л.Е., Высоцкий Ю.А., Барсукова Н.И., Бородин Г.Н., Черданцева Т.М., Болгов А.А. Формирования кровеносных капилляров печени и селезенки эмбриона и плода человека в ранние сроки беременности	75
Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Дутова С.В., Шенин В.А., Долгих В.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Урыбин И.Ю., Гуменная Е.Н., Скляр Н.В., Макаров С.В. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы и пролактинергической активности у подростков в различных этнических группах Восточной Сибири	77
Епифанов В.Г., Долгих В.Т. Особенности оказания и тактики ведения больных с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе	79
Кашафеева А.А., Гаймоленко С.Г., Хышиктуев Б.С. Воздействие различных концентраций гипохлорита натрия на динамику параметров системы «ПОЛ – антиоксиданты» брюшины при перитоните в эксперименте	82
Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1)	85
Траценко А.С., Ахмедов В.А. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) у больных инфарктом миокарда с зубцом Q на фоне тромболитической терапии	88
Шаройко В.В., Чуркин В.А., Кершенгольц Б.М. Глюкозостимулированная секреция инсулина в $\beta$ -клетках при усилении гликолиза и подавлении митохондриального метаболизма	90
Онысько О.В., Сороковиков В.А. Исследование уровня кортизола в крови у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в коматозном состоянии	93
Акимова Л.А., Белобородова Э.И., Асанова А.В., Семенов Е.В., Бурковская В.А. Трофологический статус больных с хронической обструктивной болезнью легких и регуляция энергетического обмена, опосредованного лептином	95

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Артюхов И.П., Ильенкова Н.А., Шульмин А.В., Степанова Л.В. Анализ клинко-экономической эффективности регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с бронхиальной астмой ..... 100
- Хантаева Н.С., Галимов С.А. Совершенствование нормативно-правовой базы противотуберкулезных мероприятий на региональном уровне ..... 102
- Корецкая Н.М., Гринь Е.Н. Оценка эффективности работы по активному выявлению туберкулеза в закрытом административно-территориальном образовании город Железногорск (1981-2007 годы) ..... 105
- Хаптанова В.А. Изучение влияния некоторых социально-экономических факторов на здоровье населения ... 109

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Бакшеева С.С., Гребенникова В.В., Скударнов С.Е. Характеристика персистентных свойств стафилококков и состояние местного иммунитета при бактерионосительстве у детей, проживающих в крупном промышленном городе ..... 110
- Зазнобова Т.В. Особенности физического развития старшекласников, обучающихся в школах разного типа . 113
- Ханыгин И.В. Гигиеническая оценка радиационной обстановки в Иркутской области ..... 116
- Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В., Иванова В.Д. Клинико-эпидемиологический мониторинг за краснужой у беременных в Алтайском крае (сообщение 2) ..... 119

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

- Мартынов А.М., Даргаева Т.Д., Чупарина Е.В. Химический состав и применение растений рода Фиалка .... 121
- Усов Л.А., Левента А.И., Одиноц А.Д. Анксиолитические и мнотропные эффекты извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных ..... 125

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Святенко И.А., Белобородова Э.И., Святенко Л.А. Особенности ультразвуковой картины патологии желчевыводящих путей в зависимости от длительности описторхозной инвазии ..... 128

## ЛЕКЦИИ

- Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение I) ..... 131
- Миронов В.И., Фролов А.П., Гилева И.И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (часть II) ..... 134

## ПЕДАГОГИКА

- Фёдоров И.В. Обучение врачей новым хирургическим технологиям «из рук в руки» ..... 139

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

- Исламов Ш.Э. Пробелы при производстве комиссионных судебно-медицинских экспертиз по профессиональным правонарушениям медицинских работников ..... 140

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Зобнин Ю.В. Посвящено 75-летию Института токсикологии ..... 143
- Андреевская Т.Г. Новое в нефрологии – IX Международный семинар по нефрологии «Неделя нефрологии в Москве» ..... 146
- Калягин А.Н., Визе-Хрипунова М.А., Прохорова Л.В. Образовательная программа по современным подходам к инфузионной гепатопротективной терапии «Белые ночи – Ремаксол» (23-24 июня 2010 г., Санкт-Петербург) 148
- Савьюк Филипп, Зобнин Ю.В. Обсуждены актуальные проблемы гепатотоксичности ..... 149

## РЕЦЕНЗИИ

- Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Говорина А.В. «Некоронарогенные поражения миокарда» (Новосибирск: Наука, 2010) ..... 150

## ЮБИЛЕИ

- Шпрах В.В. .... 151

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ФАТКУЛЛИНА И.Б., ПРОТОПОПОВА Н.В., БОРГОЛОВ А.В., ТУДУПОВА Б.Б., РАДНАЕВА Э.В., АЛЕКСЕЕВА Л.Л., МАНГАТАЕВА М.Р. – 2010

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Б. Фаткуллина<sup>1,2</sup>, Н.В. Протопопова<sup>2</sup>, А.В. Борголов<sup>3</sup>, Б.Б. Тудупова<sup>3</sup>, Э.В. Раднаева<sup>3</sup>, Л.Л. Алексеева<sup>1</sup>,  
М.Р. Мангатаева<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Бурятский Государственный университет, Улан-Удэ, ректор – д.п.н., проф. член-корр. РАО С.В. Калмыков, кафедра акушерства и гинекологии с курсом педиатрии, зав. – к.м.н. И.Б. Фаткуллина; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; <sup>3</sup>ГУЗ Республиканский перинатальный центр, г. Улан-Удэ, гл. врач – А.В. Борголов)

**Резюме.** В обзоре представлен современный взгляд на патогенез различных видов артериальной гипертензии во время беременности. Отмечена генетическая взаимосвязь преэклампсии и хронической артериальной гипертензии. В связи с разным механизмом влияния на течение беременности необходим поиск надежных дифференциально-диагностических критериев для разграничения данных состояний.

**Ключевые слова:** преэклампсия, хроническая артериальная гипертензия, дифференциальная диагностика.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ARTERIAL HYPERTENSION DURING PREGNANCY

I.B. Fatkullina<sup>1,2</sup>, N.V. Protopopova<sup>2</sup>, A.V. Borgolov<sup>3</sup>, B.B. Tudupova<sup>3</sup>, E.V. Radnaeva<sup>3</sup>, L.L. Alexeeva<sup>1</sup>, M.R. Mangataeva<sup>3</sup>  
(Buryat State University, Ulan-Ude; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Republican Perinatal Center, Ulan-Ude)

**Summary.** The review presents the modern view on pathogenesis of various types of arterial hypertension during pregnancy. The genetic interrelation of preeclampsia and chronic arterial hypertension has been noted. In connection with the different mechanism of influence on pregnancy search of reliable differential-diagnostic criteria is necessary for differentiation of the given conditions.

**Key words:** preeclampsia, chronic arterial hypertension, differential-diagnostic criteria.

Частота гипертензивных состояний у беременных в России колеблется от 7 до 29% [3,18]. Возникновение артериальной гипертензии (АГ) в течение беременности за последние 10-15 лет выросло почти на треть и ее наблюдают у 5-15% беременных [13]. По данным ВОЗ, с ней связано 20-33% случаев материнской смертности. Зачастую ставится знак равенства между хронической артериальной гипертензией и преэклампсией [2,3,13]. Европейское общество по изучению артериальной гипертензии в 2003 году предложило использовать для обозначения АГ у беременных следующие понятия: существовавшая ранее АГ – повышение АД, диагностированное до беременности или в течение первых 20 недель гестации и сохраняющееся не менее 42 дней после родов, гестационная АГ – АГ, зарегистрированная после 20 недель гестации, преэклампсия – сочетание гестационной гипертензии и протеинурии, существовавшая ранее АГ с гестационной гипертензией и протеинурией, но после 20 недель степень выраженности АГ нарастает, появляется протеинурия, неподдающаяся классификации АГ, неклассифицированное. В МКБ-10 повышение АД во время беременности выделено в рубрике 010-016 – «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде». Удобна в практическом применении классификация Рабочей группы по высокому артериальному давлению у беременных (2000), в соответствии с которой выделены следующие формы АГ беременных – хроническая АГ, преэклампсия-эклампсия, преэклампсия, наложившаяся на хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), гестационная АГ. О.В. Макаров с соавт. [14] предложили модификацию данной классификации: хроническая АГ, гестационная АГ, гестоз, сочетанный гестоз и его критические формы.

По классификации ВОЗ принято различать три стадии артериальной гипертензии в зависимости от уровня артериального давления. 25-30% гипертензивных расстройств во время беременности связано с хронической артериальной гипертензией, 70-75% вызваны беременностью [11]. В структуре хронической АГ наиболее часто встречается эссенциальная артериальная

гипертензия, в структуре причин повышенного АД во время беременности – преэклампсия, крайне редко встречается изолированная гестационная артериальная гипертензия. Изолированное повышение АД во время беременности чаще всего бывает в конце гестационного периода и характеризуется доброкачественным течением [13,17]. Как правило, прогноз для матери и плода в данном случае благоприятный. Трудности дифференциальной диагностики могут возникнуть в связи с волнообразным течением хронической артериальной гипертензии (ХАГ), обострением в конце беременности, отсутствием данных об уровне артериального давления до беременности, стертым течением хронической артериальной гипертензии [28]. АГ часто выявляют случайно, поскольку в большинстве случаев хроническое повышение АД не вызывает значительных жалоб. При беременности невозможно проведение ряда диагностических исследований: рентгенологических, радиоизотопных, гормональных, стимулирующих проб. Симптом артериальной гипертензии при преэклампсии является только вершиной айсберга, в глубине которого выраженные нарушения во всех органах и системах, связанные с дисфункцией эндотелия [1,15,35]. Артериальная гипертензия является кардинальным симптомом преэклампсии, так как именно с ней связаны самые тяжелые осложнения – эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода [14,18,22,24,33]. Несмотря на общие патофизиологические звенья и высокую вероятность развития ХАГ после перенесенной преэклампсии [27], разграничение этих состояний во время беременности необходимо для выбора акушерской тактики и определения прогноза для дальнейшего вынашивания беременности.

Частота осложнений беременности зависит от региона проживания, природных и экологических условий, времени года и национальности [4,9,21,29].

Возможно, различия в частоте развития преэклампсии среди принадлежащих к разным расовым группам беременных и существуют, но это может быть отчасти обусловлено генетическими факторами, связанными с наличием скрытой хронической гипертензии. Ц.Ц.

Болотова [4] установила, что у буряток наиболее часто беременность осложняется преэклампсией, роды – аномалиями родовой деятельности. У русских пациенток беременность чаще осложняется преждевременными родами и кровотечениями в третьем периоде родов. У бурятских женщин с отягощенным акушерским анамнезом установлены более низкие частоты сайтов HaeIII 16517 и AspS91 16516 и повышенная частота делеции локуса ACE. Найденные различия свидетельствуют о вероятной взаимосвязи конкретных полиморфизмов митохондриального и ядерного геномов с осложнениями течения беременности у буряток [8].

В 1980 г. L. Chesley опубликовал обобщенные результаты исследования гипертензивных расстройств в течение беременности. Автор пришел к выводу о семейном характере эклампсии и независимости эклампсии от хронической АГ любой длительности. Он подчеркнул наличие частых ошибочных диагнозов эклампсия под маской латентной АГ, острых и хронических заболеваний почек, гипертонической болезни [34].

Большинством исследователей указывается на мультигенный механизм наследования преэклампсии, а также участие генов эмбриона в ее развитии [14,15,19]. К генам-кандидатам относятся гены, ответственные за тромбофилические состояния: фактора V Лейдена, мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, гена протромбина, мутации генов дисфункции эндотелия-полиморфизма гена PAI-1, ACE, NO-синтазы, гена фактора некроза опухоли. По данным А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе [15], тромбофилия выявляется у 80% пациентов с тяжелым гестозом, а в группе с легким гестозом – в 54% случаев, в группе с неосложненным течением беременности – только в 16% случаев. Однако в зависимости от степени тяжести и наличия сопутствующей патологии – хронической АГ, ассоциации различных полиморфизмов выражены в разной степени. Так, у беременных с чистым гестозом не отмечено увеличение частоты гомозигот I/I по сравнению с общим количеством беременных с гестозом, тогда как при сочетании с хронической АГ отмечено возрастание частоты генотипа I/I гена PLAT. Авторы пришли к выводу о разных путях развития состояний, объединенных словом гестоз [1,15].

Другими авторами выявлена связь между перенесенной преэклампсией и последующим сердечно-сосудистым риском – формированием артериальной гипертензии, инфаркта, инсульта и сахарного диабета, что подчеркивает общность патофизиологических механизмов их развития [14]. Преэклампсия, потребовавшая госпитализации и лечения, в последующем в три раза увеличивает риск инфаркта миокарда [30]. Относительный риск заболеть артериальной гипертензией после перенесенной преэклампсии увеличивается в 2,5 раза, инфаркта миокарда – в 2,4 раза, ишемической болезни сердца – в 1,65 и нестабильной стенокардии – в 1,53 по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью в анамнезе [15]. С другой стороны, внутрисемейное накопление гипертонической болезни и НЦД среди родителей является фактором риска развития преэклампсии [20]. Реализация генетической предрасположенности к развитию преэклампсии происходит через дефекты имплантации и плацентации, нарушение процессов инвазии трофобласта, развитие ишемии плаценты. На фоне данных нарушений развивается системная дисфункция эндотелия.

Прерывание беременности, эвакуация плаценты приводит при преэклампсии к стабилизации состояния, исчезновению симптома артериальной гипертензии через неделю, а при хронической артериальной гипертензии АД сохраняется повышенным [30].

Несмотря на тесную взаимосвязь хронической АГ и преэклампсии, неясным остаются вопросы: почему беременность осложняется преэклампсией, а затем развивается хроническая АГ, а у других женщин к моменту наступления беременности друге имеется хроническая

АГ и не присоединяется преэклампсия. Несомненным является то, что повышенное артериальное давление при беременности отрицательно влияет на течение гестационного процесса и родов и состояние плода. Как при преэклампсии, так и при хронической артериальной гипертензии, прирост объема циркулирующей крови (ОЦК), характерный для нормальной беременности, снижен [22,28,30]. Однако при преэклампсии дефицит ОЦК более значителен, по сравнению с хронической АГ. Одним из тяжелых осложнений хронической АГ является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, Sibai зарегистрировал отслойку плаценты у 1,2% [35]. Среди осложнений родов относительно быстрое течение родов, повышение кровопотери в третьем и раннем послеродовом периоде. У женщин, страдающих хронической АГ, чаще приходится прибегать к оперативным вмешательствам в родах. При хронической АГ страдает плод и новорожденный [14,18,22,24]. АД более 140/85 неблагоприятно влияет на плод, приводя к гипоксии, гипотрофии, внутриутробной задержке роста плода. Беременность нередко приводит к обострению и ухудшению течения ХАГ, способствуя развитию таких осложнений, как гипертонические кризы, гипертоническая энцефалопатия, недостаточность кровообращения [28]. При ХАГ возрастает риск присоединения преэклампсии [3,13,14,18,28,30]. Преэклампсия развивается после 20 недель беременности, однако патогенетические механизмы ее закладываются, начиная с первого триместра, с момента инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. Преэклампсия способна прогрессировать до развития эклампсии и других критических состояний у матери и плода – ДВС-синдром, острая почечная и печеночная недостаточность, отек легких, задержка развития и гибель плода.

Терапия хронической АГ при беременности может быть эффективной, целью терапии ХАГ при беременности является стабилизация АД до уровня 140/90 мм рт.ст., данная цель позволяет снизить риск цереброваскулярных осложнений, прогрессирующее поражение органов – мишеней, обеспечить оптимальные условия существования плода. Назначение гипотензивных препаратов при преэклампсии не предупреждает ее прогрессирования и развития эклампсии [30], а длительное лечение преэклампсии ведет к нивелированию ее симптомов и возникновению рецидива в более тяжелой форме. Течение ХАГ более благоприятное, необходимость в досрочном родоразрешении возникает значительно реже [2,13,30], чем при преэклампсии.

В клинической практике разграничение преэклампсии, ХАГ строится на основании сбора анамнеза, то есть когда впервые возникла артериальная гипертензия – до беременности или после 20 недель. Однако не все пациентки измеряли АД до беременности, так как большинство беременных являются молодыми женщинами. Важным в диагностике является динамика артериального давления. Диагноз присоединения преэклампсии к ХАГ наиболее вероятен при неожиданном нарастании АД и протеинурии, а также в диагностике преэклампсии имеют значение и другие симптомы – тромбоцитопения, повышение гематокрита, печеночных трансаминаз крови, что нехарактерно для ХАГ без поражения органов-мишеней.

Одним из методов, позволяющих решить спорные вопросы артериальной гипертензии при беременности, является суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [2,3,7,10,12,16,23,31,32,34]. Н.К. Рунихина и соавт. [23] пришли к выводу, что при преэклампсии по сравнению с хронической артериальной гипертензией, более низкие перепады давления день-ночь на 30-32 неделе беременности за счет недостаточной степени снижения АД ночью, а к 36 неделе уровень среднего АД за сутки значимо повышается. Однако суточный профиль АД с недостаточным снижением АД ночью характерен для реноваскулярной гипертензии, феохромоцитомы [3]. С. Bendetto и соавт. [31,32] провели исследование, в

котором СМАД применялся вместе с доплерометрией маточных артерий с целью прогнозирования развития преэклампсии на сроках 20 и 24 недели. У женщин с АГ, существовавшей до беременности, показатели СМАД обладают прогностическим значением в отношении ухудшения состояния и присоединения преэклампсии [12]. При изучении состояния центральной гемодинамики при проведении биоимпедансометрии [2] выявлено, что для ХАГ характерно увеличение минутного объема в среднем на 15%, работы сердца – на 30%, а для преэклампсии – снижение минутного объема в среднем на 49% и работы сердца на 15% по сравнению со здоровыми беременными. Сократительная способность миокарда при ХАГ возрастает на 39%, при преэклампсии снижается на 15%, по сравнению со здоровыми беременными. При проведении СМАД для преэклампсии характерна стабильная систоло-диастолическая артериальная гипертензия с недостаточной ночной степенью снижения АД, тогда как при ХАГ имеет место нормальная степень снижения АД ночью.

В связи с выраженными нарушениями адаптационных механизмов у беременных с АГ, большой интерес

представляет изучение адаптационных процессов вегетативной нервной системы [5,6,17,25,26]. При изучении вегетативной регуляции сердечного ритма при преэклампсии выявлен дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов, в группе с ХАГ наблюдалась вегетативное равновесие или гиперсимпатикотония [25]. Для ХАГ характерны личностные изменения, характеризующиеся высоким уровнем тревожности, повышенной раздражительностью и обидчивостью [16].

Повышение АД при беременности – симптом многочисленной группы заболеваний, связанных и несвязанных с беременностью. Нельзя назначать одну и ту же программу гипотензивной и инфузионной терапии и тактику ведения беременности без уточнения причины гипертензии. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гипертензивных состояний позволяет правильно оценить клиническую ситуацию, составить план ведения больной, определить оптимальные сроки и методы родоразрешения. Поиск надежных, применимых в клинической практике дифференциально-диагностических критериев ХАГ и преэклампсии направлен на снижение материнских и перинатальных потерь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз, теория и практика. – М., 2008. – 271 с.
2. Баиров С.Б. Оптимизация тактики ведения беременных с различными формами артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.
3. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. – М.: Деком, 2007. – 147 с.
4. 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.
5. Ващилко С.Л. Поздний токсикоз беременных, нарушения адаптационных механизмов, пути их коррекции и профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1981. – 21 с.
6. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. – 622 с.
7. Дорогова И.В. Суточный профиль артериального давления и его прогностическое значение у беременных: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 24 с.
8. Еремичева Е.Р. Полиморфизм ДНК у коренного населения Республики Бурятия и женщин с аномальным течением беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1999. – 24 с.
9. 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.
10. Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Гордиловская А.П. Современные аспекты патогенеза, клинических проявлений и диагностики гестоза // Вестник Российской ассоциации акушер-гинекологов. – 1998. – №3. – С.104-110.
11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – 136 с.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. – М.: Реафарм, 2004. – 384 с.
13. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – М., 2003. – 164 с.
14. Макаров Л.М., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 173 с.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акинъшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. – М., 2006. – 442 с.
16. Мишина И.Е. Клиническое и прогностическое значение нейровегетативных и метаболических нарушений при артериальной гипертензии у беременных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 39 с.
17. Мозговая Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. реком. – СПб., 2003. – 31 с.
18. Мурашко Л.Е., Губарева М.С., Бадоева З.Т., Бадоева Ф.С. Значение суточного мониторинга артериального давления в оценке степени тяжести гестоза // Акушерство и гинекология. – 2005. – №3. – С.17-18.
19. Павлов О.Г., Иванов В.П. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) // Акушерство и гинекология. – 2005. – №3. – С.8-10.
20. Павлов О.Г., Хурасев Б.Ф. Особенности течения беременности у женщин с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №2. – С.31-33.
21. Протопопова Н.В., Бахтина Т.П. Преэклампсия и эклампсия. Прогнозирование, диагностика, интенсивная терапия. – Иркутск, 2001. – 158 с.
22. 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.
23. Рунихина Н.К., Попова Л.В., Николаев Н.Н. Изменение суточного ритма артериального давления у беременных с гестозом // Российский национ. конгресс кардиологов: Тез. докл. – М., 2000. – С.255.
24. Савельева Г.М. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики ОПГ-гестозов // Проблемы ОПГ-гестозов: Сб. тез. докл. – Чебоксары, 1996. – С.80.
25. Серов В.Н., Стольников И.И. Прогностическое состояние вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С.19-22.
26. Ситарская М.В. Состояние вегетативной нервной системы у беременных с поздним гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1998. – 23 с.
27. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холин А.М. Преэклампсия в анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска // Тер. архив. – 2009. – №10. – С.5-9.
28. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Трида-Х, 1999. – 814 с.
29. Шиганова О.В., Кустаров В.Н., Коньчева Е.А. Влияние климатогеографических условий на течение гестоза в Республике Тыва // Матер. 8-го Российс. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С.303.
30. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 429 с.
31. Bendetto C., Valersise H., Marozio L., et al. A two-stage screening test for pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia // Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 92. – P.1005-1011.
32. Bendetto C., Valersise H., Marozio L., et al. Doppler ultrasound and 24-hour blood pressure identified women at risk for hypertension or pre-eclampsia // Evidence-based Obstetrics and Gynecology. – 1999. – №1. – P.104-129.
33. Brown A.M., Reiter L., et al. Measuring blood pressure in pregnant women // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 171. №3. – P.661-667.
34. Chesley L. Diagnosis of preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 171. №3. – P.661-667.
35. Sibai B.M. Risk factors, pregnancy complications, and

prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus // J. Matern Fetal Med. – 2000. – Vol. 1. №9. – P.62-65.

36. The clinical value of determination of fibronectin: the endothelium lesion marker in EPH-gestosis [Polish] // Gynecologia Polska. – 2000. – Vol. 71. №5. – P.387.

**Информация об авторах:** Фаткуллина Ирина Борисовна – докторант, заведующая кафедрой, к.м.н., fib1971@mail.ru; Протопопова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой, главный акушер-гинеколог Иркутской области, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания,1; Борголов Александр Владимирович – к.м.н., главный врач; Тудупова Баирма Баировна – аспирант кафедры, врач отделения патологии беременных; Раднаева Эржена Викторовна – аспирант кафедры, заведующая отделением новорожденных; Алексеева Лилия Лазаревна – докторант, врач отделения патологии беременных; Мангатаева Марина Руслановна – аспирант, врач консультативно-диагностического отделения Республиканского перинатального центра

© КРИВИГИНА Е.В., ЖИГАЕВ Г.Ф. – 2010

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ПЕПТИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ АНАСТОМОЗА

Е.В. Кривигина, Г.Ф. Жигаев

(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, г.Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

**Резюме.** Представлен научный обзор современных данных о проблеме послеоперационных пептических язв анастомоза. Указана роль инфекции *H. pylori* в развитии этих язв.

**Ключевые слова:** пептические язвы, анастомоз, *H. pylori*.

## POSTOPERATIVE PEPTIC ULCERS OF ANASTOMOSIS

E. V. Krivigina, G. F. Zhigaev

(Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude)

**Summary.** The scientific review of the modern data on the problem of post-operative peptic ulcers of anastomosis has been presented. The role of *H. pylori* infection in development of these ulcers has also been shown.

**Key words:** peptic ulcers, anastomosis, *H. pylori*.

Язвенная болезнь занимает 10-15% в структуре гастродуоденальной патологии. Она преобладает среди лиц трудоспособного возраста. Длительные процессы обострения на многие недели и даже месяцы, частое рецидивирование и тяжелые осложнения превращают это заболевание в серьезную проблему как для больных, так и для врачей. Современное консервативное лечение в большинстве случаев приводит к заживлению язвенного дефекта, сокращает число рецидивов. Вместе с тем, стойкая ремиссия результатов лечения наблюдается лишь у 40% больных, а рецидив заболевания возникает у 60% [4,10].

Число осложнений язвенной болезни не имеет тенденции к снижению, и количество оперативных вмешательств увеличивается. Так, у 50-60% больных развиваются осложненные формы язвенной болезни. Кровотечения возникают в 16-37% случаев, причем в 30-40% источником кровотечения является двенадцатиперстная кишка, в 5-30% случаев встречаются перфорации, пенетрации подвергаются 5% язв, стеноз в пилородуоденальном отделе возникает у 10-40% больных [2,16,24]. Ежегодно 77-88% больных язвенной болезнью теряют трудоспособность. Количество перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки ежегодно увеличивается на 5-8%, за последние 10 лет их количество возросло в 3,7 раза. Результаты экстренного оперативного лечения намного хуже, чем плановых операций. Так, летальность при язвенных кровотечениях составляет 10-12%, при перфоративных язвах – 6-8%, при декомпенсированных стенозах – до 8%. Больные в возрасте до 60 лет составляют 19% от числа экстренно прооперированных по поводу осложненной язвенной болезни. Увеличение числа осложнений происходит за счет неоправданно длительного консервативного лечения хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки [11,19].

Летальность при плановых операциях не превышает 2%. По данным J.Hogel и соавт. (1996), плановому оперативному лечению подвергаются чаще больные до 60 лет – 56%, тогда как экстренные оперативные вмеша-

тельства в основном выполняются у больных пожилого и старческого возраста.

Общепризнаны современные достижения терапевтов в лечении язвенной болезни, в том числе и в связи с накоплением информации об этиологической роли *Helicobacter pylori* (НР) в развитии язвенной болезни, а также патологии в оперированном желудке. Резекция желудка не приводит к спонтанной санации хеликобактерной инфекции, а продолжает колонизировать слизистую оболочку культи желудка и зону анастомоза [1,5,17]. Все больные с пептическими язвами анастомоза являются НР-позитивными, причем НР-колонизация носит тяжелый характер, что наряду с сохраненной секрецией может играть важную роль в патогенезе этих язв.

У ряда больных медикаментозная терапия не снижает частоту осложнений язвы, а лишь отодвигает их проявление на более поздний срок. По данным авторов [6,8,21] от 30 до 50% больных с гастродуоденальными язвами слабо реагируют на антисекреторное медикаментозное лечение и составляют основную группу больных, у которых возникают осложнения язвенной болезни. Из-за высокой стоимости лекарственных препаратов консервативное лечение в полном объеме доступно не всем. У гастроэнтерологов уже появилось выражение: «медикаментозная терапия для состоятельных пациентов и всех остальных».

В таких случаях только оперативное лечение может оказать существенное влияние на течение заболевания.

Резекция желудка является основным способом хирургического лечения язвенной болезни желудка и осложненных язв двенадцатиперстной кишки, которые в последующем может приводить к различным патологическим изменениям в оперированном желудке.

Еще в 30-е годы XX века у хирургов появилось стремление систематизировать все постгастрорезекционные расстройства. Было предложено множество классификаций. В 60-е годы появляется тенденция к разграничению ранних и поздних пострезекционных осложнений. Ранние возникают в течение первых двух недель после операции. К ним относятся: кровотечения из линии шва

гастроэнтероанастомоза (3%), несостоятельность швов анастомоза (1%), несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки (5-8%), послеоперационный панкреатит (5%), инфильтраты и абсцессы брюшной полости (8-10%), гнойные осложнения послеоперационной раны (10%), анастомозит (0,4-30%) [14,20].

По данным А.П. Гольцова (1984), резекция желудка по поводу язвенной болезни в раннем послеоперационном периоде в 18,6% сопровождалась различными рода осложнениями, которые привели к летальным исходам в 3% случаев. При применении способа Бильрот-I осложнения произошли в 14% случаев с летальностью 1,4%, а способа Бильрот-II, соответственно, 26% и 5,9%. Главной причиной неблагоприятных исходов в ранние сроки после операции на желудке является несостоятельность шва анастомоза и культи двенадцатиперстной кишки у 0,5-40% больных.

Кровотечение в раннем послеоперационном периоде после резекции желудка И.В. Сырбу (1985) наблюдал в 5,2% случаев. Чаше кровотечение наступало из сосудов малой кривизны культи желудка (51,9%) и реже из сосудов анастомоза (33%), летальность при этом составила 11%, а повторно оперировано 14,8% больных. Наиболее часто кровотечения наступали в результате применения непрерывного шва при формировании желудочно-кишечного анастомоза. Не предупреждают кровотечения и механические швы, наложенные различными швами аппаратами. При возникшем кровотечении перспективным способом диагностики, временной или окончательной остановки кровотечения является эндоскопический метод [12,23].

Осложнение в виде нарушения эвакуаторной функции одно из самых часто встречающихся после резекции. По данным многих авторов, частота этого осложнения в раннем послеоперационном периоде составляет от 5 до 38%. Структура нарушений эвакуаторной функции из культи желудка довольно многообразна: каждый вариант требует своевременной диагностики, лечение часто длительное, повторным операциям по поводу некупируемых или нарастающих явлений нарушения эвакуаторной функции различной природы подвергаются до 15-20% больных. Острый и хронический воспалительный процесс в области анастомоза является частой причиной стойких нарушений эвакуаторной функции желудка. Шовный материал, техника наложения швов и травматизация тканей при формировании гастроэнтероанастомоза являются главными причинами в развитии эвакуаторных нарушений [7,25].

Тяжелым осложнением после резекции желудка является острый панкреатит. Под воздействием активированных ферментов поджелудочной железы развиваются такие ранние осложнения в области гастроэнтероанастомоза, как атония и парез, несостоятельность швов, инфильтраты, абсцессы, артериальные кровотечения. Летальность при этом составляет до 30,5%. Операционная травма является наиболее частой причиной возникновения послеоперационного панкреатита [13,22].

Несмотря на то, что ранние постгастрорезекционные осложнения развиваются у 12,8-27% прооперированных больных, в настоящее время остаются недостаточно разработанными вопросы, связанные с диагностикой возникших нарушений. Применяемые способы лечения недостаточно эффективны и универсальны. Отдаленные результаты так же не могут удовлетворять хирургов, так как после резекции желудка наблюдаются патологические синдромы, которые приводят к потере трудоспособности и инвалидности у 10-32% оперированных по поводу язвенной болезни.

Причинами развития пострезекционных расстройств являются: удаление пилорического, антрального отделов и большей части тела желудка, приводящее к нарушению резервуарной, секреторной, моторно-эвакуаторной и эндокринной функции желудка, а также желудочного этапа пищеварения; выключение

двенадцатиперстной кишки при резекции по способу Бильрот-II, приводящее к дисинхронизации поступления пищи и выделения пищеварительных соков (желчь, панкреатический сок), нарушении кишечного этапа пищеварения и нейрогуморальной регуляции органов желудочно-кишечного тракта; парасимпатическая денервация культи желудка, кишечника, печени, желчного пузыря и поджелудочной железы [3,9,15].

Одной из наиболее распространенных классификаций поздних постгастрорезекционных расстройств является классификация В.С. Маята (1973) и Ю.М. Панцырева (2000): функциональные расстройства (демпинг-синдром, гипогликемический синдром, синдром приводящей петли); органические нарушения (пептическая язва, хронический пострезекционный панкреатит, синдром приводящей петли механической природы); сочетание функциональных расстройств и органических нарушений.

Все многообразие проявлений патологий оперированного желудка по литературным данным условно можно разделить на функциональные и органические пострезекционные синдромы. К функциональным относят демпинг-синдром, гипогликемический синдром, агастральную астению, диарею; к органическим – синдромы «порочного круга», «приводящей петли» (острый и хронический), стеноз гастроэнтероанастомоза, пептические язвы желудочно-кишечного соустья или рецидивные язвы культи желудка или двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит. Патологические состояния, возникающие в результате ошибок, допущенных в технике оперирования, относятся к разряду ятрогенных и в большинстве случаев требуют повторных вмешательств. Эти ошибки подразделяются на группы: недостаточная ревизия органов брюшной полости (оставление одной из язв, невыявленная аденома поджелудочной железы при синдроме Золлингера-Эллисона); ошибка при резекции (оставление части антрального отдела) и наложении гастроэнтероанастомоза (с подвздошной кишкой, деформация соустья, создание «шпоры»); неправильная фиксация анастомоза в «окне мезоколон» (неполное ушивание отверстия, деформация петель кишки); ошибки, связанные с низкой квалификацией хирурга (повреждение органов, оставление инородных тел) [2,6].

Чаше всего после резекции желудка наблюдают функциональные расстройства, которые отмечают в ближайшие сроки у 50-80% больных, а в отдаленном периоде у 30% больных в легкой степени и у 10-15% в тяжелой и средней степени. В связи с возможностью постепенного, в течение 2-3 лет, уменьшения выраженности клинических проявлений этих синдромов, целесообразно в ранние сроки после операции сосредоточить внимание на диагностике и проведении комплексной консервативной терапии. Хирургическое лечение показано при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и лечебного питания у больных с функциональными расстройствами средней тяжести, а также при резкой их выраженности. Целью реконструктивной операции при этом является устранение анатомических причин, способствовавших развитию пострезекционных расстройств, создание топографоанатомических взаимоотношений органов, оптимальных для мобилизации компенсаторных механизмов органов гепатопанкреатодуоденальной зоны и кишечника. Методом выбора в лечении демпинг-синдрома следует считать гастроеюнодуоденопластику, при которой производят интерпозицию между культей желудка и двенадцатиперстной кишки изо- или антиперистальтически расположенного тонкокишечного трансплантата. При диарее, в некоторых случаях, прибегают к инверсии сегмента тощей или подвздошной кишки длиной 60-80 см [9,16].

Клиническая картина острого синдрома «приводящей петли» разворачивается в ближайшие сроки после операции и характеризуется симптомами острого панкреатита, механической желтухи, гангрены или перфо-

рации приводящей петли или культи двенадцатиперстной кишки. Хронический синдром «приводящей петли» может быть обусловлен образованием внутренней грыжи, ротацией культи желудка, спаечным процессом, заворотом тощей кишки, ее инвагинацией. Хронический синдром «приводящей петли», как и синдром «порочного круга», протекает с выраженными явлениями «щелочного» рефлюкс-гастрита культи желудка. В зависимости от локализации участка обструкции выбираются реконверсию существующего гастроэнтероанастомоза в анастомоз на выделенной по Ру петле тощей кишки. Стеноз гастроэнтероанастомоза протекает с явлениями «малого желудка» и может приводить к рецидиву пептической язвы. Это вынуждает прибегать к резекции культи желудка [15,20].

Частота пептических язв после технически правильно выполненной резекции желудка составляет по данным различных авторов от 1,5 до 4%. Пептическая язва анастомоза обычно формируется по признанным законам ульцерогенеза, как результат гиперпродукции хлористоводородной кислоты и несостоятельности защитных механизмов слизистой оболочки желудочно-кишечного соустья. Около 95% всех рецидивов заболевания встречается после оперативного лечения по поводу язвы двенадцатиперстной кишки и только 5% – язв желудка. Частота пептических язв в области гастроэнтероанастомоза среди всех болезней оперированного желудка колеблется на уровне от 0,7 до 10-12%. После резекции желудка пептические язвы развиваются в среднем через 1,5-2 года, по данным других авторов, этот срок составляет 3-4 года. Пептические язвы встречаются после резекции желудка по Бильрот-I у 1-3,5% и после наложения анастомоза по Ру; по Бильрот-II – в 0,2-1,6%. По мнению других авторов, пептическая язва наблюдается в 1,3 раза чаще после резекции желудка по способу Бильрот-II, чем Бильрот-I [11,18].

У 79-85% больных пептическая язва имеет осложненное течение: пенетрация и кровотечение – у 65-75%, перфорация язвы – у 6-9%, желудочно-кишечная фистула и стеноз гастроэнтероанастомоза – у 4-6% больных. В мировой литературе общая летальность при хирургическом лечении больных пептическими и рецидивными язвами доходит до 20-26% [18,25].

В настоящее время установлено, что причины пептической язвы желудочно-кишечного соустья разно-

образны. Среди них – недостаточная по объему резекция желудка, оставление у двенадцатиперстной кишки участка антрального отдела желудка вместе со слизистой оболочкой; эндокринные опухоли в виде гастрином (синдром Золлингера-Эллисона), аденом паращитовидных желез, надпочечников и другие; повышенная ирритация блуждающего нерва [4,19].

Ряд авторов связывает причину возникновения пептической язвы после операции на желудке с оставшимся после хирургического вмешательства инфицированием слизистой оболочки оперированного желудка и анастомоза *Helicobacter pylori* (НР), играющим роль в повреждении слизистой оболочки. Эти бактерии обладают способностью непосредственно повреждать эпителий слизистой оболочки желудка. Липополисахарид наружной мембраны НР, взаимодействуя с базальной мембраной эпителия слизистой оболочки, приводит к образованию микродефектов на ее поверхности («эффект дырявой крышки»). Повреждающими свойствами обладает и фермент уреазы, вырабатываемый НР. Продукты гидролиза мочевины желудочного сока, происходящего под действием уреазы, также оказывают цитотоксическое воздействие на клетки слизистой оболочки. Активированные НР и их экстрактами повреждают эндотелий мелких сосудов, вызывая нарушения микроциркуляции и образование пристеночных тромбов, которые могут приводить к микроинфарктам слизистой оболочки желудка и ее изъязвлению [1,17].

Таким образом, в настоящее время общепризнанным считается факт, что непосредственной причиной возникновения послеоперационной пептической язвы анастомоза является сохранившаяся, несмотря на хирургическое вмешательство, кислотопродуцирующая функция культи желудка и преобладание факторов «агрессии» над факторами «защиты» [5].

В последнее десятилетие новые возможности в предупреждении, диагностике и лечении возникающих послеоперационных нарушений открываются благодаря внедрению в клиническую практику методов диагностической и лечебной эндоскопии [3,13]. Внедрение последней в комплекс с хирургическим лечением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, открывает новые перспективы в предупреждении и лечении послеоперационных осложнений, болезней оперированного желудка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни: что известно и что узнать предстоит? // Материалы сессии Росс. группы по изучению *Helicobacter pylori*. – Омск, 1997. – С.3-5.
2. Борисов А.Е., Земляной В.П., Акимов В.П. Ошибки, осложнения и летальность у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. – СПб.: ЭФА, 2000. – 162с.
3. Гаин Ю.М. Болезни оперированного желудка. – Минск, 2001. – 150 с.
4. Зубарев П.Н., Кочетков А.В., Белевич В.Л. Современные возможности коррекции последствий оперативных вмешательств и повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Минск, 2006. – С.34-37.
5. Инишаков Л.Н., Масевич Ц.Г., Асапьяна Л.М. Эндоскопические и гистологические изменения слизистой оболочки культи желудка при инфицировании *Helicobacter pylori* // Вестник хирургии. – 1999. – №1. – С.13-16.
6. Курыгин А.А., Скрыбин О.Н. Острые послеоперационные гастродуоденальные язвы. – СПб.: Сфинкс, 1996. – 370 с.
7. Кутяков М.Г. Клинические и патофизиологические обоснования выбора способа хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и ее осложнений: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 25 с.
8. Лебедев Н.Н. Лечение пептических и рецидивных язв желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – СПб., 2001. – 34 с.
9. Лысенко В.Г. Оперативная эндоскопия и сбалансиро-

ванное энтеральное зондовое питание в лечении моторно-эвакуаторных расстройств у больных после резекции желудка по поводу гастродуоденальных язв: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 22 с.

10. Назаров В.Е. Лечение длительно незаживающих или часто рецидивирующей язвы двенадцатиперстной кишки // *Aqua Vitae*. – 2001. – №1. – С.19-21.

11. Овчинников В.А., Меньков А.В. Хирургия пептических язв оперированного желудка. – Н. Новгород, 2002. – 125 с.

12. Панцырев Ю.М., Михлев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // *Хирургия*. – 2000. – №3. – С.28-33.

13. Саввин Ю.Н. Органические заболевания оперированного желудка: Автореф. дисс... д-ра. мед. наук. – М., 1990. – 28 с.

14. Успенская А.Р. Диагностическая и лечебная эндоскопия постгастрорезекционных анастомозитов: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 22 с.

15. Чистова М.А., Чистов Л.В. Хирургическое лечение постгастрорезекционных синдромов // *Хирургия*. – 1994. – №5. – С.29-32.

16. Яцкикий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 376 с.

17. Aalykke C. The role of *Helicobacter pylori* in bleeding ulcer disease // *Scand. Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 32. №224. – P.207-210.

18. Baron J.H. Peptic ulcer // *Mt. Sinai J. Med*. – 2000. – Vol. 67. – P.58-62.

19. Blomgren L.G. Perforated peptic ulcer: long-term result

after simple closure in the elderly // *Wold J. Surg.* – 1997. – Vol. 21. №4. – P.412-415.

20. *Inadomi J.I., Koch J.M., Cello J.P.* Long-term follow-up of endoscopic treatment for bleeding gastric and duodenal ulcer // *Amer. J. Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 90. – P.1065-1068.

21. *Chung S.C., Lau J.T.* Risk of further ulcer complication after an episode of peptic ulcer bleeding // *Brit. J. Surg.* – 1996. – Vol.83. – P.840-849.

22. *Goodwin C.S., Gordon A., Burke V.* Helicobacter pylori and

duodenal ulcer // *Med. J. Austral.* – 1990. – Vol. 153 (Suppl. 2). – P.66-67.

23. *Hunt R.H.* Peptic ulcer disease march// *Gastroenterology. Clin. North. Amer.* – 1990. – Vol.41. №7. – P.215-217.

24. *Lain L.J., Peterson W.P.* Bleeding peptic ulcer // *Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P.717-721.

25. *Tyrlby R.S.* Postoperative recurrent ulcer // *Gastroenterology. Clin. North. Amer.* – 1994. – Vol. 23. №2. – P.295-311.

**Информация об авторах:** 670047, Улан-Удэ, ул. Павлова 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, тел. 8(3012) 23-36-24. Кривигина Елена Владимировна - врач; Жигаев Геннадий Федорович – д.м.н., профессор

© МОРОЗОВ С.В., ДОЛГИХ В.Т., РЕЙС А.Б. – 2010

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*С.В. Морозов<sup>1,2</sup>, В.Т. Долгих<sup>1</sup>, А.Б. Рейс<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии и с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих; <sup>2</sup>Клинический медико-хирургический центр Министерства здравоохранения Омской области, гл. врач – В.Г. Бережной)

**Резюме.** В обзоре освещены современные клинико-лабораторные монофакторные и мультифакторные критерии в прогнозировании течения острого панкреатита. Выделены неблагоприятные лабораторные критерии раннего прогнозирования некроза поджелудочной железы и высокого риска развития гнойных осложнений.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, прогнозирование.

## PREDICTION OF THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

*S.V. Morozov, V.T. Dolgikh, A. B. Reis*  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The modern clinical and laboratory mono- and multi-factor criteria in prediction of the course of acute pancreatitis are described in this review. The unfavorable laboratory criteria of early prediction of pancreas necrosis and a high risk of suppurative complications are pointed out.

**Key words:** acute pancreatitis, prediction.

Несмотря на высокий уровень современных методов диагностики и лечения острого панкреатита, в настоящее время нельзя с уверенностью прогнозировать исход лечения больного с этой патологией в условиях клиники. Существующие в настоящее время многочисленные прогностические схемы в большей степени позволяют оценивать лишь тяжесть состояния больного и в значительно меньшей степени – прогнозировать дальнейшее течение заболевания [27]. Оценка эффективности проводимого лечения во многом определяется объективностью критериев, характеризующих тяжесть состояния больного в динамике [2,14].

Первая многопараметрическая система для определения тяжести острого панкреатита была предложена J. Ranson в 1972 г. и включала 11 факторов риска, имеющих основное значение в оценке тяжести и исхода заболевания. Автор модифицировал её для дифференциальной оценки билиарного и небилиарного панкреатита. Обладая высокой достоверностью, система J. Ranson, вместе с тем, сложна для практического использования [20], поэтому В.В. Мамонтов [26] для более точной диагностики и прогнозирования течения острого панкреатита в шкалу J. Ranson ввел такие параметры, как сердечный индекс и уровень сатурации крови по кислороду.

Ряд авторов [16,31] для определения тяжести и прогноза заболевания использовали в динамике шкалы Глазго, АРАСНЕ II, уровень С-реактивного белка, антитромбина III, а также состояние оксидантной и антиоксидантной систем крови. Однако, по данным P.G. Lankisch и соавт. [45], чувствительность АРАСНЕ II при остром панкреатите не превышает 36%, специфичность – 72%, положительная прогностическая ценность составляет 82%.

По данным П.В. Шелеста [42], прогностическим

критерием развития инфицированного панкреонекроза является отсутствие снижения степени тяжести состояния больных (в баллах по шкале SAPS) на второй неделе заболевания на фоне адекватного консервативного лечения. В.А. Сиплиный и соавт. [32] утверждают, что системы оценки тяжести J. Ranson, SAPS, АРАСНЕ II позволяют установить тяжесть состояния и определить вероятность летальности в определенных группах больных, но не обеспечивают индивидуального прогноза и, соответственно, не являются инструментом для принятия решения у конкретного больного. Авторами разработана индивидуализированная методика оценки тяжести состояния больных и прогнозирования течения заболевания на основании многофакторного анализа. Влияние отдельных критериев на результирующий признак в дискриминантном анализе исследовалось при помощи расчета функции классификации и коэффициента дискриминации в канонических функциях. При помощи этих методов были выявлены прогностические показатели ( $p < 0,05$ ), которые имеют значение для двух групп со средней тяжестью и тяжелым течением заболевания: уровень общего белка, билирубина, мочевины, сахара крови, ЛИИ, активность АлАТ, щелочной фосфатазы, уровень лейкоцитоза, гемоглобина, время свертывания крови, уровень фибриногена, калия, величина суточного диуреза. С использованием дискриминантного метода проведена прогностическая ценность полученных значимых критериев для определения степени тяжести острого панкреатита, которая составила 90-95%.

Коллективом авторов [29] отмечено, что показатели активности  $\alpha$ -амилазы и липазы в желчи являются убедительными критериями прогрессирования или купирования острого панкреатита у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки. А.Д. Толстой [37], проведя ретроспективный

анализ большого клинического материала, создал небольшую прогностическую схему, включающую 6 основных и 10 дополнительных признаков. Наличие 2 основных или 1 основного и 2 дополнительных признаков свидетельствует о тяжелом панкреатите, требующем к себе особого внимания.

В.А. Юдин [43] в качестве критериев тяжести использовал 14 наиболее очевидных клинико-биохимических признаков с присвоенным баллом от 5 до 15. Используя кластерный анализ, автор предложил распределить прогностические признаки на три класса. Сопоставляя тип распределений признаков с клиникой заболевания, было выявлено три типа тяжести течения острого панкреатита: абортный, переходный и прогрессирующий с суммой баллов соответственно: до 30, до 80 и более 80 баллов. Этот метод [44] имеет высокую степень специфичности, составляя в первые часы заболевания 82,1%, а после 24 часов 83,8%.

М.И. Прудков [30] предложил свой вариант балльной оценки имеющихся дисфункций всех основных систем организма, регистрируемых по классической схеме: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Шкала полиорганной дисфункции была апробирована на больных с абдоминальным сепсисом (перитонит, панкреонекроз). Было выявлено соответствие динамики состояния, выраженного в баллах, и клинического статуса больного.

Пятибалльную систему интегральной оценки тяжести состояния и прогноза на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования предлагают И.С. Малков и соавт. [25]. Р.В. Вашетко и соавт. [5], А.Н. Лищенко и соавт. [23], которые также использовали балльную оценку тяжести состояния больных, а для прогноза течения заболевания – активность амилазы забрюшинной клетчатки, влияющей на увеличение зон некроза. По мнению В.Г. Вискунова [7], на основании определения активности внутриклеточных энзимов можно не только установить диагноз, но и определить форму острого панкреатита, а значит прогнозировать течение заболевания.

Ю.С. Винник и соавт. [6] использовали для прогнозирования течения заболевания компьютерные нейронные сети. Для создания нейронносетевой экспертной системы требуется набор примеров (задачник) с входными параметрами (данными, на основе которых будет осуществляться прогноз) и заранее известными ответами. Для получения прогноза достаточно заполнить 13 параметров больного, после чего пользователь получает вероятный прогноз развития панкреонекроза. А.А. Литвин и соавт. [22] также разработали систему прогнозирования на основе «искусственных нейронных сетей» с использованием общедоступных клинико-лабораторных критериев. Оптимальной конфигурацией нейронной сети было определено архитектурное построение с 12 входными параметрами и 1 выходным показателем (инфицированный панкреонекроз) с 6 промежуточными нейронами в среднем слое. При тестировании искусственных нейронных сетей всех этапов нейросетевого моделирования получена точность результатов – 80-88%, специфичность – 86-92%, что позволяет своевременно диагностировать инфекционные осложнения острого деструктивного панкреатита и облегчает выбор адекватной лечебной тактики.

Искусственная нейронная сеть для предсказания развития гнойно-септических осложнений применялась И.Х. Ишмухамедовым и соавт. [13]. Были отобраны факторы, имеющие наибольшее влияние на конечный результат: объем панкреонекроза, критерии системного воспалительного ответа, лихорадка, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень прокальцитонина. Установлено, что нейронная сеть показала самую высокую дискриминационную способность в прогнозировании случаев абдоминальных гнойно-септических осложнений среди больных с острым деструктивным панкреатитом, статистически более значимо по сравне-

нию со шкалами APACHE II, RISS и критериями ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

С.Ю. Березкин [1] в результате использования одного из методов многомерного анализа (анализа соответствий) построил графическую модель дифференциального диагноза формы острого панкреатита, свидетельствующую о различиях между больными с отечным и деструктивным панкреатитом при их поступлении в стационар. Рассчитав для каждого больного среднюю величину совокупности симптомов по координатам, получил отображение каждого больного одной точкой в координатном пространстве, что дало возможность использования анализа соответствий как основы для дифференциальной диагностики формы острого панкреатита и прогноза течения заболевания на момент госпитализации больного. Среди больных отечным панкреатитом форма заболевания распознана программой правильно у 84,1% человек, среди больных с панкреонекрозом – у 89,7%. Удельный вес правильной верификации среди больных по форме заболевания на момент поступления составил 86,3%. У больных с легким течением острого панкреатита прогноз оказался правильным в 81% случаев, со средне-тяжелым – в 60,6%, с тяжелым – в 66,7%. В целом правильное прогнозирование течения острого панкреатита у больных достигало 73,5%.

В.В. Хрячков, С.А. Шуляк [39] для прогнозирования острого гнойного панкреатита применяли метод динамического прогнозирования. Для этого авторы использовали вариационный и корреляционный методы статистической обработки полученных результатов исследования и аппроксимации динамического вариационного ряда на прямую линию  $y=a+bd$  (аппроксимация данных по прямой). Суть метода состоит в том, что постоянно сверяются данные больного (общее состояние, время от момента операции, лабораторные данные) с «нормативными». Прогнозирование течения острого гнойного панкреатита проводили по отклонению лабораторных данных больного от данных «нормативных лабораторных графиков». Значимость предлагаемого способа прогнозирования составила 87% ( $p<0,05$ ).

М.В. Данилов и соавт. [10] с целью прогноза течения панкреатита разработали систему, которая учитывает сумму выявляемых клинических, лабораторных и данных специальных исследований. Так, при выявлении 3-5 признаков инфекция развилась у 9%, 6-7 – у 42%, более 10 – у 78% больных. По данным П.В. Шелеста [42] применительно к оценке панкреатогенного перитонеального экссудата критерием риска развития инфицированного панкреонекроза может являться повышение содержания лейкоцитов в 2 и более раза на второй неделе заболевания.

Доказано, что количественные и качественные изменения иммунной системы находятся в прямой зависимости от тяжести патологических процессов в поджелудочной железе и могут быть выявлены в течение первых дней заболевания [3], что оказывает существенную помощь в прогнозировании течения заболевания. Так, С.Ю. Березкин [1] использовал уровень титров противоорганных антител в прогнозировании течения острого панкреатита. При этом уровень антител к антигенам ткани поджелудочной железы с титрами 1:128 (с вероятностью – 60,9%) и 1:256 (с вероятностью 100%) свидетельствует о развитии панкреонекроза.

В.И. Никитенко и соавт. [28] исследовали взаимосвязь иммунного статуса больных с панкреонекрозом с развитием дисбиотического состояния и возникновением гнойно-воспалительных осложнений. В случае развития инфекционно-воспалительных осложнений отмечалась выраженная депрессия В-звена иммунитета, значительное снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, более значительное падение концентрации IgG и IgM при росте количества 0-лимфоцитов и лактоферрина. Для выяснения причастности индигенной микрофлоры к возникновению осложнений проведены исследования

микробиоценоза кишечника. Отмечено резкое снижение количества бифидобактерий и лактобацилл с увеличением популяций *Escherichia coli* с лактозонегативными, слабо ферментирующими и гемолизирующими свойствами, ростом условно патогенной микрофлоры.

Снижение интенсивности спонтанного розеткообразования характерно для крайне тяжелого течения заболевания и является плохим прогностическим признаком, а увеличение спонтанной бласттрансформации лимфоцитов под воздействием операционной травмы может в отдельных случаях быть патогенетическим фактором развития острого послеоперационного панкреатита. Выявлено, что у больных отечным панкреатитом определяется повышение поглотительной способности нейтрофилов, усиление внутриклеточного переваривания микробов и повышение активности лизоцима. Абсолютное количество В-лимфоцитов и концентрация сывороточных иммуноглобулинов G и A также оказались выше нормы. Существенных отклонений от нормы количественных показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций не отмечалось. У больных с деструктивным панкреатитом фагоцитоз носил завершённый характер, уровень лизоцима был повышен, абсолютное содержание В-лимфоцитов колебалось в пределах нормы.

И.Н. Тюрин [38] считает, что в процессе долгосрочного прогнозирования исхода заболевания у больных абдоминальным сепсисом целесообразно применение критериев, основанных на иммунологических параметрах: снижение пролиферативного ответа Т-клеток и апоптоз модулирующей активности сыворотки крови. По мнению В.В. Котова [15], мониторинг особенностей профиля регуляторного звена системы комплемента позволяет прогнозировать тяжесть течения острого некротизирующего панкреатита и может быть использован как прогностическая система.

Б.А. Сотниченко, С.В. Салиенко [33] установили, что определение концентрации интерлейкинов (IL) 2, 4, 8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона в периферической крови на 6-7-е сутки заболевания может с достоверностью использоваться для раннего прогнозирования объема некроза поджелудочной железы и выявления крупноочаговых, субтотальных и тотальных форм острого деструктивного панкреатита. По данным С.Н. Чуклина и соавт. [41], повышение концентрации IL-6 и 8 в плазме крови свидетельствует о развитии респираторных осложнений. Нарушение цитокиновой регуляции при остром панкреатите используется некоторыми авторами [11] для прогнозирования течения и исхода острого панкреатита. Авторами установлено, что у выживших больных при поступлении имеет место значимое преобладание пула Th1-цитокинов над Th-2 пулом, в то время как в группе больных с последующим летальным исходом была обратная картина.

А.С. Ермолов и соавт. [12] разработали балльную оценку степени нарушений иммунного ответа на деструктивный процесс в поджелудочной железе. Для этого были выбраны 9 наиболее информативных и доступных в клинике параметров иммунограммы, характеризующих фагоцитоз, клеточное и гуморальное звено иммунитета. В зависимости от характера иммунного ответа у больных с тяжелым острым панкреатитом на 2-3-и сутки заболевания можно оценить течение заболевания и эффективность проводимой терапии. У больных с нормальным иммунным ответом (сумма баллов 0-5) прогноз течения заболевания благоприятный. У больных с неадекватным патологическим иммунным ответом (сумма баллов 9 и более) – прогноз течения заболевания неблагоприятный и риск развития гнойных осложнений на фоне стандартной консервативной терапии высокий. У больных, иммунный ответ которых сомнительный (сумма баллов 6-8), прогноз течения заболевания может быть как благоприятным, так и неблагоприятным. Отмечено, что снижение уровня иммуноглобулинов, недостаточность метаболической активности нейтрофилов и дефицит лимфоцитов являются прогно-

стически наиболее неблагоприятными.

А.Ю. Лапина и соавт. [19] попытались на основании данных метода газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии определить суммарный (интегральный) показатель интоксикации, включающий в себя балльную оценку основных хроматографических субстратов интоксикации: ЛМЖ (маркеров анаэробной интоксикации), фенолкарбоновых кислот (показателей возможности развития системной воспалительной реакции), ди- и полиаминов и ароматических аминов (маркеров распада белковых тканей). Оценка в условных единицах каждой группы хроматографических показателей соответствовала величине их удельного веса, установленной по всем группам больных на основании факторного анализа. Динамика хроматографического показателя интоксикации у больных инфицированным панкреонекрозом является статистически значимым прогностическим критерием тяжести течения инфицированного панкреонекроза – при его повышении свыше 30,0 прогноз заболевания становится неблагоприятным.

В.М. Лисиенко и соавт. [21] представили сведения о значимости определения величины показателя преломления сыворотки крови для оценки эффективности проводимой терапии и прогноза течения заболевания методом рефрактометрии. Авторы установили, что при купировании воспалительного процесса значения показателя преломления сыворотки крови снижаются параллельно клиническому течению заболевания и лабораторным показателям. При прогрессировании патологического процесса отмечается их нарастание, но значительно раньше клинических и лабораторных показателей.

Н.А. Кузнецов и соавт. [17] для прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита предложили метод флуоресцентного определения количества и качественного состояния альбумина сыворотки. По данным В.Г. Цумана и соавт. [40], при увеличении содержания С-реактивного белка и активности щелочной фосфатазы и снижении активности холинэстеразы возникало подозрение на развитие деструкции поджелудочной железы. По мнению авторов, прогностически неблагоприятным признаком является снижение уровня  $Ca^{2+}$  в крови (критический уровень 1,5 ммоль/л) в процессе лечения.

На высокую прогностическую ценность в диагностике гнойных осложнений панкреонекроза С-реактивного белка и гаптоглобина указывает А.П. Будкевич и соавт. [4]. Значения С-реактивного белка выше  $60,3 \pm 17,2$  мг/л на 5-е сутки заболевания, а также отсутствие снижения содержания гаптоглобина после 5 суток являются прогностическими критериями высокого риска развития гнойных осложнений панкреонекроза.

И.И. Лутфарханов и соавт. [24] установили, что значения прокальцитонинового теста менее 0,5 нг/мл позволяют с большой долей вероятности предположить отсутствие сепсиса у больных с тяжелым острым панкреатитом, что может служить для прогнозирования панкреатической инфекции. Эти данные совпадают с результатами исследований М.В. Кукоша и соавт. [18], которыми установлено, что у больных со стерильным панкреонекрозом уровень прокальцитонина не выходил за пределы 0,5 нг/мл, а при инфицированном панкреонекрозе – превышал 2 нг/мл. По критериям чувствительности и специфичности прокальцитонинный тест составил соответственно 95,6% и 87,5%.

В последнее время большое значение для прогноза придается оценке уровня субстратов перекисного окисления, причем ранняя фаза острого панкреатита рассматривается как «окислительный стресс» [5]. Динамика значительных изменений показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты может служить прогностическим критерием последующих осложнений. По мнению П.В. Шелеста [42], критериями риска развития инфицированного панкреонекроза применительно к оценке панкреатогенного перитонеально-

го экссудата могут быть динамические изменения его биохимических свойств: на второй неделе заболевания уменьшение антиоксидантной активности в 1,5 и более раза; на 3-4-й неделе увеличение в 2 и более раза, а также снижение антиоксидантной активности в 1,5 и более раза и отсутствие снижения концентрации диеновых конъюгатов.

Исследованиями В.С. Тарасенко [34] установлено, что интенсивность процессов перекисного окисления липидов отражает выраженность деструктивных процессов в очаге поражения, в частности в поджелудочной железе: чем сильнее выражены некротические изменения в тканях органа, тем неблагоприятнее прогноз. Кроме того, сотрудниками этой же клиники [35] установлено повышение лактоферрина свыше  $2296 \pm 280,1$  нг/мл и IL-8 – свыше  $147,0 \pm 20,9$  пг/мл при развитии гнойно-септических осложнений.

По мнению В.Г. Владимировой и В.И. Сергиенко [8], уровень снижения интенсивности свечения сыворотки и плазмы крови находится в прямой зависимости от выраженности некротического процесса. В связи с этим уменьшение интенсивности хемилюминесценции ниже исходных значений является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о переходе воспалительного процесса в гнойно-некротический. Степень снижения свечения также может служить критерием тяжести и необратимости патологического процесса в поджелудочной железе.

Учет хемилюминесцентных критериев диагностики и прогнозирования течения тяжелых форм панкреонекроза проводили О.В. Теплякова, Н.И. Цедрик [36]. У всех больных оценивались параметры железоиндуци-

рованной люминолзависимой хемилюминесценции сыворотки крови и эритроцитов. Критериями, указывающими на развитие инфицированного панкреонекроза, являются значения максимальной интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови менее 30 мВ с чувствительностью и специфичностью сыворотки крови и эритроцитов 92,5% и 83,7% соответственно. При неблагоприятном прогнозе заболевания имеет место снижение интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного увеличения светосуммы и отсутствие тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов в послеоперационном периоде.

В качестве прогностических тестов, оценивающих характер, глубину и направленность патологического процесса при остром панкреатите, некоторые авторы [9] рекомендуют использовать уровни лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот в плазме и форменных элементах крови (эритроцитах и тромбоцитах). При отечной форме острого панкреатита возрастает содержание лизофосфолипидов на 35,1-101,85%, свободных жирных кислот – на 20,13-71,1%. При развитии осложнений панкреонекроза патологические изменения показателей липидного спектра плазмы и форменных элементов крови значительно усугублялись.

Таким образом, множество моно- и мультифакторных критериев прогнозирования течения острого панкреатита не отвечают в полной мере таким требованиям, как простота и доступность метода. Это свидетельствует об актуальности вопроса и необходимости его дальнейшего изучения с определением наиболее приемлемых для практического здравоохранения прогностических тестов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Березкин С.Ю. Пути улучшения диагностики, прогноза и хирургической тактики при остром панкреатите: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2006. – 18 с.
- Бобров О.Е. Острый послеоперационный панкреатит. – Киев: Феникс, 2000. – 172 с.
- Брискин Б.С., Яровая Г.А., Савченко З.И. и др. Иммунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом // Хирургия. – 2001. – №7. – С.21-24.
- Буткевич А.Ц., Дудкин Б.П., Воробьев Ю.А. Газовая хроматография в диагностике и прогнозе течения деструктивного панкреатита // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С. 167.
- Вашистко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
- Винник Ю.С., Петрушко С.И., Якимов С.В. Прогнозирование течения и исхода острого панкреатита с помощью нейронных сетей // Материалы IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.23-24.
- Вискунов В.Г. Панкреонекрозы (патогенетическое обоснование диагностики, лечебной тактики и профилактики): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 1996. – 28 с.
- Владимиров В.Г., Сергиенко В.И. Острый панкреатит (экспериментально-клинические исследования). – М.: Медицина, 1986. – 240 с.
- Власов В.П., Келейников С.Б., Гуляева Л.А. Новые прогностические критерии панкреонекроза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.62-63.
- Данилов М.В., Глабай В.П., Тимирсултанов Р.Я., Макарова В.И. Хирургическое лечение гнойного панкреатита // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.28.
- Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Смолягин А.И. Цитокиновый статус как предиктор исхода панкреонекроза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.68.
- Ермолов А.С., Боровкова Н.В., Иванов П.А. и др. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164. №6. – С.22-28.
- Ишимухамедов И.Х., Темирбулатов Ш.В., Темирбулатов

- В.М. и др. Прогнозирование гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.72-73.
- Козлов И.В., Козлов В.А., Головкин Е.Б. Малоинвазивные вмешательства при панкреонекрозе в период ферментной токсемии // Матер. Пленума правления ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Пермь, 2001. – С.112-113.
- Котов В.В. Прогнозирование течения острого панкреатита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Краснодар, 2003. – 21 с.
- Криворучко И.А., Тищенко А.М., Смачило Р.М., Гусак И.В. Раннее энтеральное зондовое питание при тяжелом остром панкреатите // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.64.
- Кузнецов Н.А. Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита // Новые медицинские технологии. – 2004. – №7. – С.45-50.
- Кукош М.В., Разумовский Н.К., Гомозов Г.И., Трухалев В.А. Прокальцитонинный тест в диагностике инфицированного панкреонекроза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.78-79.
- Лалин А.Ю., Буткевич А.Ц., Истратов В.Г. Хроматографические критерии оценки прогноза течения панкреонекроза // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С.204.
- Лебедев Н.В., Корольков А.Ю. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом // Хирургия. – 2006. – №7. – С.61-65.
- Лисиенко В.М., Галимзянов Ф.В., Микаелян Э.В. Изменения показателя преломления сыворотки крови больных при остром панкреатите в динамике течения патологического процесса // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.80-81.
- Литвин А.А., Жариков О.Г., Сенчук Г.А., Мауда Ш.Л. Прогнозирование инфицированного панкреонекроза с помощью искусственных нейронных сетей // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С.206.
- Лищенко А.Н., Попов П.В., Ермаков Е.А., Беспалов Л.Л. Прогностическое значение активности амилазы забрюшинной клетчатки при остром деструктивном панкреатите // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.76.
- Лутфаррахманов И.И., Ишимухамедов И.Х., Миронов

П.И., Темирбулатов В.М. Низкий уровень прокальцитонина способен предсказать отсутствие сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №4. – С.38-42.

25. Малков И.С., Коробков В.Н., Шаймардинов Р.Ш. и др. Интегральная оценка тяжести острого панкреатита в прогнозе заболевания // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.79.

26. Мамонтов В.В. Диагностика и лечение острого панкреатита с применением современных технологий: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Омск, 2001. – 38 с.

27. Мартюв Ю.Б. Острый деструктивный панкреатит. – М.: Медицинская литература, 2001. – 80 с.

28. Никитенко В.И., Тарасенко В.С., Есипов В.К. и др. Иммунологические и бактериологические показатели в прогнозе осложнений у больных панкреонекрозом, осложненным перитонитом // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.89.

29. Парфенов И.П., Солошенко А.В., Ярош А.Л. Прогнозирование острого деструктивного панкреатита при ущемленном конкременте БСДК // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.88-89.

30. Прудков М.И., Шулуто А.М., Галимзянов Ф.В. и др. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита. – Екатеринбург: УГУ 2001. – 44 с.

31. Радионов И.А., Шабунин А.В., Гордеев М.С. и др. Критерии оценки тяжести состояния больных с панкреонекрозом // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.99.

32. Сиплиев В.А., Шаповалов Е.А., Евтушенков Д.В. Объективная оценка тяжести и индивидуализированный прогноз при остром панкреатите // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С.227-228.

33. Сотниченко Б.А., Салиенко С.В. Возможность прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита на основании динамики показателей цитокинового статуса // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С.229.

34. Тарасенко В.С. Острый деструктивный панкреатит.

Некоторые аспекты патогенеза и лечения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2000. – 48 с.

35. Тарасенко В.С., Демин Д.Б., Волков Д.В. и др. Прогноз течения и лечение острого деструктивного панкреатита // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.97.

36. Теплякова О.В., Цедрик Н.И. Хемиллюминесцентный анализ как инструмент ранней диагностики и прогнозирования течения панкреонекроза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.98-99.

37. Толстой А.Д., Красногоров В.Б., Гольцов В.Р., Двойнов В.Г. Концепция «обрыва» панкреонекроза – ключ к решению проблемы острого деструктивного панкреатита // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160. №6. – С.26-30.

38. Тюрин И.Н. Критерии прогноза течения послеоперационного периода у больных с абдоминальным сепсисом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2000. – 17 с.

39. Хрячков В.В., Шуляк С.А. Гнойный панкреатит и его осложнения (диагностика, лечение, прогнозирование). – Ханты-Мансийск, 1998. – 238 с.

40. Цуман В.Г., Маишков А.Е., Синенкова Н.В. и др. Острый панкреатит у детей // Детская хирургия. – 2005. – №5. – С.4-6.

41. Чулкин С.Н., Вацеба Р.Е., Гранат О.Е., Бигальский И.Ю. Легочные осложнения при остром панкреатите: прогнозирование развития // Матер. XIV междунар. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2007. – С.237.

42. Шелест П.В. Диагностика и прогнозирование инфицированного панкреонекроза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 26 с.

43. Юдин В.А. Прогнозирование тяжести панкреонекроза // Матер. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С.135.

44. Юдин В.А. Прогнозирование тяжести течения панкреонекроза // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С.106.

45. Lankisch P.G. Hemococoncentration: An early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal // Am J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P.2080-2084.

**Информация об авторах:** 644122, Омск-122, ул. 5 Армии д. 3 кв. 91, Морозов Сергей Валентинович – зав. хирургическим отделением № 2 Клинического медико-хирургического центра Министерства здравоохранения Омской области, д.м.н.; Долгих Владимир Терентьевич – зав. кафедрой, профессор, д.м.н. e-mail. prof\_dolgikh@mail.ru; Рейс Альберт Борисович – врач-хирург; e-mail. albertreys@rambler.ru.

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., АНТОНОВ В.Н., ПАВЛОВ Л.Ю., ГЕНИЧ Е.В. – 2010

## ПРОГНОЗ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ (СООБЩЕНИЕ 1)

В.А. Белобородов, В.Н. Антонов, Л.Ю. Павлов, Е.В. Генич

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

**Резюме.** В обзоре литературы представлены основные современные представления о рецидиве кровотечения из хронических гастродуоденальных язв. Имеются данные относительно о его клинических проявлений, лабораторных признаках и эндоскопических критериях этого состояния. Кроме того, описаны основные предлагаемые отечественными и зарубежными авторами способы прогноза рецидива кровотечения.

**Ключевые слова:** гастродуоденальное кровотечение, клинические проявления, лабораторные признаки, эндоскопические критерии, рецидив, прогноз.

## THE PROGNOSIS A RELAPSE OF A BLEEDING AND HIS PROPHYLAXIS AT CHRONIC GASTRODUODENAL ULCERS (MESSAGE 1)

V.A. Beloborodov, V.N. Antonov, L.YU. Pavlov, E.V. Genish  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the browse of the literature the main modern performances about a relapse of a bleeding from chronic gastroduodenal of ulcers represented. There are data rather about his clinical exhibiting, laboratory tags and endoscopical criteria of this state. Besides the methods of the prognosis of a relapse of a bleeding are circumscribed main offered the domestic and foreign authors.

**Key words:** gastroduodenal a bleeding, clinical displays, laboratory attributes, endoscopical criteria, relapse, the forecast.

Термин «рецидив кровотечения» (РК) из хронических гастродуоденальных язв (ХГДЯ) отражает его возобновление после спонтанной, эндоскопической или хирургической остановки. Обычно о РК из ХГДЯ судят по клиническим данным и эндоскопическим признакам возобновления кровотечения [2,3,39,47,60]. Наиболее очевидными его клиническими признаками считают явления коллапса, повторную рвоту содержимым по типу «кофейной гущи» или неизменённой кровью со сгустками, возобновление мелены, сопровождающейся тахикардией и снижением уровня гемоглобина на 20 г/л и более [1,11,14,28].

Первопричиной РК из ХГДЯ является прогрессирующий ишемический некроз в периульцерозной зоне на фоне локального снижения парциального давления кислорода в тканях ( $pO_2$ тк) и, как следствие, развитие хронической ишемии, обусловленной собственно язвенным процессом [5].

Применение системной гемостатической, антиклеточной терапии и эндоскопического гемостаза (ЭГ) не всегда гарантирует профилактику РК в раннем постгеморрагическом периоде [29,32,34,36]. Следствием РК является декомпенсация системной гемодинамики с ухудшением перфузии и необратимыми нарушениями микроциркуляции, приводящими к углублению циркуляторной и гемической гипоксии с формированием суб- и декомпенсированного метаболического ацидоза [5]. Кроме того, РК из ХГДЯ на фоне предшествующих расстройств гомеостаза является пусковым механизмом для развития синдрома полиорганной недостаточности [3,52].

В постгеморрагическом периоде при проведении консервативной терапии с отсрочкой операции более чем на 12 часов вероятность РК из ХГДЯ достигает 12,8% [5,11,21]. Летальность в таких случаях достигает 35% [24,29,35,40,42] и определяется несколькими моментами: 1) это группа соматически тяжелых больных, перенесших, как правило, массивное кровотечение из ХГДЯ с эндоскопическими признаками неустойчивого гемостаза; 2) проведение консервативной терапии вследствие высокого риска неотложной операции не имеет успеха и приводит к РК, что существенно ухудшает и без того тяжелое состояние этих больных [32, 37, 55, 57].

Возможности улучшения результатов лечения больных группы «риска операции» с тяжелым кровотечением определяются оптимизацией и индивидуализацией хирургической тактики на основе клинико-эндоскопического прогноза РК, эффективности комплексной инфузионно-корректирующей терапии постгеморрагической гипоксии, качества гемостатической и заместительной терапии с наличием постоянного и достаточного «банка» донорской крови [1,3,7,11,15,53].

В решении вопроса о выборе способа лечения осложнённых кровотечениях ХГДЯ целесообразно опираться на результаты комплексного анализа клинических, лабораторных, инструментальных и эндоскопических методов исследования [3,33,34]. Важно не только установить источник кровотечения, но и определить прогноз его возможного рецидива [27,42].

По мнению ряда авторов [21], риск РК из ХГДЯ более вероятен у мужчин в возрасте 30-40 лет и старше, другие [29] считают, что он выше у женщин, а остальные [1,3] не связывают его риск с полом больных. В качестве важного прогностического фактора, влияющего на РК, часто рассматривают пожилой и старческий возраст больных [11,13]. Однако, другие [20] отрицают возрастной фактор в прогнозе РК из ХГДЯ. Длительный язвенный анамнез, а также бывшие ранние осложнения язвенной болезни могут увеличивать риск РК в раннем постгеморрагическом периоде [21].

Наиболее неблагоприятными факторами в прогнозе РК из ХГДЯ являются: признаки геморрагического шока на догоспитальном этапе [3,30], сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, печени, поджелудочной железы, почек [3,21]. Важным в прогнозе РК также

является уровень гемоглобина [2,30]. Так, при снижении показателя ниже 100 г/л риск РК увеличивается вдвое [1,21]. По мнению ряда авторов [5,8,33], существует прямая корреляционная связь между тяжестью кровопотери и риском РК из ХГДЯ. После тяжелой кровопотери (30% ОЦК и более) РК возникает в 10 раз чаще, чем при кровопотере легкой степени [3]. Некоторые исследователи [21] отмечают, что РК из ХГДЯ чаще бывает у лиц, имеющих первую группу крови и отрицательный резус-фактор.

Одним из перспективных направлений в совершенствовании прогноза РК из ХГДЯ является анализ и учет критериев, получаемых при эндоскопических исследованиях [3,10]. Внедрение этих методов исследования в клиническую практику позволило значительно повысить эффективность прогноза РК на основе оценки макроскопических изменений в области язвенного дефекта (ЯД) [21,31]. Известны способы прогнозирования РК на основании одного или нескольких эндоскопических признаков [20,31]. Однако, оценка его риска РК, основанная только на данных эндоскопического исследования, односторонняя и недостаточно точная [11,21].

Существуют несколько эндоскопических классификаций риска РК из ХГДЯ [19,39,51]. Наибольшее признание получила классификация J.A.H. Forrest [39], согласно которой эндоскопическими критериями высокого риска РК являются: струйное (F1a) или капиллярное (F1b) кровотечение при условии достижения ЭГ [5,7,9,15,56]; наличие тромбированного (или спазмированного) сосуда (F2a) [5,7,15,51], а также фиксированного сгустка-тромба в дне ЯД (F2b) [3,5,7,21,51]. Информация об источнике кровотечения в язве имеет важное значение для прогноза его рецидива. По данным отечественных и зарубежных исследователей при эндоскопической характеристике источника геморагии как F1a кровотечение возобновляется после ЭГ в 86-100% наблюдений [21,57], при F1b – в 7-40% [21,57,58], при F2a – в 42-86% [21], при F2b – в 33-44% [3,21], при F2c – в 6%, при F3 – РК не возникает [21].

Вероятность повторного кровотечения из ХГДЯ может зависеть от диаметра и глубины ЯД [4]. При этом одни [21] считают, что кровотечение чаще рецидивирует при язве ДПК в диаметре более 0,8 см, а другие [3,18,25] определяют критический размер ЯД в 1,0 см и более. В желудке РК чаще дают ЯД более 1,3 см в диаметре [21]. Однако некоторые авторы [3,4] утверждают, что критическим для риска РК из ХЯЖ является диаметр ЯД 2,0 см и более. Наиболее часто РК дают язвы ДПК глубиной более 4 мм, желудочные – более 6 мм [34]. При этом ХЯЖ дают РК в 2,4 раза чаще, чем ХЯ ДПК, а при диаметре ЯД 2,5 см и более с отсутствием мер профилактики РК из ХГДЯ возникает в 73% наблюдений [3]. По мнению И.И. Затевахиной (1999), абсолютными критериями РК из ХГДЯ являются: а) большая каллезная язва (более 3 см для ХЯЖ и более 2 см для ХЯ ДПК); б) уровень гемоглобина ниже 60 г/л.

Определенные особенности локализации ЯД также могут влиять на вероятность РК. Чаще он возникает при ХЯ задней стенки луковицы ДПК [17] или постбульбарных отделов ДПК [12], особенно у мужчин [1,12,21]. Учитывая это обстоятельство, некоторые исследователи [12] высказываются о допустимости превентивного хирургического лечения постбульбарных язв как основного метода и нецелесообразности их тотальной эндоскопической коррекции. В желудке наиболее опасной в прогнозе РК считается локализация ЯД в его теле по малой кривизне (РК возможен в 33,1% случаев), что объясняется аррозией более крупных сосудов из бассейна левой желудочной артерии [21]. ХЯЖ, расположенные в зоне Dieulafoy, дают РК в 100% случаев [31]. При пенетрации любой язвы желудка РК возникает в 45,5%, при пенетрации ХЯ ДПК – в 34,0% наблюдений [7]. Г.П. Шорох и соавт. (2000) отмечают, что, расположенные в кардиальном отделе желудка ЯД, дают РК в 33% случаев.

Имеются исследования [21], свидетельствующие о решающем значении в прогнозе РК из ХГДЯ диаметра кровотока в дне ЯД. Риск РК становится высоким при диаметре аррозированной сосуда 2 мм и более. Однако, данные литературы о частоте РК из аррозивных артерий в зависимости от диаметра сосуда крайне противоречивы [10,11].

РК из ХГДЯ, по мнению некоторых авторов [10,17,42], следует считать маловероятным при отсутствии в просвете желудка и ДПК свежей или малоизмененной крови, видимого сосуда в дне ЯД, наличии в кратере язвы плотного фиксированного тромба белого цвета, плоского пигментного пятна (отложения гемосидерина) на уровне дна язвы. К эндоскопическим признакам неустойчивого гемостаза и высокого риска РК относят: наличие алой крови в желудке или ДПК; в язвенном кратере видимого сосуда, в просвете которого имеется тромб красного или желто-коричневого цвета; рыхлого сгустка красного или вишневого цвета [42,46].

Фаза клинического течения язвенной болезни также является фактором прогноза РК. Круглая или овальная форма ЯД характерна для язв с непродолжительным сроком существования – фазы обострения заболевания и образования ЯД. У таких больных с состоявшимся кровотечением на момент госпитализации в 82,8% выявляются признаки нестабильного гемостаза [10,14].

В литературе имеются сведения о возможности прогноза РК из ХГДЯ с помощью ультразвуковой доплерографии [21]. Положительный сигнал сканера свидетельствует о наличии сосуда в дне ЯД. Точность такого прогнозирования РК составила 89% [45]. Авторы отмечают возможность определения сосуда в дне язвы этим методом только при отсутствии примесей (сгустка крови, пищевых масс и др.) в ЯД [21].

В последние годы появляются сообщения о возможности прогноза РК методом эндоскопической ультрасонографии – ЭндоУЗИ [26,34,50]. Метод позволяет выявлять в дне ЯД не визуализируемые обычным эндоскопическим исследованием сосудистых структур, уточнять глубину их расположения и диаметр. При выявлении рядом (менее 1 мм) с дном ЯД сохраненных сосудистых структур в виде линейных дугообразных анэхогенных образований более 1,5 мм в диаметре прогнозируют РК из ХГДЯ [24]. Окончательная оценка эффективности способа требует накопления достаточного материала.

Обнаружение *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка служит дополнительным критерием оценки риска РК из ХГДЯ в раннем постгеморрагическом периоде [41,43,48,54]. В.В. Рыбачков и соавт. [19] предлагают оценивать риск РК по уровню показателя фактора некроза опухоли, что объясняют резким повышением его содержания в сыворотке крови при язвенном кровотечении (1,43 мкг/мл + 0,2 p<0,02). Некоторые авторы [22,23] указывают, что наряду с существующими многочисленными факторами риска РК из ХГДЯ, большую роль в генезе повторной геморрагии имеет состояние апудоцитов – клеток, непосредственно участвующих в локальной регуляции метаболизма. Неблагоприятным в прогнозе РК является содержание G-апудоцитов (кл/мм<sup>2</sup>) в язвенной зоне на уровне 298,0±18,0; в периязвенной – 294,0±21,0, в «интактной» – 32,6±1,1, а также содержание ЕСЛ-апудоцитов (кл/мм<sup>2</sup>) в язвенной зоне в объеме 39,8±1,9, в периязвенной – 34,0±1,7, в «интактной» – 30,0±1,7. Для этих же целей «поэтажно» определяют импеданс слизистой 12-перстной кишки и желудка. Сообщается, что критический импеданс в постбульбарном отделе составляет 0,2±0,02 кОм; в луковице ДПК (ЛДПК) – 0,38±0,06 кОм; в желудке – 0,37±0,06 кОм [29].

Существует способ прогноза РК из ХГДЯ путем определения  $\rho^{02}тк$  методом полярографии, который тесно коррелирует с тяжестью кровопотери, диаметром и глубиной ЯД [8,9]. Прогностически неблагоприятным критерием РК из ХГДЯ является снижение  $\rho^{02}тк$  ниже 24 мм рт.ст.

Существенное влияние на прогноз РК из ХГДЯ ЭГ может оказывать и вариант ЭГ [20]. Однако, некоторые [21] отрицают его значение и сообщают о возможности сдерживания повторной геморрагии с помощью превентивных эндоскопических мероприятий на 24-48 часов.

Описан способ прогноза РК путем реовазографии с расчетом реографического индекса, записанного с нижней трети предплечья. На этом основании делают вывод о кровенаполнении тканей и, следовательно, риске РК. Однако, этот метод не получил прикладного значения и представляет лишь теоретический интерес [2].

Существует мнение [21], что при кровотечениях из ХГДЯ частое (через 6 часов) выполнение гастроскопии неоправданно из-за возможного нарушения органного кровотока в системе чревных артерий и повышения риска РК. Другие [9,38,49] считают, что при повторных гастроскопиях с применением «неагрессивных» способов ЭГ снижается риск РК.

Накопленный большой опыт использования широкого спектра противоязвенных лекарственных средств [16] свидетельствует об их роли в сдерживании РК. При ретроспективном анализе случаев РК установлено, что в 60% этих наблюдений больные не получали антисекреторную терапию либо она ограничивалась назначением антацидных препаратов [3,16]. Отмечается, что сокращение риска РК из ХГДЯ зависит от степени снижения уровня кислотности желудочного сока, повышения рН более 5,0 в первые часы госпитального периода (ГП) и поддержания его не менее 17 часов в сутки без превышения терапевтических доз препарата. Это объясняется тем, что агрегация тромбоцитов и формирование тромба ингибируются даже в присутствии небольшого количества кислоты и вновь формируемые тромбы перевариваются при снижении рН вследствие активации фибринолиза и протеолиза, что резко увеличивает риск РК [16,44].

На возникновение РК в раннем постгеморрагическом периоде могут влиять также и ряд изменений в показателях системы коагуляции. Наиболее существенными они бывают в первые 72 часа ГП. Именно этот период соответствует максимальному числу РК [20,29]. При тяжелой кровопотере уменьшается число тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновый индекс, активность фибринстабилизирующего фактора, усиливается спонтанный фибринолиз, появляется фибриноген "В", что напрямую коррелирует с количеством РК из ХГДЯ. Массивные гемотрансфузии, особенно при использовании консервированной крови длительных сроков хранения, способствуют увеличению фибринолитической активности, что также увеличивает риск РК. Тенденцию к увеличению доли больных с признаками гипокоагуляции и гиперфибринолиза при РК в зависимости от тяжести кровопотери подтверждает индивидуальная интегральная оценка коагулограмм. Гипокоагуляция выявляется в 41,5% наблюдений тяжелой и крайне тяжелой кровопотери в противовес 23% случаев легкой и средней степени геморрагии, а гиперфибринолиз – в 15,1% против 8,9%, соответственно [21].

У больных с признаками ДВС-синдрома в прогнозе РК важным является развитие механизма коагуляционных расстройств, связанных с изменением состояния свободно-радикального окисления. Его развитие напрямую связано с процессами пероксидации в тромбоцитах, мембрана которых служит матрицей для реакций свертывания. Факторами риска РК являются: 1) развитие ДВС-синдрома, 2) коагулопатия разведения, 3) нарушение ресинтеза факторов свертывания, 4) необоснованное применение антикоагулянтов, 5) активация системы перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной активности в тромбоцитах [5,29].

Существующие трудности прогноза РК не позволяют ограничиться изолированной оценкой отдельных факторов. В связи с этим многие современные исследователи используют совокупность нескольких показателей, а также различные математические модели прогноза РК

из ХГДЯ. Кроме того, язвенная болезнь как реальный процесс для прогнозирования отличается сложностью, так как характеризуется большим числом неравнозначных параметров и по-разному связанных между собой. В связи с этим выбор наиболее значимых признаков для прогноза повторной геморрагии представляет существенные трудности [6,8,11].

Известен способ комплексного прогноза РК на основе оценки общеклинических показателей (возраст больного, наличие в анамнезе кровотечения из ЯД, уровни А/Д, гемоглобина и связанного с ними показателя АРАСНЕ III) и данных эндоскопического исследования (локализация ЯД, его диаметр и характеристика по Forrest) [5,59]. В группе больных, тяжесть которых соответствовала по АРАСНЕ III 85 баллов и более, РК возник в 85,2% случаев. В тоже время авторы признают, что предложенная ими схема прогноза РК не исключает возможность ошибочного прогноза [5].

И.М. Гельфанд и соавт. [4] предлагают оценивать риск РК по трем параметрам: а) кровотечение было артериальным или виден тромбированный сосуд в дне язвы; б) глубокая (без уточнения степени) язва желудка диаметром более 1,5 см, глубокая (без степени) язва ДПК диаметром более 0,5 см; в) интенсивная кровопотеря или потеря сознания в анамнезе. Данные критерии были выделены на основании статистической обработки материалов «диагностических игр» с построением решающего правила прогноза РК. Он вероятен при наличии у больного двух и более неблагоприятных признаков. На основе анализа сравнительно небольшого клинического материала (10 больных с РК и 24 больных без РК из ХГДЯ) значимость прогноза РК составила 94%.

Описан способ оценки тяжести кровотечения и его рецидива из ХГДЯ путем определения связи между значениями признаков, характеризующих объект со стороны качества и критерии «качества состояния больного». В результате модель представляет собой двоичное логическое дерево решений, задаваемых специальным уравнением. На основании такого уравнения была создана программа для ЭВМ. После получения результатов обработки данных эксперт принимает решение в пользу того или иного вида осложнения [2].

Ю.Г. Шапкин и соавт. [33] на основе анализа совокупности клинических, эндоскопических, морфологических, лабораторных данных и дополнительных характеристик состояния больного ввели понятие предрецидивного синдрома, включив в него в качестве составной части признаки нестабильности гемостаза. Авторы полагают, что РК возникает вследствие действия объективных факторов: язвенной альтерации, лизиса тромба в дне ЯД, фибринолиза тромба в аррозированном сосуде, гипердинамического усиления регионального кровообращения. Следовательно, РК является причинно-обусловленным процессом. Верификацию предрецидивного синдрома осуществляют на основе математического анализа всех возможных объективных признаков с помощью специально разработанных компьютерных программ Diagnos-1 и Diagnos-2. При подозрении на наличие предрецидивного синдрома выполняют превентивное хирургическое вмешательство. Летальность среди оперированных при угрозе РК составила 16,7%.

Описан способ оценки РК с одновременным анализом риска анестезии и операции [28]. Для этого используют общепринятую классификацию Американского общества анестезиологов (ASA), которую дополняют клинико-анамнестическими признаками состояния больного с включением данных ЭГДС. Дополнительными критериями РК являются: 1) наличие язвенного крово-

течения в анамнезе; 2) неоднократная рвота малоизмененной кровью и/или мелена в сочетании с коллапсом; 3) имеющийся в анамнезе болевой синдром опоясывающего характера с иррадиацией в спину (вероятность пенетрации язвы); 4) стойкие нарушения в системе гемостаза в виде гипокоагуляции и гиперфибринолиза; 5) локализация язв на малой кривизне желудка и задней стенке ЛДПК; 6) сочетанные язвы желудка и ДПК; 7) размер язвы более 2 см.

Для прогноза РК из ХГДЯ была предложена прогностическая таблица, разработанная по результатам дискриминантной функции и последовательного анализа Вальда. Способ включает оценку 6 параметров по предлагаемой таблице и подсчет суммы баллов – суммарный диагностический коэффициент (СДК) больного. При СДК меньше 0 – РК исключается с точностью 74%, при СДК, равном или более 0, – прогнозируется РК с точностью 82% [34].

Для прогноза РК предложено использовать ряд параметров гомеостаза: состояние микроциркуляции, уровни содержания гемоглобина, гематокрита, альбумина плазмы и показатели кислотно-основного состояния [5]. Авторы считают, что РК из ХГДЯ связан с нарушениями центральной гемодинамики, анемией, снижением гематокрита, гипоальбуминемией, снижением рО<sub>2</sub> в артериальной крови, метаболическим ацидозом.

Предлагается оценка риска РК из ХГДЯ с помощью математического алгоритма, основанного на комплексном учете клинических факторов и эндоскопических данных в единицах (битах) информации [30]. Авторы выделили значимые факторы риска РК: а) наличие тромбированного сосуда или рыхлого сгустка крови в области источника кровотечения, б) коллапс во время острой кровопотери, в) величина дефекта слизистой 1,0 см и более. Значимость прогноза составляет 94,6%.

Имеются модели прогноза РК из ХЯ ДПК, основанные на «Способе определения стабильности остановки кровотечения из язвы ДПК» [25]. Способ осуществляется путем забора крови из вены, с последующим подсчетом количества тромбоцитов и их агрегации. При величине ЯД в ДПК 1,0 см и более в сочетании со снижением количества тромбоцитов до  $120 \times 10^9/\text{л}$  и менее делают вывод о ненадежности гемостаза.

Предлагался способ прогноза РК из язв ДПК [18] путем расчёта диагностических критериев (ДК) по формуле Байеса:  $\text{ДК} = 10 \lg a/b \div c/d$ , где а – количество случаев ненадёжно остановившегося кровотечения по данному признаку; b – общее количество случаев ненадёжно остановившегося кровотечения; с – количество случаев надёжно остановившегося кровотечения по данному признаку; d – общее количество случаев надёжно остановившегося кровотечения. Вероятность РК рассчитывают в процентах в зависимости от баллов, полученных при сложении ДК. По сумме баллов больные подразделяются на три группы: а) при 11 и более баллов вероятность РК составляет 90,2%; б) при 0-10 баллов – 36,2%; в) менее 0 баллов – 2,7%. При анализе данных учитывается 10 параметров. Недостатком метода является относительно низкая точность.

Анализ литературных данных показал отсутствие однозначного мнения о преимуществах и абсолютной надёжности какого-либо из перечисленных способов прогноза РК из ХГДЯ, что свидетельствует о сохраняющейся настоятельной необходимости продолжения исследований в этом направлении. Вместе с этим, возникает вопрос о выборе способа эндоскопического гемостаза с целью остановки кровотечения из ХГДЯ и профилактики его рецидива, о чем пойдет речь в следующем сообщении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберзаде А.В. Прогнозирование осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки острым желудочно-кишечным кровотечением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Баку, 1999. – 34 с.

2. Ботвинов А.М. Острые кровотечения из верхнего отдела пищеварительного тракта. – М.: Медицинская инициатива, 1998. – 304 с.

3. Братусь А.М. Дифференциальная диагностика и лечение острых желудочно-кишечных кровотечений. – Киев:

Здоровья, 1991. – 272 с.

4. Гельфанд И.М., Гринберг А.А., Извекова М.Л., Лахтина В.П. Прогнозирование рецидива кровотечения у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии. – 1983. – Т. 130. №4. – С.21-24.

5. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Рецидив острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. – 2003. – №7. – С.43-49.

6. Громов М.И., Широков Д.М. Математическое моделирование – объективная оценка новых лекарственных препаратов и лечебных технологий // Вестник хирургии. – 2002. – №5. – С.66-70.

7. Ермолов А.С., Пахомова Г.В., Тверитнева Л.Ф. и др. Особенности диагностики и лечения кровоточащих пенистрирующих язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений. – М., 2002. – С.5-8.

8. Затевахин И.И. и др. Алгоритм прогноза рецидива язвенных гастродуоденальных кровотечений // Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни и постхолодистэктомического синдрома: тез. докл. XIX Пленума общества хирургов Казахстана. – Алма-Ата, 1989. – С.48-50.

9. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Аль-Сабунги О.М. Профилактика рецидива кровотечения после успешного эндоскопического гемостаза кровоточащей гастродуоденальной язвы // 2-й Всеросс. съезд по эндоскопической хирургии: Тез. докл. – М., 1999. – Эндоскопич. хирургия. – 1999. – Т. 5. №3. – С.49.

10. Иншаков Л.Н., Солдатов А.И., Паламарчук Г.Ф. Клинико-эндоскопическая диагностика язвы желудка и её осложнений: Учебное пособие. – СПб.: СПбМАПО, 2001. – 29 с.

11. Козлов С.Н. Оценка прогностических критериев ранних рецидивов язвенного кровотечения // Врачебное дело. – 1998. – №1. – С.137-139.

12. Красильников Д.М., Мингалиев М.М. Хирургическая тактика при постбульбарных язвенных кровотечениях // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии. – Новосибирск, 1998. – С.94-95.

13. Кукош М.В., Емельянов Н.В., Разумовский Н.К., Гомозов Г.И. Возможность прогнозирования рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения у больных пожилого и старческого возраста // Актуальные вопросы абдоминальной хирургии. – Новосибирск, 1998. – С.69-71.

14. Ломаченко Ю.И. Рецидивные кровотечения из хронических гастродуоденальных язв: анализ с учетом результатов прогнозирования рецидива кровотечения // Российские медицинские вести. – 2000. – № 2. – С.36-43.

15. Панцирев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2000. – №3. – С.21-25.

16. Плешков В.Г., Афанасьев В.Н., Овсянкин А.В. Применение фамотидина (квamatела) в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. – №6. – С.48-49.

17. Поташов Л.В., Морозов В.П., Савранский В.М. и др. Прогнозирование развития кровотечений из язв двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 1998. – №7. – С.4-6.

18. Ратнер Г.Л., Корытцев В.К., Катков С.А., Афанасенко В.П. Кровотокающая язва двенадцатиперстной кишки: тактика при ненадежном гемостазе // Хирургия. – 1999. – №6. – С.23-24.

19. Рыбачков В.В., Баранов А.А., Дряженков И.Г. и др. Фактор некроза опухоли при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Материалы Российского научного форума «Хирургия 2004». – М., 2004. – С.169-170.

20. Савин А.М. и др. Значение некоторых клинико-эндоскопических факторов риска в прогнозировании язвенных кровотечений // Вестник хирургии. – 1994. – №5-6. – С.107-110.

21. Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв. – М.: Либерия, 1999. – 415 с.

22. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В. Значение морфофункционального состояния апудоцитов для прогноза кровотечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. – 2000. – №9. – С.16-19.

23. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В., Нагиев Э.Д. Значение некоторых апудоцитов в прогнозировании осложнения язвенной болезни желудка острым кровотечением // Хирургия.

– 2002. – №3. – С.36-37.

24. Совцов С.А., Кушиниренко О.Ю., Подшивалов В.Ю., Эрдман З.В. Принципы оказания хирургической помощи больным с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями // Хирургия. – 2001. – №12. – С.63-64.

25. Способ определения стабильности остановки кровотечения из язвы двенадцатиперстной кишки: Пат. 2200952 РФ. / В.К. Корытцев, С.Ф. Бобылев. Заявлено 14.09.00; Опубл. 2003, Бюл. 6, С. 403.

26. Способ контроля эффективности эндоскопического гемостаза и прогнозирования риска рецидива желудочно-кишечного кровотечения: Пат. 2201143 РФ. Опубл. 27.03.03, Бюл. № 9, С. 234.

27. Станулис А.И., Кузеев Р.Е., Гольдберг А.П. и др. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Хирургия. – 2001. – № 3. – С.4-7.

28. Стойко Ю.М., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Язвенные желудочно-кишечные кровотечения // Хирургия. – 2002. – №8. – С.32-35.

29. Сурма А.С. Рецидивы язвенных гастродуоденальных кровотечений: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 143 с.

30. Харитонов В.Н., Ерещенко Ю.Р. Диагностика и выбор тактики лечения у больных гастродуоденальными кровотечениями в условиях сельских больниц // Вестник Ассоциации хирургов Иркутской области. – 2004. – С.48-49.

31. Хурцилава О.Г., Иншаков Л.Н. Клинико-эндоскопические критерии осложнённых язв желудка // РЖГТК (приложение №3). – 1996. – №242. – С.84.

32. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Потахин С.Н., Матвеева Е.Н. Возможности диагностики нестабильного гемостаза при кровоточащей гастродуоденальной язве // Хирургия 2000. – М., 2000. – С.389-391.

33. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Капралов С.В. и др. Прогнозирование рецидива язвенного кровотечения // Хирургия. – 2002. – №11. – С.32-33.

34. Федоров Е.Д., Михалев А.И., Орлов С.Ю. и др. Эндоскопическая диагностика и остановка острых гастродуоденальных кровотечений и прогнозирование риска их рецидива // РЖГТК. – 2002. – №1. – С.9-18.

35. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. №1. – P.16-23.

36. Bushkov P., Vinokurov M., Burnashev V., et al. The Endoscopic Procedures in Diagnostic and Treatment of the Acute Gastroduodenal Bleeding // Japan-Russia International Medical Symposium VII. – Japan, 1999. – P.81.

37. Coleman Sh.V., Pritchett Ch.J., Wong J., et al. Risk models for rebleeding find postoperative mortality in bleeding gastric ulcer // Ann. Surg. – 1991. – Vol. 73. №3. – P.179-184.

38. Fedorov E.D., Sidorenko V.I., Suchinina T.M. Скрытое рецидивирующее кровотечение из пептических гастродуоденальных язв: значение активной динамической эндоскопии // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. №8. – P.66.

39. Forrest J.A.H., Finlarson N.D.S., Sherman D.Z.C. Endoscopy in Gastrointestinal bleeding // The Lancet. – 1974. – Vol. 11. №17. – S.394-397.

40. Friedrichs O. Fibrin scaling – new method and concept for treatment of the bleeding peptic ulcer // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. №8. – P.64.

41. Gisbert J.P., Boixeda D., Hernandez R.F., et al. Eradication of Helicobacter pylori and hemorrhagic recurrence of duodenal ulcer (letter) // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 1995. – Vol. 87. №12. – P.910-911.

42. Hasselgen G., Carlsson J., Lind T., et al. Risk factors for rebleeding and fatal outcome in elderly patients with acute peptic ulcer bleeding // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 10. №8. – P.667-672.

43. Howden C.W. How many patients must we treat for Helicobacter pylori infection to prevent a recurrent duodenal ulcer hemorrhage // Gastrointestinal Endoscopy. – 1996. – Vol. 43. №2. – P.175.

44. Khuro M.S., Yattoo G.N., Javid G., et al. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer (see comments) // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. №15. – P.1054-1058.

45. Kohler B., Riemann J.F. Does Doppler ultrasound improve the prognosis of acute ulcer bleeding? // Hepato-Gastroenterology. – 1994. – Vol. 41. – P.51-53.

46. Lau J.Y.W., Chung S.C.S., Leung J.W., et al. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: A sequential endoscopic study // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30. №6. – P.513-518.

47. *Laudonno O., Garrido T., Cinentes P., et al.* Prediction of rebleeding after endoscopic therapy in patients with peptic ulcer hemorrhage // World Congresses of Gastroenterology. – Vienna, 1998. – Fol M 4295. – P.626.

48. *Macri G., Milani S., Surrenti E., et al.* Эрадикация *Helicobacter pylori* снижает частоту повторных кровотечений у больных с дуоденальными язвами: оценка отдаленных результатов // Gastroenterology et Hepatology (Abstracts from the Latest Publications). – 1999. – №1. – С.1.

49. *Messman H., Schaller P., Andus T., et al.* Effect of programmed endoscopic follow-up examination on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: A Prospective Randomized Controlled Trial // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30. №7. – P.583-589.

50. *Miller L.S., Friedman L.S.* The endoscopic Doppler and ulcer rebleeding risk: probing the source // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P.734-736.

51. *Mondardini A., Barlitti C., Rocca G., et al.* Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Fofest's classification: Diagnostic agreement between endoscopists from the same area // Endoscopy. – 1998. – Vol. 30. №6. – P.508-512.

52. *Ondrejka P., Sugar I., Rath Z., Faller J.* The use of modified Baylor score in the prediction of rebleeding in peptic ulcer hemorrhage // Acta Chirurgica Hugarica. – 1997. – Vol. 36. №1-4. – P.270-273.

53. *Rollhauser C., Eleischer D.I.* Ulcer and Nonvariceal bleeding (Review) // Endoscopy. – 1999. – Vol. 31. №1. – P.17-25.

54. *Romero G.M., Vargas J., Utrilla D., et al.* Prospective study on the influence of gastroduodenal ulcer hemorrhage on the diagnostic methods in *Helicobacter pylori* infection // Gastroenterologia y Hepatologia. – 1998. – Vol. 21. №6. – P.267-271.

55. *Scobie B.A.* Prognosis of completely bleeding gastric ulcer // New Zel. Med. J. – 1979. – Vol. 89. №635. – P.344-345.

56. *Shafi M., Fleischer D.* Risk factors of acute ulcer bleeding // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. №26. – P.727-731.

57. *Shim S., Kim S., Park S., et al.* Clinical review of gastrointestinal bleeding // World Congresses of Gastroenterology. – Vienna, 1998. – Exh B 1149. – P.96.

58. *Thon K.P., Staltring H.* Operative Blutstillung bei Rezidivblutung nach endoskopischer Blutstillung-indikation und Ergebnisse // Bilgebung. – 1995. – Bd. 62. – Suppl. 2. – S.22-28.

59. *Wang B., Mok K., Chang H., et al.* APACHE II score: a useful tool for risk assessment and aid to decision - making in emergency operation for bleeding gastric ulcer // Journal of the American College Surgeons. – 1998. – Vol. 187. №3. – P.287-294.

60. *Winkeltau G., Arit G., Truong S., Schupelick V.* Endoscopic emergency therapy and early elective operation of at risk bleeding types in gastroduodenal ulcer hemorrhage - a prospective study // Zentralblatt für Chirurgie. – 1995. – Bd. 120. – №2. – P.110-115.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Белобородов Владимир Анатольевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Антонов Вячеслав Николаевич – врач-эндоскопист; Генич Евгений Вячеславович – хирург; Павлов Леонид Юрьевич – ассистент

© СИТНИКОВА У.Б., БАЛАБИНА Н.М. – 2010

#### КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА У БОЛЬНЫХ ИБС

У.Б. Ситникова, Н.М. 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.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, также как и ишемическая болезнь сердца, являются широко распространенными заболеваниями, с возрастом частота которых возрастает. Поэтому сочетание ГЭРБ и ИБС является частой клинической ситуацией и представляет собой важную проблему. Научный обзор освещает современное состояние проблемы взаимоотношений этих заболеваний.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальный рефлюкс, ишемическая болезнь сердца, научный обзор.

#### CLINICOPATHOGENETIC MEANING OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

U.B. Sitnikova, N.M. Balabina  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) as well as ischemic heart disease (IHD) are widespread illnesses whose rate increases with age. Therefore GERD and IHD combination is a frequent clinical situation and represents a serious problem. The scientific review elucidates the present situation of the problem of these diseases correlation.

**Key words:** gastroesophageal reflux, ischemic heart disease.

В последние годы всё большее внимание уделяется совершенствованию диагностики и лечения сочетанных заболеваний органов пищеварения и других систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной) [1,5,26,29,33,40,42,45]. Однако многие проблемы возникновения данных сочетаний до сих пор окончательно не решены. Особый интерес вызывает сочетание патологии желудочно-кишечного тракта с ишемической болезнью сердца (ИБС).

ИБС принадлежит к числу наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит дисфункция эндотелия с последующим развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, сопровождающегося коронарной недостаточностью. Распространенности ИБС в начале XXI века во всех странах мира способствует ухудшение экологической среды обитания, рост табакокурения и злоупотребления алкоголем, артериальной гипертензии, ожирения, загрязнение атмосферы, применение новых продуктов питания и консервантов, малоподвижный

образ жизни, которые ведут к дисфункции эндотелия и инициации атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. Пик заболеваемости приходится на средние и старшие возрастные группы, причем с возрастом число больных увеличивается [9,35]. В подгруппе 45-54-летних мужчин заболеваемость составляет 2,0-5,0%, в подгруппе 65-74-летних – 11,0-20,0%. Аналогичные показатели среди женщин: 0,5-1,0% и 10,0-14,0% соответственно. В возрасте старше 75 лет разница между мужчинами и женщинами стирается (данные Европейской ассоциации кардиологов). Тревожит тенденция к увеличению не только числа пациентов с ИБС, но и к утяжелению этого заболевания среди молодых мужчин и лиц старших возрастных групп. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одной из причин возникновения ИБС являются заболевания желудочно-кишечного тракта [19,28,34,37,51,53,56]. В связи с этим в работах последних лет всё большее внимание уделяется сочетанию ИБС с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [24,37].

Некоторые исследователи подчёркивают единый механизм возникновения данной сочетанной патологии – эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся нарушением микроциркуляции как в миокарде, так и в слизистой желудочно-кишечного тракта [24]. Действительно, этими авторами найдена большая частота поражения органов пищеварения при ИБС.

Во-первых, микроциркуляторные нарушения у больных ИБС, особенно в пожилом возрасте, приводят к сдвигу тканевого кислотно-щелочного баланса, нарушению прочности эпителиального пласта – важнейшего фактора защиты пищевода от агрессивного воздействия рефлюксированного желудочного содержимого. Это сопровождается формированием и прогрессированием у больных ИБС гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Во-вторых, нитраты и антагонисты кальция, используемые в качестве антиангинальной терапии при ИБС, обладают выраженным депрессорным действием на нижнепищеводный сфинктер (НПС) [9]. Антагонисты кальция блокируют внутриклеточное поступление ионов  $Ca^{2+}$  и тем самым способствуют расслаблению гладкой мускулатуры внутренних органов [31,32]. Также значимо снижается давление в НПС при применении нитроглицерина и пролонгированных нитратов. Они тормозят сокращения гладкой мускулатуры пищевода путем стимуляции продукции циклических гуанозин-монофосфатов и активации ингибиторной NO-ергической иннервации. Следовательно, длительная поддерживающая антиангинальная терапия может спровоцировать появление патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), а также способствовать увеличению числа и продолжительности рефлюксов [6].

В-третьих, патологический ГЭР может выступать триггером каскада реакций, приводящих к усилению и учащению эпизодов ишемии миокарда, развитию различных нарушений ритма и проводимости сердца.

В-четвертых, сочетание ГЭРБ и ИБС сопровождается большей ригидностью сердечного ритма и риском развития тяжелых видов аритмий [17,18,19,23].

В-пятых, гастроэзофагеальный рефлюкс может лежать в основе как первых проявлений ИБС у пациента, так и последующих ее обострений. Так, по мнению И.Е. Ганелиной, при патологическом состоянии пищеварительного тракта могут наблюдаться нарушения функций и морфологии органов кровообращения вследствие изменения реактивности цнс, интероцептивных влияний, токсического воздействия продуктов обмена непосредственно на миокард и сосуды. Все это, возможно, определяет более раннее возникновение и прогрессирование атеросклероза [8].

Рядом исследований было установлено, что у больных, как с поражением венечных артерий, так и без него, растяжение пищевода и ГЭР могут вызвать типичную клинику стенокардии, транзиторные изменения ЭКГ в виде смещения сегмента ST ниже изолинии, инверсии зубца T и аритмию [20,38,41]. Особого внимания заслуживают работы, в которых проводилась инсталляция соляной кислоты в пищевод у больных с атеросклерозом коронарных артерий. По данным Н. Davis и соавт. (1985), эта процедура вызывала у 76,0% больных ИБС развитие типичного болевого синдрома с характерными изменениями на ЭКГ [43]. Инсталляция соляной кислоты в пищевод у больных с наличием эрозий в пищеводе и в сочетании с начальным, гемодинамически незначимым атеросклерозом венечных артерий, в 74,1% случаев сопровождалась приступами стенокардии. Кроме того, у таких больных во время инсталляции соляной кислоты в пищевод наблюдались ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST, возникновение групповых желудочковых экстрасистол и снижение таких показателей сердечной гемодинамики, как ударный индекс и фракция выброса [52]. Особое внимание обращает на себя факт, что у здоровых добровольцев, без коронарного атеросклероза инсталляция кислоты в

просвет пищевода приводила к снижению коронарного кровотока в передней нисходящей венечной артерии на 58,0% [53].

Таким образом, ИБС и ГЭРБ очевидно могут не только взаимно ухудшать течение друг друга, но и провоцировать возникновение каждого из заболеваний. Поэтому очень важно своевременно не пропустить наличие ГЭРБ у больных ИБС и начать адекватную терапию. Для этого надо уметь диагностировать не только пищеводные, но и внепищеводные симптомы ГЭРБ [5,35,46,48]. Основные и наиболее часто встречающиеся пищеводные симптомы ГЭРБ: изжога или жжение в подложечной области и за грудиной, отрыжка; по мере прогрессирования болезни возможно появление дисфагии [7,10,13,22,42]. Симптомы, ассоциируемые с нарушением моторики желудка и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (встречаются при ГЭРБ в 40,0-60,0% случаев): чувство раннего насыщения, тяжести, вздутия, переполнения желудка, возникающие в эпигастральной области во время или непосредственно сразу после приема пищи [14-16,25,44]. Внепищеводные симптомы: некардиальные боли в груди, легочные, оториноларингологические и стоматологические проявления [11,17,18,26,30,55].

К самым частым внепищеводным симптомам ГЭРБ, затрудняющим диагностику этого заболевания, относятся боли в грудной клетке. Они занимают второе место по частоте после изжоги [11,12]. У 10,0% больных ГЭРБ боли в грудной клетке являются единственным проявлением заболевания [29,33,39,51]. Генез болей в грудной клетке очень сложно верифицировать [28]. При обследовании больных с болевым синдромом в грудной клетке, напоминающим стенокардию, примерно у 30,0% больных не выявляется патологических изменений при коронарографии [40,57]. В результате углубленного обследования подобных больных Р.Р. Бектаевой установлено, что у 71,0% больных с болевым синдромом неясного генеза в прекардиальной области и неизменными при коронарографии артериями имелась патология пищевода [3]. При проведении инструментального обследования: ЭГДС, рН-метрии, манометрии и полипозиционной рентгенографии среди больных с тремя вариантами болевого синдрома в грудной клетке (типичная стенокардия, вероятная стенокардия и атипичный болевой синдром) заболевания пищевода были выявлены с одинаковой частотой, независимо от характера болевого синдрома и составили 68,0%. [49]. По данным Л.И. Билхарц (1998), снижение тонуса НПС обнаруживается у 32,0-38,0% больных с ангиографически неизменными или малоизмененными коронарными артериями и неприятными ощущениями за грудиной и в прекардиальной области [4]. По данным Р.Р. Бектаевой (1990), у подобных больных выявлялись в 51,0% случаев ГЭР и в 40,0% случаев – нарушения моторики пищевода по типу эзофагоспазма [3]. То есть, примерно половина всех случаев болей в груди, не связанных с поражением сердца, обусловлены забросом содержимого желудка в пищевод и нередко необоснованно трактуются как проявление ИБС, а, следовательно, неправильно лечатся.

Особенностям клинической картины сочетания ИБС и ГЭРБ посвящены единичные работы. Так, работами С.В. Логинова (2003) установлено, что у больных хроническими формами ИБС в сочетании с ГЭРБ инфаркт миокарда встречался реже, чем в группе лиц с изолированной ИБС. Исследования автора показали сто среди подобных больных нестабильная стенокардия наиболее часто (у 64,3% обследованных) диагностируется у больных мужского пола, у которых при эндоскопическом обследовании был выявлен эзофагит I-III степени [23].

По данным Ю.В. Таранченко (2003), ГЭРБ в сочетании с ИБС чаще встречается у женщин с сопутствующей артериальной гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, то есть на фоне метаболического синдрома. Для таких больных была характерна полиморф-

ность клинической симптоматики, нетипичная для изолированного поражения пищевода. Клиническая картина сочетания ГЭРБ и ИБС проявлялась болевым синдромом в грудной клетке, большей частотой эрозий, связью с тяжестью течения ИБС. Эти работы свидетельствуют о том, что иногда, наоборот, наблюдается длительное латентное течение ГЭРБ при значительных функциональных и морфологических изменениях в пищеводе [34].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П. Эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина болей в левой половине груди: дифференциальная диагностика с ишемической болезнью сердца // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2001. – №6. – С.81-84.
2. Антюфьев В.Ф., Архипов М.В., Подгорбунский А.Г. и др. Роль гастродуоденальных заболеваний в развитии сердечных аритмий характера синдрома подавленного синусового узла // Клиническая медицина. – 1991. – №2. – С.46-49.
3. Бектаева Р.Р., Ахмеджанов Н.М., Лякишев А.А. Заболевания пищевода у больных стенокардией и при ангиографически неизмененных или малоизмененных коронарных артериях // Клиническая медицина. – 1990. – №7. – С.48-51.
4. Билхарц Л.И. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8. №5. – С.69-76.
5. Васильев Ю.В. Антагонисты гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов в терапии некоторых кислотозависимых заболеваний // Болезни органов пищеварения. – 2004. – Т.6. №1. – С.8-13.
6. Видякина Н.В., Дулин П.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина болей за грудиной: дифференциальная диагностика с ишемической болезнью сердца // Военно-медицинский журнал. – 2004. – Т. 32. №4. – С.34-37.
7. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. №2. – С.119-123.
8. Ганелина И.Е. Ишемическая болезнь сердца и индивидуальные особенности организма. – Л.: Наука, Ленингр. отделение, 1975. – 43 с.
9. Геллер Л.И., Петренко В.Ф., Геллер А.Л. К клинической фармакологии средств, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера пищевода // Терапевтический архив. – 1986. – №12. – С.111-114.
10. Голубев Н.Н., Маев И.В., Мотузова Е.В. и др. // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2008. – Т. 10. №2. – С.50-55.
11. Иващенко О.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями (роль рН-метрии и амбулаторной манометрии в диагностике и мониторинге терапии): Дис. ...канд. мед. наук. – Ставрополь, 2002. – 247 с.
12. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М., 2000. – 180 с.
13. Ивашкин В.Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.Т. Ивашкина – М., 2002. – 128 с.
14. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Программное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в повседневной практике врача // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №6. – С.18-26.
15. Исаков В.А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – Т. 1. №3. – С.166-168.
16. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – №2. – С.6-11.
17. Калягин А.Н. Нетипичные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Современные проблемы гастроэнтерологии / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск, 2008. – С.43-56.
18. Калягин А.Н., Онучина Е.В., Рожанский А.А. Клинические наблюдения внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №16,17.

Таким образом, данные об особенностях клинического течения и формирования ГЭРБ при ИБС немногочисленны и неоднозначны. Между тем изучение патогенетической связи развития данной сочетанной патологии – ГЭРБ на фоне ИБС, особенностей их клинических проявлений могло бы открыть новые возможности для своевременной диагностики данной сочетанной патологии, разработки ее адекватной терапии и мероприятий по проведению первичной, вторичной и третичной профилактики.

- С.162-165.
19. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца: особенности течения сочетанной патологии // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – №15. – С.170-171.
20. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – М., 1999. – С.48-52.
21. Лазебник Л.Б., Мананников И.В. Частота выявления симптомов, характерных для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста, а также у жителей Москвы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – №2-3. – С.М75.
22. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепции // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9. №1. – С.1-4.
23. Логинов С.В., Козлова И.В., Шварц Ю.Г. Показатели реполяризации миокарда и variability сердечного ритма у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский кардиологический журнал. – 2003. – №5. – С.18-21.
24. Маев И.В., Трухманов А.С. Лекарственная терапия неэрозивной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.12. №24. – С.1402-1409.
25. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь // Русский медицинский журнал. – 2005. – №7. – С.15-19.
26. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Теплухина О.Ю., Аникина Н.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты. // Consilium medicum. – 2006. – №2. – С.31-37.
27. Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И. и др. Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М.: Медицина, 1995. – 394 с.
28. Пикuleв Д.В. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и стабильной стенокардии напряжения: Дисс. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2006. – С.10-37.
29. Провоторов В.М., Шаповалова М.М. Дифференциальная диагностика болей и жжения за грудиной: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или стенокардия? // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – №1. – С.89-93.
30. Рапорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Пособие для врачей. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 12 с.
31. Руководство по гастроэнтерологии. / Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.А. Шептулина. – М.: Медицина, 1995. – В 3 т.: Т.1. – 672 с.
32. Сайфутдинов Р.Г., Трифонова Э.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Практическая медицина. – 2003. – №4. – С.3-4.
33. Ставраки Е.С., Морозов С.В., Исаков В.А. Распространенность изжоги в России. // Материалы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С.290.
34. Таранченко Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 25 с.
35. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т.3. №1. – С.19-24.
36. Хаззард В.Р. Биология старения // Внутренние болезни / Под ред. В.Р. Хаззарда. – М.: Медицина, 1993. – Кн.2. –

C.519-538.

37. Шаповалова М.М. Исследования качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца и вопросы оптимизации лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж: ВГМА, 2007. – С.3-4.

38. Шишлов А.Ю., Дымишиц М.А. Одновременное рН- и ЭКГ-мониторирование при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. – М.: Русский врач, 2000. – С.132-136.

39. Annesse V. Chest pain and gastroesophageal reflux // Dig. Liver Dis. – 2000. – Vol. 32 (Suppl.3). – P.S242-S244.

40. Cannon R.O., Leon M.L., Watson P.M. Chest pain and "normal" coronary arteries. Role of small coronary arteries // Am. J. Cardiol. – 1985. – Vol. 55. – P.50B-60B.

41. Chauhan A., Petch M.C., Schofield P.M. Cardio-oesophageal reflex in human as a mechanism for "linked angina" // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P.407-413.

42. Chiba N. Definitions of dyspepsia: time for a reappraisal // Am. J. Surg. – 1998. – Vol.164 (suppl. 583). – P.14-23.

43. Davies H.A., Rush E.N., Lewis M.J. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold // Lancet. – 1985. – №1. – P.111.

44. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P.1377-1390.

45. Drossman D.A., Corradiari E., Talley N.G. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. – Allen Press Inc., 2000. – 275 p.

46. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic Gastro-oesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroent. – 2003. – Vol. 98. №3. – P.S2-7.

47. Haque M., Wueth J.W., Stace N.H. Prevalence, symptoms

and associated features of gastroesophageal reflux and dyspepsia: a population study // N.Z.Med. J. – 2000. – Vol. 113. – P.178-181.

48. Locke G.R., Talley N.F., Fett S.L. Prevalence and clinical spectrum: of gastroesophageal reflux // Gastroenterology – 1997. – Vol. 112. – P.1448-1456.

49. Paterson W.G., Ab-dollah H., Beck I.T. Ambulatory esophageal manometry, pH-metry and Holter ECG monitoring in patient with atypical chest pain // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol. 38. – P.795-802.

50. Ribeiro A.S., Klingler P.J., Hinder R.A. Esophageal manometry: a comparison of findings in younger and older patients // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. – P.706-710.

51. Richter I.E. Approach to the patient with non-cardiac chest pain // Textbook of Gastroenterology / Ed. by T. Yamado. – Philadelphia: Lip-pincott & Wilkins, 1999. – P.694-713.

52. Richter I.E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility // Clinical perspectives in Gastroenterology. – 1996. – Issue 34. – P.7-10.

53. Shaheen N., Ransohoff D.F. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: Scientific review // JAMA – 2002. – Vol. 287. №15. – P.1972-1981.

54. Simon A., Levenson J. Early detection of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects at high risk for cardiovascular disease // Clin. Exp. Hypertension. – 1993. – Vol. 15. – P.1069-1076.

55. Sonnenberg A., El-Serag H.B. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease // Yale J Biol Med – 1999. – Vol. 72. №2-3. – P.81-92.

56. Takayasu H., Miwa T. Epidemiology of gastro-esophageal reflux disease // Nippon Rinsho – 2000. – Vol. 58. №9. – P.1886-1891.

57. Wielgosz A.T., Fletcher R.H., McCants C.B. Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: a behavioral phenomenon // Am. Heart J. – 1984. – Vol. 108. – P.67-72.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 51-23-60, e-mail: lysano@mail.ru; Ситникова Ульяна Борисовна – аспирант, Балабина Наталья Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н.

© КАПУСТИНА Т.А., ПАРИЛОВА О.В., КИН Т.И., МАРКИНА А.Н. – 2010

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Т.А. Капустина, О.В. Парилова, Т.И. Кин, А.Н. Маркина

(НИИ медицинских проблем Севера СОРАМН, г. Красноярск, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.Т. Манчук)

**Резюме.** Для эффективного выявления хламидийного инфицирования слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта в статье представлена модель лабораторной диагностики этой инфекции, в которой решающее значение имеет одновременное применение двух прямых тестов индикации хламидийных структур. Метод определения специфических сывороточных иммуноглобулинов из-за формирования у части пациентов недостаточно напряженного системного гуморального иммунитета, связанного с персистенцией хламидий, является вспомогательным, позволяющим в отдельных случаях подтвердить наличие хламидий, а также оценить особенности течения воспалительного процесса хламидийного генеза.

**Ключевые слова:** хламидийная инфекция, воспалительные заболевания верхнего отдела респираторного тракта, комплексная лабораторная диагностика.

## LABORATORY DIAGNOSTICS FOR CHLAMYDIAL INFECTION IN UPPER RESPIRATORY TRACT

Т.А. Капустина, О.В. Парилова, Т.И. Кин, А.Н. Маркина

(State Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Division of RAMS, Krasnoyarsk, Russia)

**Summary.** The article shows the pattern of laboratory diagnostics for chlamydiae infection under the purpose of effectively determining chlamydial contamination of upper respiratory tract mucous, Crucial role belongs to simultaneous implementation of two direct tests for indication of chlamydial structures. The method of determining specific serum immune globulins is an auxiliary one, because of the formation of insufficiently intense systematic humoral immunity in some patients, associated with chlamydiae persistence. In some cases the method allows to confirm the presence of chlamydiae infection and to evaluate the peculiarities of inflammatory process of chlamydiae genesis.

**Key words:** chlamydiae infection, inflammatory diseases of upper respiratory tract, complex laboratory diagnostics.

В настоящее время, учитывая широкое распространение хламидиозов в человеческих популяциях, способность хламидий вызывать множество заболеваний человека со склонностью к хронизации и влиять на воспроизводство населения, эта инфекция приобрела

особую медицинскую и социальную значимость и стала серьезной проблемой международной и национальных служб здравоохранения [3,6,7,11].

По степени опасности для человека хламидии относятся к абсолютным паразитам, обладающим всеми

атрибутами патогенных микроорганизмов и, несмотря на вероятность многократного инфицирования, они в настоящее время не классифицируются как условно-патогенные микроорганизмы, составляющие факультативную часть микрофлоры нормального биоценоза слизистых оболочек [1,14,15]. Это обусловлено биологическими свойствами хламидий, которые являются облигатными внутриклеточными энергетическими и метаболическими паразитами, способными вызывать первичную инфекцию, индуцировать или задерживать апоптоз инфицированной клетки, легко трансформироваться в L-формы со склонностью к персистенции, продуцировать БТШ-60, являющийся доминантным белком у большинства патогенных микроорганизмов [2,8,15].

Многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия, доказали участие хламидийной инфекции в этиопатогенезе различных заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой и нервной систем, урогенитального тракта, опорно-двигательного аппарата и глаз [6,10,13].

Уже с 90-х годов прошлого столетия ряд зарубежных и российских ученых стали рассматривать хламидии в качестве важного возбудителя, инициирующего воспалительные заболевания верхних отделов респираторного тракта. Однако эти сведения носят далеко неоднозначный характер, весьма ограничены, до конца не систематизированы и зачастую противоречивы. Так, диапазон разброса выявления хламидий у больных с патологией носа, околоносовых пазух и глотки колеблется в значительных пределах: от 7% до 74,4% [4,5,9,12]. Такие колебания в частоте выявления хламидийной инфекции (ХИ) находят свое объяснение в применении авторами различных методических подходов в организации исследования, а также лабораторных тестов идентификации этих микроорганизмов.

Диагностика ХИ любой локализации должна основываться на данных анамнеза, жалобах, результатах объективного осмотра и лабораторного обследования [1,3,6]. Но ввиду отсутствия патогномичной клинической симптоматики, в том числе и у больных с острыми и хроническими заболеваниями верхнего отдела респираторного тракта, лабораторная диагностика хламидийной инфекции имеет первостепенное значение [4,5,9].

В настоящее время для верификации хламидийной инфекции применяются многообразные лабораторные методы, отличающиеся друг от друга выявляемыми маркерами возбудителя, специфичностью, чувствительностью, временными параметрами тестирования, сферой применения, стоимостью и т.д. Причем одни и те же методы обладают разной чувствительностью при диагностике хламидийного инфицирования различной локализации. Неравнозначное диагностическое значение отдельных методов выявления хламидийного инфицирования определяет необходимость их комплексного использования, что значительно повышает значимость и качество лабораторной диагностики.

Нами была разработана модель комплексной лабораторной диагностики хламидийной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями глотки, носа и околоносовых пазух, включающая два прямых метода и один непрямой метод индикации возбудителя. Для непосредственного обнаружения поверхностных антигенов хламидийного возбудителя использовался прямой иммунофлуоресцентный анализ (ПИФ). С целью выявления ДНК хламидийной клетки применялась полимеразно-цепная реакция (ПЦР). В качестве вспомогательного теста диагностики хламидиоза применялся иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий определить видоспецифические антигена против основного белка наружной мембраны возбудителя.

Необходимость применения двух прямых методов обусловлена вероятностью получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Получение ложноотрицательных результатов при тестировании методом ПИФ может быть обусловлено

отсутствием хламидий и эпителиальных клеток в месте взятия мазка, наличием абберантных форм хламидий, малого количества элементарных телец хламидий, неправильным забором и хранением образца. Кроме этого результаты иммунофлуоресцентного исследования зависят от опыта, квалификации и компетентности врача-лаборанта. Немаловажное значение имеет и качество применяемых тест-систем.

Снижение чувствительности ПЦР и получение ложноотрицательных результатов может быть обусловлено неправильным забором и хранением клинического материала, качеством и характеристикой используемых тест-систем, невозможностью выделения фрагментов ДНК вследствие ее низкой концентрации в материале, а также полным или частичным разрушением генома хламидий различного рода ингибиторами.

Ложноположительные результаты ПИФ и ПЦР при обследовании лиц с воспалительными процессами верхних дыхательных путей могут быть связаны с отсутствием живых хламидий, но при наличии их остатков в виде отдельных структур (антигенов, ДНК, РНК), которые элиминируются согласно литературным данным в течение 1,5 месяцев после их гибели [3,6]. Снижение специфичности ПЦР может быть обусловлено загрязнением исследуемых образцов хламидийными микроорганизмами при несоблюдении требуемых мер для предупреждения экзогенной контаминации.

Значительной диагностической ценности иммуноферментный анализ, используемый в целях определения специфических антител в сыворотке крови к хламидиям, в диагностике хламидийных поражений верхнего отдела респираторного тракта не имеет. Об этом свидетельствуют результаты проведенных нами исследований, согласно которым специфическая реакция системного гуморального ответа на колонизацию хламидий в слизистой оболочке носа у больных с положительными результатами прямых тестов имела место у 71,4% больных острым верхнечелюстным синуситом и у половины больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита и хроническим гипертрофическим ринитом. Этот факт, вероятно, связан с переходом хламидий в неактивную персистирующую форму, характеризующуюся в большинстве случаев отсутствием серологических маркеров. Но, недостаточная чувствительность серологических тестов не является основанием для их игнорирования, так как обнаружение специфических антител различных классов, их концентрация и сероконверсия позволяет судить об особенностях течения заболевания (ремиссии, обострения, реинфекции, персистенции), а также об эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Обнаружение нами у больных с хламидийным инфицированием слизистой оболочки носа двух видов хламидий (*S. pneumoniae* и *S. trachomatis*) определяет необходимость в одновременной видовой верификации хламидий. На рисунке 1 представлена модель комплексной лабораторной диагностики хламидийной инфекции у больных с воспалительной патологией носа и околоносовых пазух.

Применение для верификации хламидийной инфекции разработанной нами модели комплексной лабораторной диагностики позволило установить высокую частоту выявления хламидийных структур у больных с острой и хронической патологией носа и околоносовых пазух, госпитализированных в ЛОР-отделение в связи с неэффективностью амбулаторного лечения. Так, у лиц с острым верхнечелюстным синуситом, с обострением хронического верхнечелюстного синусита и хронического гипертрофического ринита хламидии были идентифицированы соответственно в 40,0% (95% доверительный интервал 27,60-52,4), в 30,8% (95% доверительный интервал 21,3-40,3) и в 40,7% (95% доверительный интервал 31,8-49,6). Специфическая реакция системного гуморального ответа имела место у 50,0-71,4% инфицированных хламидиями лиц.

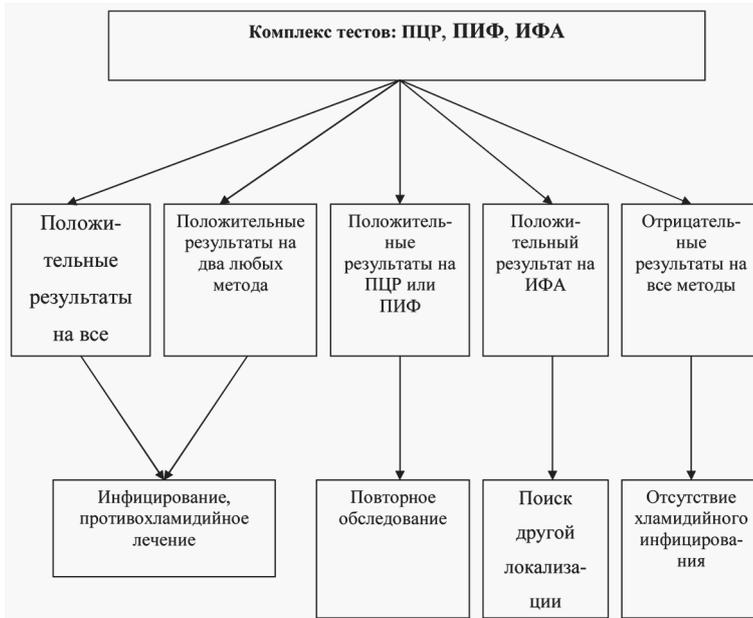


Рис. 1. Модель комплексной лабораторной диагностики хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта.

При верификации хламидий только одним прямым наиболее чувствительным методом ПЦР наличие этой инфекции было подтверждено только в 83 случаях из 101 случая (в 82,2%, 95% доверительный интервал 74,2-89,0). Хотя другие методы исследования (ПИФ и ИФА) подтвердили наличие хламидийной инфекции.

Показаниями для обследования на хламидии являются затяжная острая патология, частые и продолжительные обострения хронических заболеваний глотки, носа и околоносовых пазух, длительность течения хронических заболеваний более 2-х лет, выраженные проявления системной реакции, контакт с лицами инфицированными хламидиями.

Результаты лабораторной диагностики методами ПЦР и ПИФ использовались нами не только для верификации хламидийной инфекции, но и в качестве контроля результативности проводимых противохламидийных лечебных мероприятий. Однако достаточно высокая чувствительность этих методов может стать причиной получения ложноположительных результатов при несоблюдении ввиду сохранения в слизистой оболочке фрагментов погибших хламидий сроков повторного тестирования, которое должно проводиться не ранее 1,5 месяцев после окончания противохламидийного лечения.

Одним из самых ответственных моментов в диагностике хламидийной инфекции является забор материала и приготовление препаратов для исследования. Взятие биологических образцов у лиц с подозрением на респираторный хламидиоз важно провести до начала этиотропного лечения, особенно препаратами направленного противохламидийного действия, такими как макролиды. Это связано с тем, что применение различного рода антибактериальных препаратов, в том числе и местных антисептических средств, может инициировать развитие aberrantных форм инфекции, диагностика которых крайне затруднительна.

Нами была разработана методика забора клинических образцов для определения структур хламидий в слизистой оболочке верхнего отдела респираторного тракта. Учитывая, что хламидии имеют большую тропность к цилиндрическому эпителию, оптимальными местами для взятия мазков являются участки слизистой оболочки, покрытые цилиндрическим мерцательным эпителием, локализующимся в области дна полости

носа, боковой стенки носа до нижнего края средней носовой раковины, верхнего отдела глотки, устьев слуховых труб. Забор мазков со слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта для последующего проведения ПИФ осуществляется утром и натощак в нескольких точках с помощью разработанного нами зонда для отбора проб на хламидиоз со слизистой полости носа и глотки (патент на полезную модель № 76563). Обязательным местом для забора образца при верхнечелюстном синусите является средний носовой ход.

При заборе мазка зонд должен прижиматься к поверхности и смещаться легким поскобливающим движением. В случаях избытка слизи или наличия гнойного отделяемого поверхность слизистой оболочки очищалась ватным тампоном. Непременными условиями, определяющими качество забора материала, являются наличие в мазке неразрушенных эпителиальных клеток и отсутствие примеси крови. Взятый материал распределялся тонким слоем по поверхности лунок обезжиренного предметного стекла, подсушивался на воздухе или, в случаях неосуществимости доставки в лабораторию в тот же день, фиксировался в 96° этиловом спирте с последующим хранением при температуре +4°C - +8°C не более 7 дней.

Для диагностики хламидийных ДНК методом ПЦР забор материала осуществлялся также, за исключением того, что зонд опускался в одноразовую пробирку типа «Эппендорф» со специальной транспортной средой, где последний несколько раз ротировался. Пробирка плотно закрывалась и доставлялась в лабораторию не позднее 2-х часов после взятия биологического образца.

Кроме мазков со слизистой оболочки носа в качестве клинического материала для прямого диагностирования хламидийной инфекции могут использоваться мазки-отпечатки с различных биоптатов (ткань слизистой оболочки из гайморовой пазухи, полипы, грануляции и т.д.), изъятых во время операции.

Учитывая, что клинические проявления острых и хронических заболеваний глотки, носа и околоносовых пазух, ассоциированных с хламидийной инфекцией, неспецифичны, для верификации хламидий лабораторная диагностика имеет наибольшую важность. Неравнозначная значимость разных методов лабораторной диагностики хламидийной инфекции, а также отсутствие доступных тестов, обладающих 100% чувствительностью и специфичностью, определяют необходимость их комплексного использования. Результаты лабораторных методов идентификация хламидийного возбудителя обязательно должны сопоставляться с анамнестическими сведениями, клиническими проявлениями заболевания и данными объективного осмотра ЛОР-органов.

Для эффективного выявления хламидийного инфицирования слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта рекомендуется использование разработанной нами модели лабораторной диагностики, в которой решающее значение имеют прямые тесты индикации хламидийных структур (ПЦР и ПИФ). Тест определения специфических сывороточных иммуноглобулинов (ИФА) из-за формирования у части больных недостаточно напряженного системного гуморального иммунитета, связанного с персистенцией хламидий, является вспомогательным, позволяющим в отдельных случаях подтвердить наличие хламидий, а также оценить особенности течения воспалительного процесса хламидийного генеза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – М.: МИА, 2002. – 734 с.
2. Борцов П.А., Федина Е.Д., Токарская Е.А. и др. Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина // Журн. микробиологии. – 2006. – №4. – С.53-58.
3. Гранитов, В.М. Хламидиозы. – М.: Мед. кн., 2002. – 189 с.
4. Линьков В.И., Цурикова Г.П., Нуралова И.В. и др. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки // Новости отоларингологии и логопатологии: тез. докл. XV рос. съезда отоларингологов. – СПб., 1995. – Т. 3. – С.164.
5. Лиханова М.А., Мингалев Н.В., Лебедева Р.Н. Роль хламидийной инфекции при аллергической риносинусопатии // Вестн. отоларингологии. – 2006. – №5. – С.244-245.
6. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. – СПб.: Фолиант, 2003. – 396 с.
7. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. – М.: Бином, 2007. – 208 с.
8. Мортон Р.С., Кингхорн Дж.Р. Урогенитальная хламидийная инфекция: переоценка данных и гипотезы // Инфекция, передающаяся половым путем. – 2000. – №2. – С.4-15.
9. Нечаева С.В., Полякова Т.С., Чувилов Г.Н. Хламидийная

и микоплазматическая инфекция у больных хроническим риносинуситом // Современные проблемы отоларингологии: тез. докл. науч. конф. – М., 2002. – С.89.

10. Mettinen H., Lehto S., Saikku P, et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart diseases events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subject in Finland // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P.682-688.

11. Imokawa S., Yasuda K., Uchiyama H., et al. Chlamydial infection showing migratory pulmonary infiltrates // Intern. Med. – 2007. – Vol. 46. – P.1735-1738.

12. Falck G., Heyman L., Gnarpe J., et al. Chlamydia pneumoniae and chronic pharyngitis // Scand. J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 53. №2. – P.179-182.

13. Kocabas A., Avsar M., Hanta I., et al. Chlamydia pneumoniae infection in adult asthmatics patients // J. Asthma. – 2008. – Vol. 45. – P.39-43.

14. Kohlhoff S.A., Kutlin A., Riska P, et al. In vitro models of acute and long-term continuous infection of human respiratory epithelial cells with Chlamydia pneumoniae have opposing effects on host cell apoptosis // Microb. Pathog. – 2008. – Vol. 44. – P.34-42.

15. Stephens R.S. Chlamydia. Intracellular biology, pathogenesis and immunity. – Washington: ASM Press, 1999. – 384 p.

**Информация об авторах:** 660017, г. Красноярск, ул. Дубровинского, д. 106, кв. 193, тел. (391) 212-52-88, e-mail: TAK34@yandex.ru; Капустина Татьяна Анатольевна – ведущий научный сотрудник отделения экологической патологии, д.м.н.; Парилова Ольга Владимировна – научный сотрудник отделения экологической патологии; Кин Татьяна Ильинична – старший научный сотрудник отделения экологической патологии, заведующая ЛОР отделения, к.м.н.; Маркина Анжела Николаевна – младший научный сотрудник отделения экологической патологии.

© РАСУЛОВ Р.И., ХАМАТОВ Р.К., ЗУБКОВ Р.А., МОЗГУНОВ Д.В. – 2010

### КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.И. Расулов<sup>1</sup>, Р.К. Хаматов<sup>2</sup>, Р.А. Зубков<sup>2</sup>, Д.В. Мозгунов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Рак поджелудочной железы остается нерешенной проблемой абдоминальной онкологии. Хирургический аспект лечения базируется на уникальной анатомии и физиологии поджелудочной железы, биологии роста опухоли, опыта хирурга и тяжести состояния больного. Рост опухоли в воротную вену расценивают как распространенный патологический процесс. Для улучшения отдаленной выживаемости внедряют новые хирургические методики, химиолучевую терапию в неoadьювантном режиме.

**Ключевые слова:** рак головки поджелудочной железы, резекция мезентерико-портального венозного сегмента.

### SURGICAL TREATMENT OF THE PANCREATIC HEAD CARCINOMA

R.I. Rasulov<sup>1</sup>, R.K. Khamatov<sup>2</sup>, R.A. Zubkov<sup>2</sup>, D.V. Mosgunov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Oncologic Clinic)

**Summary.** Pancreatic cancer is a major problematic concern among all forms of gastrointestinal malignancies. Surgical options for pancreatic cancer are based on the it's unique anatomy and physiology, catastrophic tumor biology, experience of surgeon, and status of patients. Portal vein involvement by tumor is regarded as an anatomical extension of disease. New surgical treatment modalities including modified extended pancreatectomy, neoadjuvant chemotherapy have been tried to improve the patients' survival.

**Key words:** cancer of the pancreatic head, portal vein-superior mesenteric vein resection.

Рак головки поджелудочной железы до настоящего времени остается трагической проблемой современной онкологии. Длительное «немое» течение болезни, сходство с клиникой хронических заболеваний, крайне ограниченные возможности морфологического обследования влекут за собой позднюю диагностику. Еще одной из причин запущенности опухолевого процесса в период установки диагноза является высокая агрессивность опухолей этой зоны с диссеминацией раковых клеток уже на преклинической фазе болезни. Обилие магистральных сосудов в этой области предполагает к изначальной распространенности процесса даже при относительно небольших размерах опухоли, если она вовлекает эти сосуды. В результате большинство пациентов поступают с местно-распространенным процес-

сом или с отдаленными метастазами [31].

В схеме радикального лечения рака головки поджелудочной железы панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является единственным способом, позволяющим контролировать болезнь относительно продолжительное время [27,52,55,56]. В тоже время до сих пор нет строгих рекомендаций в хирургическом лечении операбельного рака головки поджелудочной железы. Как правило, объем оперативного пособия зависит от опыта и агрессивности хирурга [22]. По мере совершенствования хирургической техники остро стал вопрос о возможности и необходимости выполнения радикальной операции при наличии инвазии опухоли в воротную и верхнюю брыжеечную вены. Невозможность отделить ткань поджелудочной железы (пораженную опухолевым процес-

сом) от воротной вены являлось противопоказанием к радикальной операции [19]. В последующем данное положение было оспорено – опубликованы материалы о ПДР с резекцией верхней брыжеечной вены [12,24]. Однако, надо признать, что на современном этапе радикальный объем оперативного пособия в наблюдениях с ростом опухоли в мезентерико-портальный венозный сегмент не решил проблему значимого увеличения продолжительности жизни [1,47]. Тем не менее, необходимо осознать, что, хирург, выполняющий радикальную операцию на поджелудочной железе, должен быть готов к возможной резекции воротной и верхней брыжеечной вен.

Г.Е. Moore и соавт. (1951) первые кто выполнили резекцию верхней брыжеечной вены при раке поджелудочной железы. В 1973 г. J.G. Fortner сформулировал концепцию «regional pancreatectomy», согласно которой расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию дополняют профилактической резекцией воротной вены. Данная концепция во многом изменила традиционные взгляды на возможность удаления больших ретропанкреальных сосудов при раке головки поджелудочной железы. Тем не менее, вопрос о необходимости резекции мезентерико-портального венозного сегмента при обсуждаемой онкопатологии остается открытым.

Классическим показанием к резекции мезентерико-портального венозного сегмента является рост опухоли в стенку указанных вен. Необходимость резекции венозной магистралей определяют на операционном столе. На первом этапе операции выполняют отжатие вены дистальнее и проксимальнее места опухолевой инвазии, при этом размещение сосудистых зажимов зависит от распространенности опухоли. Согласно J.J. Tusch и соавт. (2001), всякий раз, во время отжатия вены, необходимо стараться сохранить селезеночную вену. При обширной инвазии опухоли или высоком вовлечении верхней брыжеечной вены в опухолевый процесс селезеночную вену вынуждено перевязывают. По мнению Т. Нагакава и соавт. (1982), транслатеральный забрюшинный доступ позволяет более адекватно выполнить лимфодиссекцию и резекцию экстрапанкреального нервного сплетения. Лимфодиссекция включает широкий забор забрюшинных лимфоузлов от чревного ствола и до бифуркации аорты.

При определенных обстоятельствах, когда показана резекция воротной (верхней брыжеечной) вены, необходимо применение временного обходного венозного шунтирования. Известно несколько вариантов данного приема [36,38,46].

Впервые перевязку воротной вены в эксперименте выполнили С.Г. Child и соавт. в 1952 году при операции на гепатобилиопанкреатической зоне. Установлено, что перевязка воротной вены немедленно приводила к шоку и смерти подопытных животных. Допустимое время пережатия воротной вены для человека составляет не более 30 минут [51]. S. Tashiro и соавт. (1991) считают, что если для восстановления непрерывности воротной вены требуется 30-45 минут, то необходимо дополнительно пережимать верхнюю брыжеечную артерию. А. Nakaо и соавт. (1990), чтобы избежать перегрузки портальной системы, использовал обходной шунт. В качестве шунта авторы рекомендуют применять силиконовый катетер. В последующем предложен шунт (посредством силиконового катетера) между верхней брыжеечной и бедренной венами и верхней брыжеечной и пупочной венами [16,18]. Первый порто-кавальный анастомоз «конец в бок» после ПДР и резекции верхней брыжеечной вены в едином блоке выполнил W.V. McDermott в 1952 году. Непосредственный результат был удовлетворительный, но пациент умер через 20 месяцев вследствие аммиачной интоксикации. В 1975 году J.N. Maillard и соавт. сообщили о 5 резекциях воротной вены. Длина резецированного участка составила 3-8 см, порталный кровоток был восстановлен посредством прямого мезентерико-портального анастомоза. Авторы сообщают,

что сосудистый анастомоз удалось наложить в результате разработанного технического приема – мобилизации корня брыжейки тонкой кишки. Аналогичные результаты были получены японскими учеными [37,51]. Во всех наблюдениях мезентерико-портальный анастомоз был возможен, даже при резекции 8 см воротной вены. При невозможности сшить концы вен, L. Norton и соавт. (1975), В. Eiseman и соавт. (1996) в качестве протеза использовали политетрафторэтилен. Тем не менее, не смотря на удовлетворительные характеристики данного синтетического материала, протез из аутовены остается предпочтительнее [40]. В настоящее время аутовенозное протезирование разработано в достаточной мере [5,16,23,46,50]. В качестве аутоматериала используют участок подвздошной вены, правой яичниковой вены, яремной вены [5,17,46]. По мнению J.C. Cusack и соавт. (1994), внутренняя яремная вена является идеальным материалом для протезирования воротной вены, так как подходит по диаметру и не требует реконструкции после односторонней резекции. В 1993 году S. Nakamura и соавт. разработали способ протезирования участками вен меньшего диаметра (до 4 мм) – вены рассекают вдоль, края рассеченной стенки вен сшиваются между собой.

Таким образом, все известные способы стандартной и расширенной гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента выполняют в следующей последовательности: мобилизация и удаление органо-комплекса, сосудистый этап и реконструкция билиопанкреатодигестивных соустьев. Выполнение сосудистого этапа в конце операции является «слабым местом», и может свести на нет агрессивный радикализм расширенной ГПДР. Известно что, в определенном проценте наблюдений при раке головки поджелудочной железы в просвете вен (воротной, верхней брыжеечной) имеется недиагностированный пристеночный опухолевый тромб. Длительные манипуляции при мобилизации органо-комплекса ведут к отрыву и миграции опухолевого тромба в печень. Предупредить миграцию опухолевого тромба путем отжатия воротной вены вначале операции невозможно, т.к. пережимать воротную вену можно лишь в течение 20-30 мин. Кроме того, мобилизация органо-комплекса при функционирующем порталном кровотоке ведет к большой интраоперационной кровопотере. На базе Иркутского областного онкологического диспансера разработана методика расширенной ГПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента в начале операции (патент на изобретение № 2233625 от 10.08.2004). В предложенном варианте оперативного пособия вначале формируют временный мезентерико-кавальный анастомоз «конец в бок», в печеночно-двенадцатиперстной связке перевязывают воротную вену. Затем мобилизуют и удаляют органо-комплекс. Завершают операцию аутовенозным мезентерико-портальным протезированием. В качестве аутовенозного протеза используют бедренную вену.

R.J. Bold и соавт. (1999) из Anderson Cancer Center (Houston, USA) изучили результаты более чем 7-летней работы – 56 больных, которым выполнена ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента по поводу рака головки поджелудочной железы с инвазией в указанную венозную магистраль. В результате углубленного морфологического исследования в 71% удаленных препаратов выявлен истинный рост опухоли в стенку вены. В другом исследовании, при изучении 89 образцов после ПДР, установлено, что венозная инвазия имеет место в 55% наблюдений [39]. По данным V. Launois и соавт., (1999) венозная инвазия гистологически подтверждена в 21% наблюдений. Tashiro и соавт. (1991) сообщили, что в 27 наблюдениях выполнили ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента в результате наличия визуальной инвазии опухоли головки поджелудочной железы в венозную магистраль. Однако морфологическое исследование

показало, что в 26% удаленных образцов венозной инвазии не найдено [51]. А вот согласно данным другого японского автора в 23 наблюдениях получено гистологическое подтверждение роста опухоли в стенку резецированной венозной магистралы при отсутствии визуальной инвазии опухоли во время операции [13]. По данным морфологического исследования, проведенного в Иркутском областном онкологическом диспансере, подавляющее большинство больных раком головки поджелудочной железы поступает в специализированный стационар с распространенным опухолевым процессом. Практически в каждом третьем наблюдении (36,4%) обнаружена периневральная инвазия экстрапанкреальных нервных стволов, в каждом 5 (20,5%) наблюдении – метастатическое поражение парапанкреальной клетчатки и, наконец, в 88,6% наблюдений выявлено метастатическое поражение отдаленных лимфатических узлов ( $N_3$  или  $M_1$ ). Кроме того, в каждом 3 (36,4%) наблюдении гистологически подтвержден рост опухоли в мезентерико-портальный венозный сегмент. В общем, различные варианты опухолевого поражения мезентерико-портального венозного сегмента выявлены в 72,2% наблюдений.

Многочисленные причины не позволяют значимо проанализировать материал по резекции мезентерико-портального венозного сегмента во время ПДР. Причины этого следующие: во-первых, нет единого мнения, в каких случаях необходимо выполнять резекцию указанной венозной магистралы. Ряд авторов выполняли резекцию воротной (верхней брыжеечной) вены с целью повышения радикализма операции (расширенная лимфаденэктомия, адекватное удаление парапанкреальной клетчатки и экстрапанкреального нервного сплетения), другие – по принципиальным соображениям (*de principe*) [14,32,42]. Третья группа авторов резецировала сегмент венозной магистралы только при наличии визуальной изолированной инвазии опухоли в стенку воротной (верхней брыжеечной) вены [11,21]. Во-вторых, изучаемая группа больных, которым выполнена ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента разнородна по нозологии и включала рак головки поджелудочной железы, большого дуоденального соска, двенадцатиперстной кишки и внепеченочных желчных протоков. В-третьих, в ряде исследований операция была дополнена интраоперационной лучевой терапией [10,43]. Кроме того, не было четкой интерпретации операционных данных – имеет ли место истинная инвазия опухоли в стенку вены, когда мы говорим о запущенной стадии опухолевого процесса, либо прилегание опухоли к стенке вены с компрессией на нее [54]. Тем не менее, J.N. Allema и соавт. (1994) отметили, что положительный край резекции (на наличие опухолевых клеток) чаще верифицировали в группе с резекцией воротной (верхней брыжеечной) вены. По данным G.M. Fuhrman и соавт. (1996) периневральная инвазия значимо чаще диагностирована также в группе с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента. Ряд авторов считают, что основным прогностически неблагоприятным фактором, статистически значимо определяющим необходимость резекции воротной вены, является большой размер опухоли [1,12,21]. При решении вопроса о необходимости резекции крупных сосудов живота должны учитываться два важных момента – риск оперативного вмешательства и зависимость продолжительности жизни от объема оперативного пособия. По мнению J.L. Samson и соавт. (1991), если резекция мезентерико-портального венозного сегмента при наличии венозной инвазии не увеличивает продолжительность жизни, то ПДР не показана. S. Pedrazzoli и соавт. (1999) на основании литературных данных (анализа 29 печатных работ) и собственного клинического материала опубликовали обзор с представлением 841 наблюдения, где ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента не увеличила продолжительность жизни. Тем не менее, прежде чем обсуждать отдаленные результаты того или

иного объема оперативного лечения необходимо вначале сформировать сопоставимые группы. С учетом озвученного требования в настоящее время собрать литературный мета-анализ невозможно. Данные европейских авторов включают наблюдения, где резекцию воротной вены выполняли при местно-распространенном раке поджелудочной железы, когда операция типа Whipple не позволяла радикально удалить опухоль, а резекция вены обеспечивала визуальный радикализм операции [1,11,15,21,30,45,53]. Авторы из Японии обсуждают расширенный объем операции при подозрении на венозную инвазию и для более адекватного удаления лимфатического коллектора и забрюшинной клетчатки в едином блоке с поджелудочной железой [14,33,34,48,51]. Таким образом, эти авторы по средствам резекции вены пытаются увеличить группу резектабельных больных, однако при таком подходе трудно оценить коэффициент резектабельности.

S. Takahashi и соавт. (1994) опубликовали данные 137 ПДР, где в половине наблюдений выполнена резекция воротной вены. Авторы показали, что ПДР с резекцией воротной вены не увеличила частоту послеоперационных осложнений и не изменила показатели отдаленной выживаемости в сравнении со стандартной ПДР. По данным B. Launois и соавт. (1999), послеоперационная летальность в группах с ПДР и ПДР + резекция верхней брыжеечной вены составила 0%, 2-летняя выживаемость соответственно составила 34% и 15%. В обеих группах не было получено 5-летней выживаемости. Согласно сборной статистике K. Yamaguchi и соавт. (1999) ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента позволила в наблюдениях с распространенностью опухолевого процесса PV0 и PV1 (по классификации Japanese portal vein stage) достичь 1- и 3-летней выживаемости 58% и 28%, при PV2 и PV3 – 50% и 10% соответственно. По данным S. Takahashi и соавт. (2000), в наблюдениях, где установлен рост опухоли в просвет вены и выполнена ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента 1-летней выживаемости не получено. Авторы считают, что при наличии венозной инвазии удовлетворительные результаты лечения можно получить только лишь в случаях вовлечения в опухолевый процесс одной стенки вены и протяженности опухолевой инфильтрации не более 2 см. L.E. Harrison и соавт. (1998) провели ретроспективный анализ хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы. Изучено две группы наблюдений, где выполняли стандартную ПДР и ПДР с резекцией воротной вены. Установлено, что послеоперационная летальность в группах составила 3% и 5%, средняя продолжительность жизни – соответственно 17 мес. и 13 мес. Таким образом, в настоящее время существует точка зрения, что изолированная инвазия опухоли в стенку воротной вены не является противопоказанием к радикальной операции [9,11,13,37,51].

В работе A. Nakao и соавт. (1995/1) показана зависимость отдаленной выживаемости от глубины инвазии опухоли в стенку вены. Установлено, что при инвазии опухоли в адвентицию вены 1-летняя выживаемость составила 11%, при инвазии в интиму – 6%. По данным O. Ishikawa и соавт. (1992), при инвазии опухоли в одну стенку вены 3-летняя выживаемость составила 59%, при инвазии в две стенки – больные не переживают и 1,5-летнего рубежа. С учетом вышеизложенного, O. Ishikawa и соавт. (1992), A. Nakao и соавт. (1995) считают, что поражение опухолью более половины окружности вены и/или более чем 1,2 см по длине вены, установленное на диагностическом этапе, являются противопоказанием к радикальной операции.

Завершая настоящий обзор, кратко остановимся на основных моментах. Не смотря на то, что в настоящее время технически возможно выполнение резекции мезентерико-портального венозного сегмента при раке головки поджелудочной железы, данный объем оперативного пособия все еще вызывает споры в хи-

рургической среде. В 4-58% наблюдений по поводу рака головки поджелудочной железы выполняют резекцию мезентерико-портального венозного сегмента во время ПДР. Данный объем операции зависит не только от наличия инвазии опухоли в стенку вены, но и от убежденности хирурга в необходимости резекции вены. Из числа оперированных в 21-71% наблюдений гистологически подтверждена инвазия опухоли в стенку мезентерико-портального венозного сегмента. В отсутствии рандомизированных исследований имеются несколько важных факторов, определяющих резекцию мезентерико-портального венозного сегмента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Allema J.H., Reinders M.E., van Gulik T.M., et al. Portal vein resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the pancreatic head // *Br. J. Surg.* – 1994. – Vol. 81. – P.1642-1646.
2. Bold R.J., Charnsangavej C., Cleary K.R., et al. Major vascular resections as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis // *J. Gastrointest. Surg.* – 1999. – Vol. 3. – P.233-243.
3. Cameron J.L., Crist D.W., Sitzmann J.V., et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for cancer // *Am. J. Surg.* – 1991. – Vol. 161. – P.120-125.
4. Child C.G., Holswade G.R., McClure R.D., et al. Pancreaticoduodenectomy with resection of the portal vein in the macaca mulatta monkey and man // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1952. – Vol. 94. – P.31-45.
5. Cusack J.C., Fuhrmann G.M., Lee J.E., Evans D.B. Managing unsuspected tumor invasion of the superior mesenteric-portal confluence during pancreaticoduodenectomy // *Am. J. Surg.* – 1994. – Vol. 168. – P.352-354.
6. Eiseman B., Harrison L.E., Klimstra D.S. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma: a contraindication for resection? // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P.347-349.
7. Fortner J.G. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach // *Surgery.* – 1973. – Vol. 73. – P. 307-320.
8. Fortner J.G. Technique of regional subtotal and total pancreatectomy // *Am. J. Surg.* – 1985. – Vol. 150. – P.593-600.
9. Fuhrman G.M. Rationale for en bloc resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 223. – P.154-162.
10. Gotoh M., Monden M., Sakon M., et al. Intraoperative irradiation in resected carcinoma of the pancreas and portal vein // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P.1213-1215.
11. Harrison L.E., Klimstra D.S., Brennan M.F. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P.342-349.
12. Harrison L.E., Brennan M.F. Portal vein resection for pancreatic adenocarcinoma // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 1998. – Vol. 7, №1. – P.165-181.
13. Ishikawa O., Ohigashi H., Imaoka S., et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 215. – P.231-236.
14. Ishikawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for carcinoma of the head of the pancreas // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43. – P.320-325.
15. Krainer M. Differential contributions of BCRA1 and BCRA2 to early onset breast cancer // *N. Eng. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P.1416-1421.
16. Kubota K. A new porto-systemic bypass technique for hepatopancreatoduodenectomy with portal vein resection // *Hepatogastroenterol.* – 1998. – Vol. 45. – P.545-546.
17. Kubota K., Makuuchi M., Sugawara Y., et al. Reconstruction of the hepatic and portal veins using a patch graft from the right ovarian vein // *Am. J. Surg.* – 1998. – Vol. 176. – P.295-297.
18. Kuroda Y., Tanioka Y., Ku Y., et al. Centrifugal pump-assisted venous bypass between the superior mesenteric vein and the umbilical vein during portal vein resection // *Surg. Today.* – 1996. – Vol. 26. – P.762-764.
19. Kuvshinoff B.W. Treatment of resectable and locally advanced pancreatic cancer // *Cancer Control.* – 2000. – Vol. 7. №5. – P.428-436.

Можно утверждать, что в опытных руках и с подбором резектабельной группы больных, ПДР с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента имеет не больше осложнений, чем стандартная ПДР. Даже при наличии 5-летней выживаемости в группе расширенных операций с резекцией мезентерико-портального венозного сегмента нет аргументированных данных для глобальных выводов. На перспективу, если расширенный объем оперативного пособия увеличит медиану выживаемости при раке головки поджелудочной железы, необходимо планировать варианты комплексного и комбинированного лечения.

20. Launois B., Stasik C., Bardaxoglou E., et al. Who benefit from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? // *World J. Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P.926-929.
21. Leach S.D., Lee J.E., Charnsangavej C., et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head // *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P.611-617.
22. Lévy P. Preoperative nonresectability criteria used for pancreatic head adenocarcinoma: a practical survey among gastroenterologists and surgeons // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 21. – P.333-337.
23. Lygidakis N.J. Regional vascular resection for pancreatic head carcinoma // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43. – P.1327-1333.
24. Machado M.C., Penteado S., Cunha J.E., et al. Pancreatic head tumors with portal vein involvement: an alternative surgical approach // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48. №41. – P.1486-1487.
25. Maillard J.N., Hay J.M., et al. Resection of the portal vein. Anatomical basis. Clinical results // *Chirurgie (Paris).* – 1975. – Vol. 101. – P.871-876.
26. McDermott W.V. A one stage pancreaticoduodenectomy with resection of the portal vein for carcinoma of the pancreas // *Ann. Surg.* – 1952. – Vol. 136. – P.1012-1019.
27. Melvin W.S., Buekers K.S., Muscarella P., et al. Outcome analysis of long-term survivors following pancreaticoduodenectomy // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2. – P.72-78.
28. Mimura H. Radical block resection of hepatoduodenal ligament for carcinoma of the bile duct with double catheter bypass for portal circulation // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1988. – Vol. 167. – P.527-529.
29. Moore G.E. Radical pancreaticoduodenectomy with resection and re-anastomosis of the superior mesenteric vein // *Surgery.* – 1951. – Vol. 30. – P.350-353.
30. Mosca F., Giulianotti P.C., Balestracci T., et al. Longterm survival in pancreatic cancer. Pylors-preserving versus Whipple pancreaticoduodenectomy // *Surgery.* – 1997. – Vol. 122. – P.553-566.
31. Nagai H., Kuroda A., Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. №1. – P.65-71.
32. Nagakawa T., Kurachi M., Konishi K., Miyazaki I. Translateral retroperitoneal approach in radical surgery for pancreatic surgery // *Jpn. J. Surg.* – 1982. – Vol. 12. – P.229-233.
33. Nagakawa T., Nagamori M., Futakami F., et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P.640-645.
34. Naganuma T., Isaji S., Kawarada Y. Staging and extended resection for pancreatic cancer // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 16. – P.355-362.
35. Nakamura S., Hachiya T., Oonuki Y., et al. A new technique for avoiding difficulty during reconstruction of the superior mesenteric vein // *Surg.* – 1993. – Vol. 177. – P.521-523.
36. Nakao A., Nonami T., Harada A., et al. Portal vein resection with a new antithrombotic catheter // *Surgery.* – 1990. – Vol. 108. – P.913-918.
37. Nakao A. Clinical significance of portal invasion by pancreatic head carcinoma // *Surg.* – 1995. – Vol. 117. – P.50-55.
38. Nakao A. Regional vascular resection using catheter bypass procedure for pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology.* – 1995. – Vol. 42. – P.734-739.
39. Nakao A., Harada A., Nonami T., et al. Lymph node

metastases in carcinoma of the head of the pancreas region // Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P.399-402.

41. Nishibe T., Manase H., Miyazaki K., et al. Portal vein reconstruction with conventional polytetrafluoroethylene grafts: an experimental study in dogs // Surg. Today. – 1998. – Vol. 28. – P.391-395.

41. Norton L. Replacement of portal vein during pancreatectomy for carcinoma // Surg. – 1975. – Vol. 77. – P.280-284.

42. Ozaki H. Improvement of pancreatic cancer treatment // Int. J. Pancreatol. – 1992. – Vol. 12. – P.5-9.

43. Pedrazzoli S., Pasquali C., Sperti C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer // Dig. Surg. – 1999. – Vol.

16. – P.265-275.

44. Takahashi S. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer // Br. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – P.1190-1193.

45. Takahashi S. Aggressive surgery // World J. Surg. – 1995. – Vol. 19. – P.653-660.

46. Tsao J.I., Rossi R.L., Lowell J.A. Pylorus preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation // Arch. Surg. – 1994. – Vol. 129. – P.405-412.

47. Yamaguchi K. Pancreatic carcinoma: reappraisal of surgical experiences in one Japanese university hospital // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P.3257-3262.

**Информация об авторах:** 664035, Иркутск, ул. Фрунзе, 32, ИООД, тел. (3952)777232 e-mail: rzub@yandex.ru;  
Расулов Родион Исмаилович – д.м.н. профессор; Хаматов Рафаил Камильевич – старший ординатор;  
Зубков Роман Александрович – врач онколог; Мозгунов Дмитрий Викторович – заместитель главного врача по анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© АНТИПОВ С.А., ДАМБАЕВ Г.Ц., ФЕДУЩАК Т.А. – 2010

### РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИСПЛАТИНА В ГЕЛЕ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

С.А. Антипов<sup>1</sup>, Г.Ц. Дамбаев<sup>1</sup>, Т.А. Федущак<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф., член-корр. РАМН Г.Ц. Дамбаев; <sup>2</sup>Институт химии нефти СО РАН, директор – д.т.н., проф. Л.К. Алтунина, лаборатория каталитических превращений углеводородов, зав. – д.х.н. А.В. Восмериков)

**Резюме.** Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности клинического применения химиотерапевтического комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза». Были обследованы 70 больных раком желудка III стадии, с местным распространением опухоли Т3-Т4. Больные поделены на 2 группы: I – с применением комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза», II – с применением стандартной терапии. В сравниваемых группах количество послеоперационных осложнений было практически идентичным, отмечено статистически значимое в показателях 2-х (p=0,03987) и 3-х летней (p=0,04882) безрецидивной выживаемости и 2-х летней общей (p=0,04271) выживаемости. Отсутствие зависимости показателей отдаленной (5-ти летней) кумулятивной выживаемости от варианта лечения обуславливает целесообразность дальнейшей разработки новых подходов к терапии рака желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, цисплатин, метилцеллюлоза, выживаемость.

### EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF THE USE OF CISPLATIN IN CARBOXYMETHYL GEL FOR INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY OF LOCALLY SPREAD CANCER OF STOMACH

S.A. Antipov<sup>1</sup>, G.C. Dambaev<sup>1</sup>, T.A. Feduschak<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Siberian State Medical University, <sup>2</sup>Institute of Chemistry of Oil SB RAS, Tomsk)

**Summary.** The purpose of this study was to assess the effectiveness of the clinical application of chemotherapeutic cisplatin-methylcellulose complex. 70 patients with gastric cancer III, with the local spread T3-T4 were examined. 2 groups: I - with the use of complex cisplatin-methylcellulose, II - with the use of standard therapy. Postoperative complications in the compared groups were virtually identical, statistically significant in terms of 2 - (p = 0,03987) and 3 years (p = 0,04882) non-recurrence survival, and 2-year overall (p = 0,04271) survival was indicated. The lack of dependence of 5-years survival rate on treatment method determines the expedience of new approaches further development to the gastric cancer treatment.

**Key words:** gastric cancer, cisplatin, methyl cellulose, survival.

Местнораспространенный рак желудка в настоящее время является одной из актуальных проблем онкологии и хирургии, так как результаты его лечения пока остаются неудовлетворительными. При инвазии серозной оболочки и опухолевом поражении регионарных лимфоузлов высок риск перитонеальной диссеминации. В абдоминальных смывах находят опухолевые клетки соответственно в 12,4% и 7,5%. В связи с повышением риска при таких находках разрабатывается внутрибрюшинная адьювантная химиотерапия [3,8].

Клетки рака желудка относительно резистентны к химиотерапии. Увеличение дозировки цитостатика ве-

дет к повышению эффективности лечения [10]. Однако системная химиотерапия с применением высоких доз цитостатиков неизбежно связана с непереносимыми системными побочными эффектами [9]. В то же время высокая концентрация цитостатика на поверхности брюшины не сопровождается эквивалентно выраженной системной токсичностью препаратов [4]. Диффузия цитостатика при интраперитонеальной химиотерапии происходит как через париетальную, так и через висцеральную брюшину, при этом 80% препарата поступает через систему воротной вены, создавая высокую концентрацию химиопрепарата в печени и обеспечи-

вая эффективную экспозицию в потенциальных печеночных микрометазах [2]. При этом в целом успехи современной химиотерапии рака желудка достаточно скромны, поэтому очевидна необходимость поиска новых эффективных препаратов, комбинаций и способов введения [6].

В этой связи представляется перспективным использовать при химиотерапии пролонгированные формы цитостатиков. Наиболее известен препарат Цисплацел, который применяют в процессе хирургического лечения опухоли головного мозга в пределах неизменной ткани с последующей его имплантацией на стенки послеоперационной раны. Препарат Цисплацел был создан на базе совместных разработок ведущих институтов, начатых еще во времена СССР, и производится ныне в Белоруссии. Он представляет собой цисплатин, депонированный в твердую матрицу на основе монокарбоксилцеллюлозы. Эффективность Цисплацела при хирургическом лечении злокачественных новообразований головы и шеи в сочетании с последующей лучевой терапией, была подтверждена доклиническими и клиническими испытаниями [1]. Вместе с тем, в хирургической практике все шире применяются полимерные противоспаечные средства, основой профилактического действия которых является разобщение раневых поверхностей, возникающих вследствие хирургической агрессии, но которые также могут рассматриваться как матрица для реализации пролонгированного действия цитостатиков (в частности отечественный противоспаечный, рассасывающийся гель на основе водорастворимой метилцеллюлозы, «Линтекс-Мезогель», Санкт-Петербург).

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эффективности первого клинического применения разработанного нами химиотерапевтического комплекса «цисплатин-метилцеллюлоза» [7]. Преимуществами этого комплекса является – снижение обще токсического эффекта от применения цитостатика, пролонгированность его действия и целенаправленный транспорт к органам-мишеням.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 70 больных раком желудка III стадии, с местным распространением опухоли T3-T4. Мужчин было 56, женщин – 14, средний возраст составил  $64,5 \pm 2,2$  года. Всего было выполнено гастрэктомий – 33 (47,1%); проксимальных резекций желудка – 5 (7,2%), дистальных субтотальных резекций желудка – 32 (45,7%).

Больные были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, давности и морфологической форме заболевания, распространенности опухолевого процесса, виду и объему выполненных оперативных вмешательств. В основной группе цисплатин применяли при интраперитонеально в составе химиотерапевтического комплекса «цисплатин-Линтекс-мезогель» (n=30). Выполнено: гастрэктомий – 17 (56,7%), проксимальных резекций желудка – 4 (13,3%), дистальных субтотальных резекций желудка – 9 (30,0%).

В контрольной группе (n=40), в которой проводили комбинированное лечение с использованием системной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ), выполнено: гастрэктомий – 16 (40,0%), проксимальных резекций желудка – 1 (2,5%), дистальных субтотальных резекций желудка – 23 (57,5%).

Хирургическое лечение включало: верхне-срединную лапаротомию, ревизию брюшной полости; при интраоперационном подтверждении локализации и распространённости опухолевого процесса выполняли соответствующий объем хирургического лечения. Далее в основной группе использовали мето-

дику введения в брюшную полость цисплатина в производной целлюлозы, имеющей гелевую консистенцию – «Линтекс-Мезогель». Для применения геля во время операции наружную упаковку вскрывали, внутренний стерильный пакет извлекали, соблюдая правила асептики. Внутренний пакет вскрывали и шприцом в этот пакет вводили цисплатин в дозе 50-75 мг/м<sup>2</sup> и равномерно размешивали. Готовой системой равномерно, тонким слоем обрабатывали брюшину, затем брюшную полость ушивали.

В сравниваемых группах оценивали послеоперационную летальность, послеоперационные осложнения и отдаленные результаты. Применяли статистическую обработку результатов с использованием непараметрических методов (U-критерия Манна-Уитни и T-критерия Вилкоксона); выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера и теста Гехана [5]. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Непосредственно после оперативного вмешательства в основной группе не умер ни один больной (табл. 1). В контрольной группе умерло 4 больных, послеоперационная летальность составила 10%. Полученные данные соответствуют среднему уровню летальности, которая, согласно статистическим показателям, опубликованным в отечественных и зарубежных литературных

Таблица 1  
Исход выполненных операций в основной и контрольной группах (абс., %)

Операции и показатели	Группы больных	
	основная, абс. (%)	контрольная абс. (%)
<b>Гастрэктомия</b>		
количество больных	17 (56,7)	16 (40)
умерло	–	2 (12,5)
<b>Проксимальная резекция желудка</b>		
количество больных	4 (13,3)	1 (2,5)
умерло	–	1 (2,5)
<b>Дистальная субтотальная резекция желудка</b>		
количество больных	9 (30,0)	23 (57,5)
умерло	–	2 (8,7)
Всего		
количество больных	30	40
умерло	–	4 (10)

источниках, варьирует от 4,5% до 25% (гастрэктомия, проксимальная резекция желудка) и от 0% до 16% (дистальная субтотальная резекция желудка) [8,11].

Структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

В основной группе, где использовались дополнительные методы лечения, послеоперационные осложнения отмечены у 7 (23,3%) из 30 больных. В контрольной группе осложнения выявлены у 8 (20%) из 40 больных. Значимости различия количества послеоперационных осложнений в оппозитных группах не зарегистриро-

Таблица 2  
Структура и частота регистрации (абс., %) послеоперационных осложнений у больных основных и контрольной групп

Осложнения	Группы больных	
	основная n=30 абс. (%)	контрольная n=40 абс. (%)
Перитонит	–	2 (5,0%)
Острый панкреатит	1 (3,3%)	1 (2,5%)
Спаечная непроходимость	–	2 (5,0%)
Послеоперационная пневмония	2 (6,7%)	1 (2,5%)
Экссудативный плеврит	1 (3,3%)	1 (2,5%)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	–	1 (2,5%)
Нагноение лапаротомной раны	2 (6,7%)	2 (5,0%)
Кровотечение	1 (3,3%)	2 (5,0%)
Всего осложнений	7 (23,3%)	12 (30,0%)
Количество больных с осложнениями	7 (23,3%)	8 (20,0%)

вано. Следует отметить, что общее количество осложнений в сравниваемых группах превышает число больных, у которых они развились, поскольку у некоторых больных имело место несколько послеоперационных осложнений одновременно.

Некоторое уменьшение количества осложнений в основной группе по сравнению с контрольной произошло, по-видимому, за счет снижения формирования острых спаечных и гнойных воспалительных процессов в брюшной полости, которые неизменно приводили к повторным операциям. Мы связываем это с применением в комбинированном лечении больных геля метилцеллюлозы, который использовали не только как транспортное средство для доставки цисплатина, но и как противоспаечное средство. Следовательно, применение химиотерапевтического комплекса «цисплатин-Линтекс-мезогель» способствует профилактике спаечной кишечной непроходимости.

Таким образом, в сравниваемых группах количество послеоперационных осложнений было практически идентичным.

Основным критерием эффективности лечения онкологических больных являются показатели 3-х и 5-летней выживаемости. С целью определения данного критерия выполнено построение накопленной пропорции по Каплану-Майеру, с использованием обобщенного критерия Вилкоксона (по Гехану) для сравнения выборок. На рисунках 1 и 2 представлены результаты анализа 5-летней кумулятивной безрецидивной и общей выживаемости больных раком желудка III стадии в зависимости от варианта терапии.

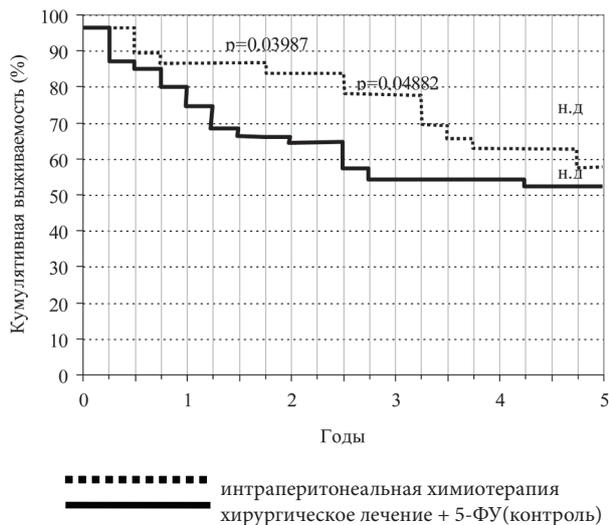


Рис. 1. Кумулятивная безрецидивная выживаемость больных раком желудка III стадии с различными вариантами терапии.

Показатель 2-х летней выживаемости в группе с интраперитонеальной химиотерапией без признаков рецидива составил 82,3% больных, что статистически значимо ( $p=0,03987$ ) отличается от контрольной группы, где без признаков рецидива пережили только 68,0% больных. Данная тенденция сохраняется и к 3 году наблюдения. Так, если в основной группе показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости составил

77,1%, то в контрольной группе – 61,5% ( $p=0,04882$ ). К 5-летнему сроку наблюдения различия показателей 5-летней безрецидивной выживаемости нивелируются: 56,3% и 51,1% соответственно.

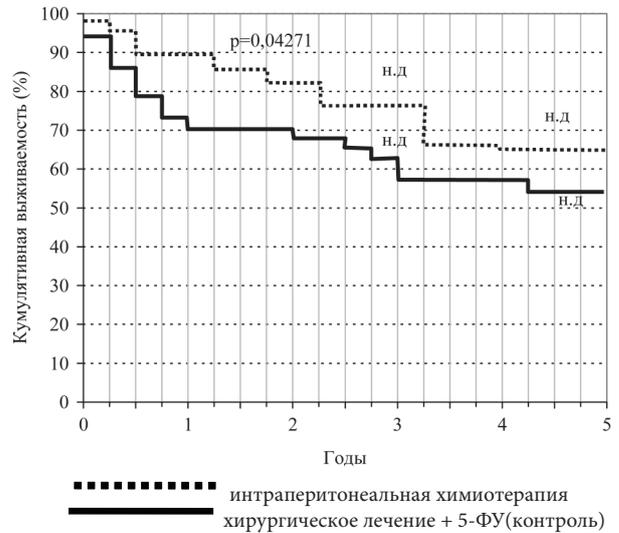


Рис. 2. Кумулятивная общая выживаемость больных раком желудка III стадии с различными вариантами терапии.

Общая 2-х летняя выживаемость больных основной группы составила 82,1% соответственно (против 71,3% в контрольной группе;  $p=0,04271$ ). Межгрупповой значимости различия показателей общей 3-летней и 5-летней выживаемости не зарегистрировано.

Таким образом, разработанная нами новая методика интраперитонеальной химиотерапии не усложняет основной (хирургический) этап комбинированного лечения, не требует специального оборудования, навыков и подготовки медицинского персонала, проста в практическом применении. Данная методика позволяет осуществлять адресную, дозированную доставку противоопухолевого препарата, снижая риск распространения опухолевого процесса по брюшине и возникновения отдаленных метастазов, а также уменьшает риск возникновения спаечной непроходимости в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. В исследуемых группах не было отмечено статистически значимых различий в частоте формирования послеоперационных осложнений. Однако степень тяжести осложнений в контрольной группе была более выраженной, о чем свидетельствуют факты смерти 4 больных (10%) в раннем послеоперационном периоде.

Результаты сравнительного анализа показателей выживаемости больных раком желудка III стадии в зависимости от варианта лечения свидетельствуют об увеличении показателей 2-х летней общей и безрецидивной кумулятивной выживаемости при использовании комбинированной терапии с применением интраперитонеальной химиотерапии, с более поздним прогрессированием опухолевого процесса. Выявленное отсутствие зависимости показателей отдаленной (5-летней) кумулятивной выживаемости от варианта лечения обуславливает целесообразность разработки новых подходов к терапии рака желудка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бычковский П.М., Юркитович Т.Л., Капуцкий Ф.Н., и др. Цисплател – эффективное средство для лечения злокачественных новообразований головы и шеи // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6. №1. – С.43-44.
2. Ганцев Ш.Х., Кулакеев О.К., Арыбжанов Д.Т., Юнусметов И.Р. Регионарная химиотерапия метастазов рака желудка в печень // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. № 3. – С.222.

3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. № 13. – С.914-920.
4. Касаткин В.Ф., Кит О.И., Захарова Н.П., Скрипниченко О.В. Хирургическая интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма как компонент паллиативного лечения распространенного рака желудка: обоснование и экспериментальная разработка метода // Паллиативная медицина

и реабилитация. – 2004. – № 1. – С.15-18.

5. 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.

6. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. № 1. – С.75-80.

7. Способ комбинированного лечения рака желудка III стадии: пат. 2127591 РФ : МПК А61К31/28, А61N5/10 / С.А. Тузиков, Б.Н. Зырянов, С.А. Антипов, С.Г. Афанасьев, В.В. Карасева. № 95121016/14; заяв. 30.11.1995; опубл. 20.03.1999.

8. Статистика злокачественных новообразований в

России и странах СНГ в 2004 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ. – 2006. – Прил. 1. – С.5-132.

9. Чиссов В.И., Вашиакмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка 4 стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – №2. – С.3-7.

10. Boucho O., Ychou M., Burtin P., et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801) // Ann. Onc. – 2005. – Vol. 16. – P.1488-1497.

11. Takahashi T., Saikawa Y., Yoshida M., et al. A Pilot Study of Combination Chemotherapy with S-1 and Low-dose Cisplatin for Highly Advanced Gastric Cancer // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26. – P.1631-1635.

**Информация об авторах:** Антипов Сергей Анатольевич – к.м.н., докторант (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, sibmedz@mail.ru), Дамбаев Георгий Цыренович – член-корр. РАМН, зав. кафедрой, Федушак Таисия Александровна – к.х.н., научный сотрудник.

© ТОЛСТИКОВА Т.В., БРЕГЕЛЬ Л.В., КИКЛЕВИЧ В.Т., СУББОТИН В.М. – 2010

### КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Т.В. Толстикова<sup>1</sup>, Л.В. Брегель<sup>1</sup>, В.Т. Киклевич<sup>2</sup>, В.М. Субботин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра педиатрии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Брегель; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра детских инфекций, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Киклевич)

**Резюме.** Представлены результаты обследования 47 детей с инфекционным мононуклеозом. У 40 детей была подтверждена Эпштейн-Барр вирусная (ЭБВ) этиология инфекционного мононуклеоза. При ЭБВ-инфекционном мононуклеозе выявлены кардиальные осложнения: миокардит (12,5%), эндокардит (2,5%), инфекционный коронарит (37,5%), болезнь Кавасаки (17,5%).

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, Эпштейн-Барр вирус, миокардит, эндокардит, коронарит, болезнь Кавасаки, дети.

### CARDIAC COMPLICATION IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

T.V. Tolstikova<sup>1</sup>, L.V. Bregel<sup>1</sup>, V.T. Kiklevich<sup>2</sup>, V.M. Subbotin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The results of inspection of 47 children with infectious mononucleosis are presented. Epstein-Barr virus etiology of infectious mononucleosis has been confirmed in 40 children. Cardiac complications in Epstein-Barr virus infectious mononucleosis are revealed: myocarditis (12,5%), endocarditis (2,5%), infectious coronaritis (37,5%), Kawasaki disease (17,5%).

**Key words:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, myocarditis, endocarditis, coronaritis, Kawasaki disease, children.

Инфекционный мононуклеоз – это довольно распространенное заболевание в детском возрасте. При нем, как и при любой инфекции, могут быть осложнения со стороны сердца, но до настоящего времени нет единого мнения о частоте, структуре и сроках появления этих осложнений, а также их течении и прогнозе.

Обычно изменения со стороны сердечно-сосудистой системы трактуются как «синдром инфекционного сердца» [2]. В разгаре инфекционного мононуклеоза возникают: тахикардия, глухость сердечных тонов, нарушения ритма (чаще предсердная экстрасистолия), могут расширяться границы сердца [1]. На ЭКГ появляются нарушения реполяризации, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии левого желудочка, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. При эхокардиографии может отмечаться дилатация левых отделов, снижение фракции изгнания левого желудочка. В литературе эти сдвиги перечисляются обычно без указания вида поражения сердца [1,2], хотя создается впечатление о миокардите.

Согласно данным E.Stephen и соавт., миокардит и перикардит встречаются при любой форме заболевания (типичной и атипичной, в том числе и лёгкой) [6]. Другие авторы считают, что поражение сердца возникает только при тяжелом инфекционном мононуклеозе и изредка приводит к летальному исходу вследствие мио-

кардита [2].

Очень редко при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе может развиваться эндокардит [7].

Кроме указаний на поражение различных оболочек сердца, в зарубежной литературе есть описание единичных случаев коронарного васкулита при острой [3] и хронической ЭБВ-инфекции [5].

Имеются сообщения относительно потенциальной этиологической роли вируса Эпштейна-Барра в развитии синдрома Кавасаки, протекающего с поражением сердца [4].

### Материалы и методы

Нами обследовано 47 детей (32 мальчика и 15 девочек), перенесших инфекционный мононуклеоз, в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Выборка была случайная. Дети обследовались в острый период заболевания. После выписки из стационара проводилось динамическое наблюдение в течение 5 лет. Из 47 обследованных больных у 40 (85%) при лабораторных исследованиях подтверждена Эпштейн-Барр вирусная этиология заболевания. Из этих 40 детей 36 (90%) больных перенесли ЭБВ-инфекционный мононуклеоз в типичной форме и 4 (10%) – в атипичной форме. Все дети с атипичной формой были в возрасте до 1 года. Всем детям в острый

период и период реконвалесценции проводилось лабораторное обследование, включающее общий анализ крови с определением атипичных мононуклеаров, определение IgG и IgM к вирусу Эпштейна-Барра методом ИФА и определение ДНК вируса Эпштейна-Барра методом ПЦР.

Всем обследуемым детям в острый период и при динамическом наблюдении проводилось стандартное неинвазивное кардиологическое обследование: электрокардиография, рентгенография сердца, доплероэхокардиографическое исследование с визуализацией коронарных артерий. По показаниям проводилось суточное холтеровское мониторирование ЭКГ и динамическая гамма-сцинтиграфия миокарда.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «Biostat». Полученные данные представлены в процентах. Для анализа качественных признаков использовался непараметрический метод сравнения двух выборок – таблица сопряженности  $\chi^2$ . В случаях распределения отличного от нормального использовались непараметрические методы сравнения по Манну-Уитни. Для сравнения попарно связанных выборок применялся Т-критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По нашим данным, органическое поражение сердца возникало только у детей с подтвержденным Эпштейн-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом. Среди кардиальных осложнений миокардит встречался у 12,5%, инфекционный коронарит – у 37,5%, синдром Кавасаки – у 17,5% (в части случаев с коронарной дилатацией и инфарктом миокарда), эндокардит – у 2,5%.

При неЭБВ-инфекционном мононуклеозе органического поражения сердца мы не наблюдали.

Диагноз инфекционного мононуклеоза ставился на основании основного симптомокомплекса заболевания. Атипичные мононуклеары были обнаружены у всех детей с типичной формой инфекционного мононуклеоза. У 4 детей с атипичной формой в острый период заболевания атипичные мононуклеары не были выявлены, и диагноз основывался на результатах ИФА (обнаружение IgM) и определения ДНК вируса Эпштейна-Барра методом ПЦР. У одного ребенка с атипичной формой ЭБВ-инфекции атипичные мононуклеары были выявлены спустя 6 месяцев после острого эпизода.

Миокардит при типичной форме ЭБВ-инфекционного мононуклеоза возник у 8% (3 из 36) через 1 неделю от начала заболевания и протекал в легкой или средне-тяжелой форме. На ЭКГ наблюдалось умеренное снижение вольтажа зубцов комплекса QRS и неспецифические ST-T-изменения, на эхокардиографии обнаружена умеренная дилатация левого желудочка и минимальное снижение фракции выброса (до 50%).

У одного ребенка в первые 2 недели течения ЭБВ-инфекционного мононуклеоза появились единичные желудочковые экстрасистолы. Через 3 недели развилась частая желудочковая парасистолия по типу би- и тригеминии. Далее нарушение ритма прогрессировало, и еще через 3 месяца возникли приступы предсердной пароксизмальной тахикардии, правожелудочковая парасистолия с частотой более 200 в час., присоединились залпы эктопической желудочковой полиморфной тахикардии с частотой сердечных сокращений до 250 в минуту (4 степень градации желудочковых экстрасистол по Lown), что относится к жизнеугрожающим состояниям.

При атипичной форме ЭБВ-инфекционного мононуклеоза миокардит возник в половине случаев (2 из 4) и протекал очень тяжело. Признаки острой сердечной недостаточности развивались внезапно, на 2-5-й день болезни. Возраст детей был 1 и 6 месяцев. Со стороны сердца отмечались глухость сердечных тонов, тахикардия до 160/мин, у одного ребенка – частые приступы пароксизмальной предсердной тахикардии до 300/

мин, одышка более 60/мин, резкое расширение границ сердца. На ЭКГ отмечалось отклонение электрической оси сердца влево, признаки бивентрикулярной гипертрофии, выраженные нарушения процессов реполяризации миокарда. На ЭхоКГ был резко дилатирован левый желудочек – 4,5 см при верхней границе нормы 3,1 см (97 центиль), фракция выброса составляла 20-35%, у одного ребенка наблюдалась тотальная гипокинезия стенок левого желудочка.

Эндокардит при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе нами обнаружен лишь у одного ребенка. Он протекал без признаков сердечной недостаточности и без формирования приобретенного порока сердца и имел благоприятный исход.

Коронарные повреждения обнаружены у 55% детей, перенесших ЭБВ-инфекционный мононуклеоз. Диагноз коронарита был установлен на основании клинических данных, неспецифических ST-T изменений на ЭКГ, устойчивых к пробе с обзиданом, и ЭКГ-признаков очагового поражения миокарда, а также наличия эхокардиографических признаков воспалительного повреждения венечных артерий.

Выявлено, что лихорадка более 5 дней в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза отмечалась у половины больных (20 из 40) и у всех этих детей в дальнейшем выявлены признаки коронарита. При лихорадке менее 5 дней (20 детей) признаки коронарита выявлены только у 2 больных ( $p = 0,003$ ). Поэтому лихорадка более 5 дней в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза может являться индикатором риска развития коронарита.

Среди 22 больных с коронаритом субъективные жалобы (интолерантность к нагрузке, одышка, потливость, умеренный дистальный цианоз) предъявляли 15 детей. Ангинозные боли встречались редко. Патологические сдвиги на ЭКГ (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, предсердная экстрасистолия, желудочковая парасистолия, синоатриальная блокада 2 степени, залпы пароксизмальной предсердной и желудочковой тахикардии, блокада левой ветви пучка Гиса, снижение вольтажа основных зубцов) обнаружены у всех больных с коронаритом. ST-T-изменения в периоде реконвалесценции ЭБВ-инфекционного мононуклеоза встречались на ЭКГ только у детей с коронаритом ( $p = 0,016$ ) и были зарегистрированы в половине случаев коронарных повреждений. В одном случае на ЭКГ обнаружены признаки очаговых изменений миокарда в передне-перегородочной области.

При эхокардиографии у больных с коронаритом были выявлены существенные изменения в коронарных артериях: уплотнение и утолщение стенок главных коронарных артерий, уплотнение периваскулярного ложа, наличие гиперэхогенных теней в стенках коронарных артерий, неровность просвета и извитость коронарных артерий; дилатация главных коронарных артерий (чаще эктазия, и в одном случае – аневризмы правой коронарной артерии). Изредка встречалось сужение просвета (стеноз) правой коронарной артерии. Помимо перечисленных признаков, у 6 больных отмечалась дилатация левого желудочка, и у 4 была снижена фракция выброса (до 44-50%).

При эхокардиографии не обнаружено поражения коронарных артерий только у 2 из 22 детей с коронаритом. Однако у этих 2 больных отмечались явные клинические симптомы коронарита (давящие боли в области сердца, одышка), имелись изменения на ЭКГ (признаки очаговых изменений миокарда, переходящая блокада левой ветви пучка Гиса), на эхокардиографии наблюдалась отчетливая гипокинезия межжелудочковой перегородки и обнаружены дефекты перфузии миокарда при сцинтиграфии с Tc-99m. Перечисленные данные свидетельствуют о наличии коронарита и его осложнений у 2 этих больных, хотя доступные для визуализации участки коронарных артерий при эхокардиографии не были изменены.

Выздоровление произошло у 68% детей с коронаритами (15 из 22); а у 32% больных (7 из 22) признаки коронарита сохранились через год и более после острого эпизода ЭБВ-инфекционного мононуклеоза. Поэтому при динамическом наблюдении этим детям был диагностирован синдром Кавасаки. Частота возникновения синдрома Кавасаки после перенесенного ЭБВ-инфекционного мононуклеоза среди наблюдавшихся нами больных составила 17,5%.

При ретроспективном анализе случаев синдрома Кавасаки установлено, что в острый период ЭБВ-инфекционного мононуклеоза у 6 детей из этих 7 была лихорадка в течение 5 и более дней, гепатомегалия. Хейлит и катаральный 2-х-сторонний конъюнктивит в остром периоде ЭБВ-инфекционного мононуклеоза явились значимыми прогностическими признаками синдрома Кавасаки ( $p=0,022$ ); «малиновый» язык, гиперемия ладоней с последующим шелушением в остром периоде инфекции также встречались только у детей, у которых развился синдром Кавасаки с коронаритом.

Установлено, что число тромбоцитов свыше 400 х 10<sup>9</sup>/л в периоде реконвалесценции инфекционного мононуклеоза значимо свидетельствует о развитии синдрома Кавасаки ( $p<0,05$ ). Тромбоцитопения в остром периоде ЭБВ-инфекции также была выявлена только у ребенка с развившимся синдромом Кавасаки.

Нами установлено, что все случаи синдрома Кавасаки на фоне ЭБВ-инфекции (7 больных) сопровождалась поражением сердца (миокардит, коронарит, коронарная дилатация, вторичная дилатационная кардиомиопатия

и инфаркт миокарда). В нашем исследовании очаговые изменения миокарда на ЭКГ, желудочковая парасистолия плюс залпы пароксизмальной желудочковой тахикардии встречались только у больных с коронаритом в рамках синдрома Кавасаки.

Таким образом, при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе встречались осложнения со стороны сердца: миокардит – у 12,5%, инфекционный коронарит – у 37,5%, синдром Кавасаки – у 17,5%, в том числе осложненный коронарной дилатацией и инфарктом миокарда, эндокардит – у 2,5%. При не-ЭБВ-инфекционном мононуклеозе органическое поражение сердца не возникало. Миокардит при типичном ЭБВ-инфекционном мононуклеозе возникал редко (в 8% случаев) и протекал в легкой или средне-тяжелой форме, а при атипичной форме острого ЭБВ-инфекционного мононуклеоза – очень тяжело (симптомы миокардита исчезали не ранее, чем через 12 месяцев от начала заболевания и в половине случаев в дальнейшем формировалась дилатационная кардиомиопатия). Инфекционный коронарит при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе встречался более чем у 1/3 больных; характеризовался мягким течением, заканчивался выздоровлением у всех больных, не приводил к серьезной сердечной недостаточности и инфаркту миокарда. Синдром Кавасаки встречался при острой ЭБВ-инфекции у 13% больных, при хронической значительно чаще – у 30% (OR > 1) и сопровождался коронаритом, приводящим в половине случаев к таким осложнениям как вторичная дилатационная кардиомиопатия, коронарная дилатация и инфаркт миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кускова Т.К., Рослый И.М., Филиппов П.Г., Попова Т.И. Состояние сердечно-сосудистой системы при инфекционном мононуклеозе у взрослых // Журнал инфекционной патологии. – 1999. – Т. 6. №1. – С.13-14.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 824 с.
3. Curola G.A., Moore I.E. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms // J. Clin. Pathol. – 1997. – Vol. 50. №2. – P.161-163.
4. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms

and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi. – 2004. – Vol. 42. №1. – P.20-22.

5. Nakagawa A., Ito M., Iwaki T., et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms // Am. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 105. №6. – P.733-736.

6. Stephen E., Godshall M., Jeffrey T., Kirchner D.O. Infectious mononucleosis. Complexities of a common syndrome // Postgrad Medicine. – 2000. – Vol. 107. №7. – P.320-329.

7. Zhiburt E.B., Serebrianaia N.B., Diakova V.V., et al. The Epstein-Barr virus in patient with infectious endocarditis // Ter. Arkh. – 1997. – Vol. 69. №4. – P.42-43.

**Информация об авторах:** 664079, г.Иркутск, м-н Юбилейный, 100. ИГИУВ, кафедра педиатрии. Тел. (3952) 24-20-28, e-Mail: tv\_tolstikova@mail.ru; Толстикова Татьяна Вячеславовна – к.м.н., ассистент, Брегель Людмила Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, Киклевич Вадим Трофимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Субботин Владимир Михайлович – к.м.н., ассистент.

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., СЫРОВАТСКИЙ И.П., ИНОЗЕМЦЕВ П.О. – 2010

#### БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК БЕНДАЗОЛА

Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, П.О. Иноземцев  
(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.** Определены оптимальные условия для проведения теста «растворение» бендазола в таблетках: среда растворения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; объем среды растворения – 1000 мл; скорость вращения «корзинки» – 100 об./мин; время растворения 15 минут. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения бендазола в среде растворения, отличающаяся использованием в качестве стандартного образца фенолфталеина и кислоты бензойной. Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Результаты определения бендазола в среде растворения показали, что за 30 минут растворения высвобождается не менее 90% бендазола от содержания в лекарственной форме.

**Ключевые слова:** бендазол, тест «растворение», спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, фенолфталеин, кислота бензойная.

#### BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF THE TABLETS BENDAZOL

E.A. Illarionova, I.P. Syrovatskiy, P.O. Inozemcev  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Optimum conditions for carrying out the test «dissolution» of bendazol in tablets: the medium of dissolution – 0,1 M solution of acid hydrochloride, volume of the medium of dissolution – 1000 ml; speed of rotation – 100 rev/min;

time of dissolution 15 minutes. The unified technique of spectrophotometric definition of "basket" bendazol in the medium of dissolution, differing by use as the standard sample of phenolphthalein and acid benzoic has been developed. Optimum conditions of definition are proved: solvent – 0,1M solution of acid hydrochloride. Results of definition of bendazol in the medium of dissolution have shown, that for 30 minutes of dissolution not less than 90% of bendazol from content of the medicinal form is released.

**Key words:** bendazol, the test «dissolution», spectrophotometric method, the external sample of comparison, factor of recalculation, phenolphthalein, acid benzoic.

Одним из важных показателей качества твердых дозированных лекарственных форм является их биологическая доступность, которая характеризует способность лекарственного средства пройти через ряд биологических мембран клеток и попасть в системный кровоток в количестве, достаточном для проявления терапевтического эффекта. Оценка биологической доступности таблеток, гранул, капсул согласно Государственной фармакопеи (ГФ) XI издания проводится по показателю «растворение». Введение данного показателя в контроль качества лекарственных форм является актуальной задачей.

Целью исследования являлся выбор состава среды растворения, времени отбора пробы и разработка методики количественного определения действующего вещества.

### Материалы и методы

В работе использовали: таблетки бендазола по 0,02 г, различных заводов изготовителей, отвечающих требованиям нормативных документов, бензойную кислоту (чда), фенолфталеин (чда), 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, приготовленный из фиксанала, спирт этиловый 95%.

Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометрах СФ-26, СФ-46 и Lambda 35 фирмы Perkin Elmer в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину рН 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 t-критерий Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Объектами настоящего исследования является широко применяемая в медицинской практике таблетированная лекарственная форма бендазола [5].

Нами изучены основные физико-химические показатели качества таблетированной лекарственной формы, такие как распадаемость и растворимость на трех сериях таблеток бендазола по 0,02 г.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что таблетки бендазола, всех серий отвечают требованиям ГФ XI издания по показателю «Распадаемость», время распадаемости колеблется от 7 до 10 мин. Разницу во времени распадаемости таблеток можно объяснить влиянием комплекса вспомогательных веществ, видом и величиной таблеток, а также технологическим процессом их изготовления [6].

При разработке методики определения растворения исследуемой лекарственной формы за основу нами была взята уни-

фицированная методика, изложенная в ГФ XI издания. Испытания проводили на приборе типа «вращающаяся корзинка». Объем среды растворения составлял 1000

Таблица 1

Результаты определения распадаемости таблеток бендазола по 0,02 г

Наименование лекарственной формы	Серия	Завод изготовитель	Время распадаемости, мин
Таблетки дибазола по 0,02 г	4 03 06	ОАО «УралБиофарм» г.Екатеринбург	7
			7
			8
			8
			7
Таблетки дибазола по 0,02 г	190308	ЗАО «МосФарма» г. Москва	8
			8
			8
			9
			8
Таблетки дибазола по 0,02 г	014122005	ЗАО «Медисорб» г. Пермь	8
			8
			9
			10
			8

мл, температура среды растворения соответствовала  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Скорость перемешивания среды растворения 100 оборотов/мин [4].

Среду растворения выбирали, принимая во внимание природу исследуемого лекарственного вещества, его ионизацию и участок пищеварительного тракта, в котором должно происходить растворение. Исходя из того, что растворение бендазола происходит в желудке, в качестве среды растворения использовали 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, рН которой составляет 1,1. Выбранная среда растворения по составу соответствует желудочному соку.

В связи с тем, что бендазол обладает способностью поглощать свет в ультрафиолетовой области спектра, для количественного определения данного лекарственного вещества в среде растворения был выбран спектрофотометрический метод с использованием внешних образцов сравнения. Оптимизация условий спектрофотометрического определения исследуемого лекарственного вещества и разработка методики количественного определения с использованием внешних образцов сравнения представлена в работах [1-3]. Методики были модифицированы с учетом особенностей приготовления испытуемого раствора.

Время отбора пробы из среды растворения определяли экспериментально. Для этого делали отбор пробы через 15, 30, 45 мин и проводили количественное определение действующего вещества (табл. 2).

Оптимальным временем растворения для таблеток бендазола является 30 мин (табл. 2). Опытным путем

Таблица 2

Результаты определения кинетики высвобождения действующего вещества из таблеток бендазола по 0,02 г

Высвобождения действующего вещества в %	Время растворения, мин		
	15	30	45
ОАО «УралБиофарм» г.Екатеринбург Серия: 4 03 06	97,7	98,3	100
ЗАО «МосФарма» г. Москва Серия: 190308	93,8	98,4	100
ЗАО «Медисорб» г. Пермь Серия: 014122005	94,6	96,1	100

Таблица 3  
Результаты определения теста «Растворение» таблеток бендазола по 0,02 г

№ Серии	a <sub>вос.ф.ф</sub>	a <sub>вос.б/к</sub>	D <sub>ст.ф.ф</sub>	D <sub>ст.б/к</sub>	D <sub>x</sub>	X, %
Серия: 4 03 06	0,0694	0,1001	0,6454	0,5688	0,8305	100
	0,0701	0,1000	0,6414	0,5618	0,8288	100
	0,0689	0,1006	0,6505	0,5714	0,8117	100
Серия: 190308	0,0694	0,1001	0,6454	0,5688	0,8300	100
	0,0701	0,1000	0,6414	0,5618	0,8300	100
	0,0689	0,1006	0,6505	0,5714	0,8117	100
Серия: 014122005	0,0694	0,1001	0,6454	0,5688	0,8213	100
	0,0701	0,1000	0,6414	0,5618	0,8297	100
	0,0689	0,1006	0,6505	0,5714	0,8109	100

получено, что незначительные отклонения от времени

#### ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- 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.
- Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Спектрофотометрическое определение бендазола //

Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №8. – С.42-44.

- Общая фармакопейная статья 42-0003-04. Растворение. – Россия, 2004. – 22 с.
- Регистр лекарственных средств России. РЛС Энциклопедия лекарств. – 11-й вып. / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС, 2004. – 1456 с.
- Таблетки бендазола. Фармакопейная статья предприятия №42-0336314102, ОАО «УралБиофарм». – 11 с.
- Таблетки бендазола. Фармакопейная статья предприятия №42-0068246202, ЗАО «МосФарма». – 9 с.
- Таблетки бендазола Фармакопейная статья №42-1548-97. – 7 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, раб. тел. (3952) 24 -34 -47, e-mail: ips1961@rambler.ru, illelena@rambler.ru;

Илларионова Елена Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.; Сыроватский Игорь Петрович – доцент; Иноземцев Павел Олегович – студент 5 курса фармацевтического факультета.

© ШАДЛИНСКИЙ В.Б., ДЖАББАРОВА Н.Р. – 2010

#### ВЫВОДНЫЕ ПРОТОКИ МАЛЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕНСКОГО МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНОГО КАНАЛА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

В.Б. Шадлинский, Н.Р. Джаббарова

(Азербайджанский медицинский университет, ректор – д.м.н., акад. НАНА и РАМН А.Т. Амирасланов, кафедра анатомии человека, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН В.Б. Шадлинский)

**Резюме.** В результате исследований было выявлено, что площадь просвета выводного протока (поперечное его сечение) увеличивается в направлении от подслизистой основы к покровному эпителию органа независимо от возраста. Кроме того, показано заметное увеличение данного показателя в проксимально-дистальном направлении женского мочеиспускательного канала. Исследовав возрастную динамику площади просвета выводного протока (поперечное его сечение), было выявлено значительное возрастание данного показателя от периода новорожденности к старческому возрасту.

**Ключевые слова:** площадь просвета, выводной проток, слизистая, женский мочеиспускательный канал.

#### LEAD-OUT DUCTS OF THE FEMALE URETHRA SMALL GLANDS IN DIFFERENT AGE PERIODS

V.B. Shadlinskiy, N.R. Dzabbarova  
(Azerbaijan Medical University)

**Summary.** In the result of the research it has been discovered that lumen area of lead-out duct (its diametrical section) increases towards from submucous base to integument epithelium of the organ, not depending of age. Besides, it has been shown marked increase of the present index in proximal-distal direction of female urethra. After investigation of the age dynamics of lumen area of lead-out duct (its diametrical section), it has been revealed significant increase of the present index from newborn period to senile age.

**Key words:** lead-out, ducts, mucous membrane, female urethra.

Последние несколько лет сотрудниками кафедры анатомии человека проводятся исследования, направленные на изучение морфологии малых экзокринных желез стенки ряда внутренних органов – гортани, внепеченочных желчевыводящих путей, женской уретры и др. [1,3,4,7,9,10,11]. По литературным данным, железы женской уретры изучены крайне диспропорционально.

Лишь в единичных работах применен классический метод исследования – макро-микроскопия, позволяющий изучать железы на значительном протяжении стенки органа [2,6,8]. В настоящее время, в периодической научной литературе и, следовательно, в морфологических руководствах отсутствуют данные о топографии желез женского мочеиспускательного канала и их региональ-

Площадь просвета выводного протока (поперечный его срез) желез различных частей женской уретры,  $X \pm Sx$ , (min – max)

Возраст, уровень выводного протока	n	Часть уретры: площадь поперечного среза протока железы, (кв. мм×10 <sup>-4</sup> )			
		Проксимальная треть	Средняя треть	Дистальной треть	Уретра в целом
Новорожденные подслизистая основа слизистая оболочка	5	8,5±1,1 (5,0-11,0)	9,2±0,9 (7,0-11,0)	1,03±0,9 (8,0-12,0)	9,3±0,9 (8,0-12,0)
		9,2±1,1 (7,0-12,0)	10,4±0,9 (8,0-12,0)	11,5±1,3 (8,0-13,0)	10,4±1,2 (8,0-13,5)
1-й детский подслизистая основа слизистая оболочка	5	12,0±0,7 (11,0-14,2)	15,2±1,3 (1,0-17,2)	16,1±0,9 (14,0-18,5)	14,4±0,6 (13,5-16,0)
		13,2±0,9 (12,0-16,5)	17,2±1,0 (14,5-18,2)	18,4±0,7 (16,5-19,5)	16,3±0,4 (15,5-17)
Подростковый подслизистая основа слизистая оболочка	5	16,5±1,5 (11,0-18,2)	18,4±1,5 (14,5-21,5)	21,2±1,6 (16,5-24,0)	18,7±1,3 (15,0-21)
		18,3±1,5 (13,2-20,0)	22,2±1,8 (16,5-24,8)	23,0±1,7 (19,5-27,4)	21,2±1,6 (16,0-23,0)
1-й период зрелого возраста подслизистая основа слизистая оболочка	6	22,3±1,9 (16,5-27,4)	23,8±1,9 (16,5-27,4)	25,2±1,7 (19,5-29,3)	32,8±1,8 (17,8-28,0)
		26,1±2,0 (18,2-29,3)	29,7±2,9 (21,5-38,2)	32,4±2,5 (24,0-38,2)	29,4±2,7 (20,0-35,0)
Старческий подслизистая основа слизистая оболочка	5	25,4±2,1 (19,5-29,4)	29,5±3,6 (21,5-38,2)	34,3±3,5 (24,0-40,2)	29,7±2,8 (22,0-35,0)
		28,7±1,7 (21,5-29,4)	32,0±3,5 (24,0-40,2)	37,3±4,3 (27,4-47,2)	32,7±2,8 (25,0-38,0)

Примечание: n – число наблюдений.

ных особенностях. Полностью отсутствуют материалы о возрастных преобразованиях этих желез в постнатальном онтогенезе. Нет информации о нормативных количественных показателях желез и их размерах. Вместе с тем, по мнению клиницистов [5], все эти вопросы требуют разрешения и являются очень важными. Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования являлось изучение площади (поперечного сечения) выводного протока по мере его прохождения сквозь подслизистую основу и в толще слизистой оболочки исследуемого органа.

### Материалы и методы

Материалом для данной работы являлись препараты женского мочеиспускательного канала, полученные от групп 182 человек, умерших или погибших в различных возрастных периодах. Причиной смерти являлись травмы, несовместимые с жизнью, при этом исключались случаи с сопутствующими заболеваниями мочеполового аппарата, крупных желез организма (печень, поджелудочная железа), органов иммунной системы. Объектом исследования служили железы женского мочеиспускательного канала. Фактический материал подразделялся по возрасту на группы, соответственно общепринятой классификации возрастной периодизации. Макро-микроскопическое исследование тотального препарата уретры проводилось с помощью бинокулярного стереомикроскопа МБС-9. Микроанатомия, микротопография желез изучались на продольных и поперечных срезах женского мочеиспускательного канала размером 0,5 x 0,3 см. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином (альдегид-фуксином), пикрофуксином по ван Гизон, применялась реакция серебрения по Гомориусу, окрашивание по Крейбергу, азур-2-эозином, резорцин-фуксином по Вейгерту. При статистической обработке на основании полученных фактических данных, учитывая рекомендации Уилкоксона (Манна-Уитни), вычисляли среднеарифметические значения ( $X$ ), их ошибку ( $Sx$ ). Также вычислялась статистически значимая разница с показателем предыдущей возрастной группы (величина по  $U$ -критерию).

### Результаты и обсуждение

Исследуя выводные протоки желез в зоне их прохождения через подслизистую основу уретры, было выявлено (табл. 1), что в целом площадь выводного протока на поперечном сечении в 1-м детском возрасте в 1,18 раза больше ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста в 1,95 раза больше ( $p < 0,01$ ) и в старческом возрасте – в 2,43 раза больше по сравнению с новорожденными детьми ( $p < 0,01$ ).

Площадь поперечного сечения общего выводного протока уретры в целом на уровне слизистой оболочки этого органа в 1-ом детском возрасте больше ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста – в 2,82 раза больше ( $p < 0,01$ ) и в старческом возрасте – в 3,14 раза больше ( $p < 0,01$ ), чем у новорожденных детей.

Также определены возрастные особенности площади выводного протока уретральных желез по отдельности для проксимальной, средней и дистальной третей уретры. На протяжении проксимальной трети этого органа поперечное сечение выводного протока на уровне

не подслизистой основы в 1-ом детском возрасте в 1,2 раза больше ( $p < 0,01$ ), у девочек-подростков в 1,63 раза ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста – в 2,21 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом периоде жизни в 2,51 раза больше ( $p < 0,01$ ), чем значение этого показателя у новорожденных девочек.

Площадь поперечного среза выводного протока в толще слизистой оболочки проксимальной трети уретры у девочек в 1-ом детском возрасте в 1,43 раза больше ( $p < 0,01$ ), в подростковом периоде – в 1,98 раза больше ( $p < 0,01$ ), в 1-ом периоде зрелого возраста – в 2,83 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом возрасте – в 3,12 раза больше ( $p < 0,01$ ), по сравнению с периодом новорожденности.

Площадь выводного протока на поперечном его срезе в толще подслизистой основы средней трети уретры у девочек в 1-го детского возраста в 1,65 раза больше ( $p < 0,01$ ), в подростковом возрасте – в 2,0 раза больше ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста – в 2,58 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом возрасте – в 3,2 раза больше ( $p < 0,01$ ), по сравнению с новорожденными девочками.

Площадь поперечного среза протока на уровне слизистой оболочки (средняя треть уретры) в 1-ом детском возрасте в 1,65 раза больше ( $p < 0,01$ ), в подростковом возрасте – в 2,13 раза больше ( $p < 0,01$ ), в 1-ом периоде зрелого возраста – в 2,86 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом возрасте – в 3,07 раза больше ( $p < 0,01$ ), чем у новорожденных девочек.

Площадь поперечного сечения выводного протока в подслизистой основе дистальной трети уретры у девочек 1-го детского возраста в 1,56 раза больше ( $p < 0,01$ ), в подростковом возрасте – в 2,05 раза больше ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста – в 2,44 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом возрасте – в 3,33 раза больше ( $p < 0,01$ ), чем у новорожденных девочек.

Площадь поперечного среза выводного протока в слизистой оболочке дистальной трети уретры в 1-ом детском возрасте в 1,6 раза больше ( $p < 0,01$ ), в подростковом периоде – в 2,0 раза больше ( $p < 0,01$ ), у женщин 1-го периода зрелого возраста – в 2,81 раза больше ( $p < 0,01$ ), в старческом возрасте – в 3,24 раза больше ( $p < 0,01$ ), чем у новорожденных девочек.

Таким образом, проведенное комплексное морфологическое исследование выводных протоков желез женской уретры в различных возрастных группах выявило следующие результаты: 1) площадь просвета выводного протока (поперечное его сечение) увеличиваются в направлении от подслизистой основы к покровному

эпителию органа независимо от возраста, 2) площадь выводного протока (поперечное его сечение) увеличивается в проксимально-дистальном направлении женского мочеиспускательного канала, 3) площадь выводного протока на всем его протяжении (поперечное его сечение) увеличивается с возрастом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аллавердиев М.К. Некоторые материалы о железах внепеченочных желчевыводящих путей // Сб. научных статей междунар. конф., посвящённой 100-летию со дня рождения основоположника анатомической школы в Азербайджане з.д.н., проф. К.А. Балакишиева. – Баку, 2006. – С.70-76.
2. Евдокимов П.А. Железы мочеиспускательного канала женщины // Материалы к макро-микроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. – М.: Медицина, 1948. – С.56-57.
3. Мовсумов Н.Т. Многоклеточные железы гортани человека. // Экспериментальная и клиническая медицина. – Тбилиси, 2001. – №4. – С.42-45.
4. Мовсумов Н.Т. Некоторые изменения гортани человека при старении. // Материалы VIII междунар. конгр. по иммуно-реабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть» 21-24 апреля 2002 в International J. on Immunorehabilitation, 2002, с.174.
5. Никольский А.Д., Дмитриев Б.В., Бродников В.В. Пластика посттравматических структур уретры // Аутопластика в хирургии. – М., 1986. – С.45-49.
6. Отелин А.А. Железы вульвы // Мат. к макро-

микроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. – М.: Медгиз, 1948. – С.376-383.

7. Сатин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Малые железы пищеварительной дыхательной систем. – М.-Элиста: Джангар, 2001. – 136 с.

8. Синельников Р.Д. Метод окраски желез слизистых оболочек и кожи // Материалы к макро-микроскопии вегетативной нервной системы и желез слизистых оболочек и кожи. – М.: Медгиз, 1948. – С.401-205.

9. Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Макромикроскопическая характеристика желез гортани человека в постнатальном онтогенезе // Азербайджанский медицинский журнал. – 2001. – №3. – С.31-35.

10. Шадлинский В.Б., Никитюк Д.Б., Мовсумов Н.Т. Морфологическая макро-микроскопическая характеристика желез гортани человека // Науч. труды 11 Междунар. Конгресса, Тбилиси, Цхалтубо, Грузия. // International J. on Immunorehabilitation. – 2001. – Vol. 3, №3. – P.197.

11. Шерстюк О.О. Морфологическое состояние слизистой оболочки пилорического отдела желудка в норме и при язвенной болезни: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Харьков, 2002. – 36с.

**Информация об авторах:** AZ1022, г. Баку Бакиханова 23, www.amu.edu.az, +99412 495-43-13, Шадлинский Вагиф Биласович – зав. кафедрой анатомии, д.м.н., профессор, академик РАМН; AZ 1007, Баку, ул.А. Саххата, 14, ijabbarov@mail.ru, +994503896005, Джаббарова Нармина Разим гызы – ассистент кафедры

© КУЧЕРЕНКО А.К., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., ИЗАТУЛИН В.Г. – 2010

#### ПОРАЖЕНИЕ СТРУКТУР ПАРОДОНТА ПРИ ГИПЕРФТОРОЗЕ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

А.К. Кучеренко, В.Ю. Лебединский, В.Г. Изатулин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии цитологии эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева)

**Резюме.** Произведён анализ влияния гиперфтороза на развитие патологии органов зубочелюстной системы. Показана степень выраженности клинико-морфологических изменений органов зубочелюстной системы при этой патологической ситуации, которая находится в прямо пропорциональной зависимости от отдалённости места проживания людей от экологически неблагоприятного производства, продолжительности жизни в этой зоне, так и от стажа работы их на вредном производстве.

**Ключевые слова:** гиперфтороз, экология, клиника, морфология.

#### PERIODONTAL STRUCTURE IMPAIRMENT IN HYPERFLUOROSIS (CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS)

A.K. Kucherenko, V.Yu. Lebedinsky, V.G. Izatulin  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Influence of hyperfluorosis on the jaw-denta organs pathology development has been analyzed. The degree of marked clinical and morphological changes of the jaw-dental organs has been shown in this pathological situation which is directly dependent on the residence distance from ecologically unfavourable enterprise, the life duration in that region and the period of their work at the harmful enterprise.

**Key words:** hyperfluorosis, ecology, clinic, morphology.

Клиническая картина отравления и степень её выраженности зависит не только от количества токсического вещества, но и от состояния жизненно важных органов (печень, почки, легкие и других) на момент отравления, от индивидуальной чувствительности к этому яду и многих других факторов.

Отравление или интоксикация развивается вследствие взаимодействия живого организма и яда. В данном случае в роли яда выступает фтор, вызывающий нарушения важных функций, и создаёт опасность для

жизни. Поэтому острые отравления в патогенетическом аспекте следует рассматривать как химическую травму, развивающуюся в ответ на внедрение в организм токсической дозы химического вещества. Одновременно развиваются и адаптационные реакции, направленные на ликвидацию нарушений гомеостаза, для которых ядовитое вещество (фтор) играет роль пускового фактора. Из этого следует, что общий токсический эффект является результатом взаимодействия специфичности яда и компенсаторно-защитных неспецифических реакций

организма [11].

Длительное влияние повышенных концентраций фтора негативно сказывается на функциональной системе, включающей зуб, периодонт, костную ткань альвеолы, надкостницу и десну.

Так, на поверхности эмали происходит обмен со слюной неорганическими ионами, в данном случае это ионы фтора и кальция, благодаря чему происходит дополнительное обызвествление, что и определяет прочность и устойчивость эмали к кислотам и микрофлоре. Сформированная эмаль не способна к регенерации [5].

Проявлением гиперфтороза является нарушение формирования и минерализация эмалевой матрицы, внешне проявлением чего являются белые и пигментированные пятна на её поверхности, а в случае приостановки развития эмалевых призм – дефекты эмали (эрозии). На участке флюорозных пятен вследствие гиперкальцификации, плотность эмали понижена; в этом случае пятно может быть пигментировано (желтое или коричневое окрашивание). Минералы эмали зуба обладают кристаллической структурой оксиапатита  $Ca(PO_4)(OH)_2$ . Это соединение непостоянного состава и образует только чрезвычайно мелкие частицы. Предполагают, что при повышенном поступлении фтора, он частично откладывается в твердых тканях зубов в виде фтористого кальция. В его отложении усматривают причину образования неоднородной гетерогенной структуры тканей зубов, что имеет определенное значение в изменении физико-химических свойств этих тканей. Фтористый кальций откладывается только в поверхностных слоях зубной эмали и только при поступлении очень высоких концентраций. Наибольшему влиянию токсических доз фтора чаще всего подвергаются резцы, клыки, несколько реже премоляры и моляры [6,8,9,10].

Кроме того, наблюдаются изменения и в структуре дентина, где под действием токсических концентраций фтора происходит нарушение синтеза преколлагена одонтобластами, составляющего матрикс дентина, нарушение синтеза фосфопротеидов, а также изменение концентраций гликопротеидов и гликозаминогликанов, что обуславливает повышенную стираемость и хрупкость флюорозных зубов. Повышенные концентрации фтора оказывают негативное влияние также и на пульпу зуба, представляющую соединительную тканью. При этом фтор извращает стромально-паранхиматозные взаимоотношения, вызывая нарушение клеточного метаболизма, приводящего в итоге к дегенеративно-дистрофическим изменениям и некрозу пульпы [16].

Наряду с вышеизложенным, токсическое воздействие фтора направлено и на разрушение поддерживающего аппарата зуба (периодонта) [15].

Известно, что при повышенном поступлении соединений фтора стимулируется секреция кальцитонина, основным механизмом действия которого является подавление выхода кальция из кости за счет первичного угнетения костной резорбции и остеолитизиса. Существует мнение, что изменение деятельности эндокринной железы может инициировать неблагоприятное действие, ионов фтора на минерализацию эмали [14].

Позже было установлено, что активация паращитовидных желёз и С-клеток щитовидной железы необходима для поддержания гомеостаза кальция в крови, так как он в больших количествах образует соединения с ионами фтора в костной ткани. Также обнаружено преждевременное старение многих эндокринных желёз при хронической фтористой интоксикации [12,13].

При гиперфункции паращитовидных желёз усиливается экскреция и оксипролина с мочой, что является показателем разрушения органического матрикса кости, а гиперфункция паращитовидных желёз приводит к усиленному распаду основных компонентов костной ткани – коллагена и кальциевых солей фосфорной кислоты. Увеличена активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Паратиреоидный гормон вызывает вымывание кальция из кости и оказывает существенное

влияние на резорбцию коллагена. Как показали морфологические наблюдения, под его действием остеобласты превращаются в остеокласты, усиливается синтез мукополисахаридов, а биосинтез коллагена тормозится [7].

Гиперфункция паращитовидной железы ведёт к усиленному распаду коллагена, а в последствии к избыточному синтезу не качественного по своей структуре коллагена, что сказывается на амортизации и регуляции давления при жевании, нарушении барьера, препятствующего проникновению микроорганизмов и вредных веществ в область корня [16]. Как следует из выше изложенного, при хронической фтористой интоксикации возможна дискоординация нейроэндокринных взаимоотношений [1,13].

Поступивший в организм фтор включается в метаболизм минерализованных тканей скелета, в том числе и зубочелюстной системы, которые обладают более низкой метаболической активностью по сравнению с другими отделами скелета. При изменении метаболизма в костях скелета возможно нарушение поступления фтора в челюстные кости и зубы, оказывая на них неблагоприятное влияние [2].

Тем более всё выше изложенное имеет особое значение для регионов, насыщенных производствами с техногенным загрязнением окружающей среды соединениями фтора. Особый интерес представляет Иркутская область, в которой сконцентрированы алюминиевые, электролитные и химические производства – города Братск, Саянск, Ангарск, Шелехов, где проживает более 50% населения региона [6].

Цель исследования изучить микроэлементный состав структур зуба и пародонта (стенка альвеолы, слизистая) и деструктивно-дегенеративные процессы в них, обусловленные хронической интоксикацией соединениями фтора.

## Материалы и методы

Нами обследовано две группы мужского населения (I – 20-35 лет, II – 35-60 лет), проживающих в городах Иркутске, Ангарске, и работники Ангарского электролитного химического комбината, подразделенные на три группы в зависимости от стажа работы на предприятии (I – до 5 лет, II – 6-10 лет, III – более 10 лет).

Проведён анализ амбулаторных карт за период 2000-2008 годы лиц, проходивших лечение у стоматологов по поводу: кариеса, пульпита, периодонтита, альвеолита и поражений слизистой полости рта. При их экспертизе обращали внимание: на время постановки пациентов на учёт по поводу заболеваний, частоту обращений за медицинской помощью, продолжительность течения патологических процессов и их исход.

Лица, страдающие патологией органов зубочелюстной системы, были представлены тремя группами:

1 группа – рабочие (571 человек), имеющие непосредственный контакт с патогенным фактором (гиперфтороз) на промышленном предприятии;

2 группа – жители (238 человек) г. Ангарска, не имеющие производственного контакта с патогенным фактором, но проживающие на территории населённого пункта с экологическим неблагополучием;

3 группа – пациенты (230 человек), проживающие в населённом пункте, где отсутствуют источники выброса фтора в окружающую среду (г. Иркутск).

Статистическая обработка включала расчёт относительных величин, а также установление различий в группах по z-критерию. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В первой группе к стоматологу с патологией твёрдых тканей зубов обратилось 338 (59,3%) человек. Заболевания тканей пародонта составили 230 (40,2%) случаев, поражение слизистой полости рта – 3 (0,5%).

Во второй группе с поражением твёрдых тканей

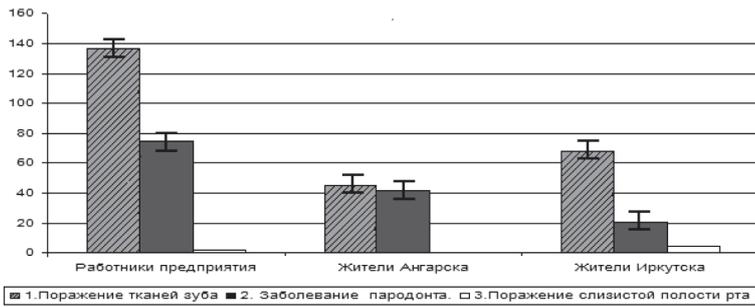


Рис. 1. Распределение клинического материала по нозологическим формам.

зуба к стоматологу обратилось 114 (48,7%) человек. Заболевания тканей пародонта составили 110 (47%) случаев, поражения слизистой полости рта – 10 (4,3%).

В третьей (контрольной) группе – с заболеваниями твердых тканей зубов обратились за помощью – 163 (70,9%) человека ( $p=0,003$  по сравнению с первой группой и  $p<0,001$  по сравнению со второй группой), с поражением тканей пародонта – 58 (25,2%) ( $p<0,001$  по сравнению с первой и второй группами), а с патологией слизистой оболочки полости рта – 9 (3,9%).

Таким образом, на состояние тканей зубов и структур пародонта существенное влияние оказывают различные экзогенные факторы, к которым относится и хроническая фтористая интоксикация.

Так наиболее ярко стоматологическая патология, особенно нарушение эмали зуба, наблюдается у жителей города Ангарска, которые работают на экологически неблагоприятном производстве. В значительной степени эта патология отмечается у жителей г. Иркутска (рис. 1).

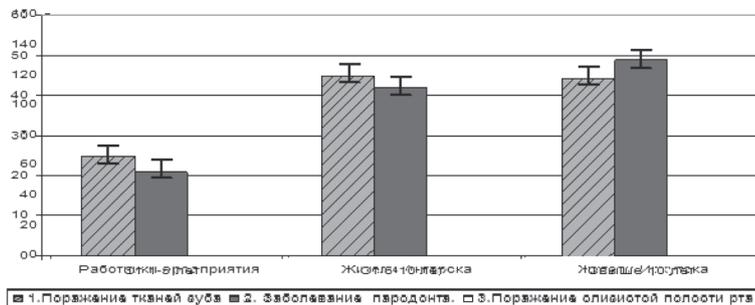


Рис. 2. Сроки проживания в промышленной зоне.

Наряду с этим, степень выраженности стоматологических заболеваний находятся в прямо пропорциональной зависимости от локализации жилья к производству, то есть чем ближе место проживания, тем интенсивнее процессы развития стоматологической патологии.

Так, заболевания пародонта в 1, 2 и 3 исследуемых

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. – Новосибирск: Наука, 1981. – С.334-336.
2. Ахмедханов Л.А. Зависимость между содержанием фтора в челюсти и метаболической активностью «опорного скелета» // Стоматология. – 1992. – Т. 71. №3. – С.11.
3. Балаболкин М.И., Мрктумян А.М., Хаютина Т.Л. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костной системы при диффузно-токсическом зобе // Клиническая медицина. – 1991. – №5. – С.80-82.
4. Баранникова И.А. Фосфорно-кальциевый обмен и клинко-рентгенологическое состояние пародонта при хронических заболеваниях почек: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 1989. – 22 с.
5. Васильев В.Г. Морфология и биология пародонта. – Иркутск, 1997. – 182 с.

группах по этому фактору соотносятся 1 : 0,54 : 0,21. Это обусловлено тем, что рабочие имеют увеличенную нагрузку соединениями фтора на предприятии и проживания вблизи промышленной зоны, по сравнению с жителями Ангарска и Иркутска. Кроме того, в результате изучения данных, полученных из амбулаторных карт, выявлено, что частота обращаемости жителей Ангарска и работников электролизного химического предприятия находятся в прямо пропорциональной зависимости от времени проживания в регионе (рис. 2) и стажа работы (рис. 3) на вредном производстве.

Обращает на себя внимание тот факт, что прирост значений изученных показателей в третьей группе по сравнению со второй значительно меньше, чем во второй по сравнению с первой.

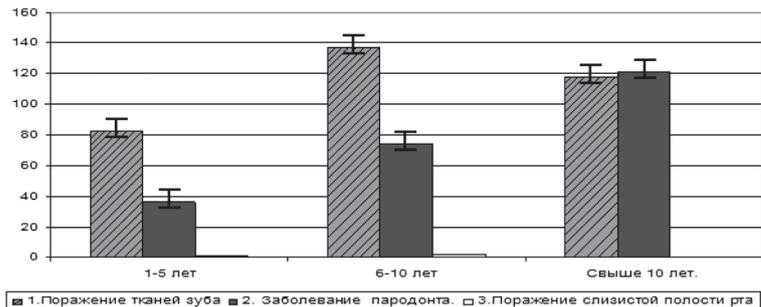


Рис. 3. Стаж работы на вредном производстве.

Вероятно, этот факт можно объяснить тем, что в срок 5-10 лет (проживание и работа на вредном производстве) происходит не только накопление фтора в их организме и в органах зубочелюстной системы в частности, но и формирование адаптивно приспособительных реакций на воздействие патогенного (гиперфороз) фактора.

Таким образом, гиперфороз вызывает развитие предпатологических состояний и патологических процессов со стороны всех органов зубочелюстной системы, обеспечивая повышение стоматологической заболеваемости. В наибольшей степени стоматологическая патология зубов и структур пародонта возникает у жителей неблагоприятного региона и находится в прямо пропорциональной зависимости от удаленности места жительства от экологически неблагоприятного производства и от длительности их проживания в нём. У работников производства (электролизный химический комбинат) развитие патологии со стороны органов зубочелюстной системы наиболее выражено, чем в других группах сравнения, и оно находится в прямо пропорциональной зависимости от стажа работы людей на вредном производстве.

6. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №1. – С.23-26.
7. Касавина Б.С., Торбенко В.П. Некоторые вопросы биохимии костной ткани в норме и патологии // Проблемы медицинской химии. – М., 1973. – С.322-354.
8. Николишин Ю.В. Флюороз зубов (клиническое и патогенетическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 27 с.
9. Окунев В.Н., Смоляр В.И., Лаврушенко Л.Ф. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации. – Киев: Здоровье, 1987. – 148 с.
10. Потопина С.Я. Патогенетические аспекты флюороза зубов в условиях дефицита йода: Дисс. ... канд. мед. наук. – Чита, 2002. – С.16-29.

11. Провадо А.И. Морфофункциональные изменения в паренхиматозных органах при остром отравлении уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.
12. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена // Клини. лаб. диагностика. – 1998. – №5. – С.25-32.
13. Токарь В.И., Жаворонков А.А., Щербаков В.В. Фтор и

- эндокринная система – Новосибирск: Наука, 1991. – 194 с.
14. Фёдоров Ю.А., Дрожжина В.А. Клиника, диагностика и лечение некариозного поражения зубов // Новое в стоматологии. – 1997. – №10. – С.147.
15. Иванов В.С. Строение и функции пародонта // Заболевания пародонта. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1987. – С.7-22.
16. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. Учебное пособие. – СПб., 1996. – 247 с.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра гистологии Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: kucherenko ak@gambler.ru, Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор, Кучеренко Александр Константинович – аспирант, Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель центров здоровья сберегающих технологий и медико-биологических исследований Иркутского государственного технического университета.

© ДАЦ А.В., ГОРБАЧЕВА С.М., ДАЦ Л.С. – 2010

## ЭТИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА ГИПОВОЛЕМИИ У БОЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Дац, С.М. Горбачева, Л.С. Дац

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра скорой медицинской помощи и медицины катастроф, зав. – д.м.н., проф. С.М. Горбачева, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** В исследовании изучали истории болезни 665 больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ) общего профиля в 30 городских и районных больницах Иркутской области. Целью данного исследования явилось изучение распространенности, этиологии, диагностики, клинического течения и факторов риска гиповолемии у больных в критическом состоянии.

**Ключевые слова:** гиповолемия, этиология, диагностика, факторы риска.

## THE ETIOLOGY, RISK FACTORS OF THE HYPOVOLEMIA IN PATIENTS IN CRITICAL CARE SERVICES

A.V. Dats, S.M. Gorbacheva, L.S. Dats  
(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

**Summary.** We studied 665 patients in critical care services in 30 hospitals of Irkutsk region. The purpose of the given research was studying the prevalence, etiology, diagnostics, clinical and risk factors of the hypovolemia in patients in critical care services.

**Key words:** etiology, hypovolemia, diagnostics, prevalence, risk factors.

Гиповолемия – это снижение объема циркулирующей крови, развивается вследствие патологических потерь жидкости через кожу, желудочно-кишечный тракт (рвота, диарея, отделяемое кишечного свища или желудочного зонда) или с мочой (прием диуретиков, болезни почек или надпочечников); при перемещении жидкости в третье пространство при непроходимости кишечника, ожогах, перитоните, панкреатите, травмах, операциях; при кровотечении и снижении поступления жидкости. Возможно развитие относительной гиповолемии за счет вазодилатации при сепсисе и перераспределительном шоке. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность приводит к снижению эффективного артериального объема и венозному застою. При этом повышение центрального венозного давления (ЦВД) ведет к увеличению гидростатического давления в капиллярах, переходу жидкости в ткани, снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и развитию гиповолемии. Снижение онкотического давления плазмы за счет гипоальбуминемии (при циррозе печени, нефротическом синдроме, голоде) приводит к увеличению перехода жидкости в межклеточное пространство и снижению ОЦК. При всех механизмах развития гиповолемии потери натрия и воды превышают их поступление.

Неадекватная коррекция гиповолемии у больных в критическом состоянии вызывает тканевую гипоперфузию, артериальную гипотонию, метаболический ацидоз, повреждение эндотелия, развитие синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности.

У больных в критическом состоянии вследствие перераспределения кровотока, задержки натрия и воды, а также «капиллярной утечки» жидкости, трудно оценить

волемический статус. Например, перераспределение кровотока при гиповолемии и сердечной недостаточности сопровождается многими одинаковыми компенсаторными и патологическими нейрогуморальными реакциями, клиническими и лабораторными проявлениями (тахикардия, холодные конечности, бледные кожные покровы, повышение удельного веса и снижение концентрации натрия в моче, возможна преренальная острая почечная недостаточность (ОПН)) [3].

При оценке волемического статуса также необходимо учитывать, что объем внеклеточной жидкости при гиповолемии может быть снижен, в норме или повышен. Большинство больных с гиповолемией хорошо переносят нагрузку жидкостью, но избыточная инфузия может привести к нарастанию сердечной недостаточности и отеку легких.

Жалобы при гиповолемии неспецифичны и обусловлены вторичными нарушениями электролитного баланса и перфузии тканей (жажда, ортостатическое головокружение, слабость, утомляемость, обмороки, анорексия, снижение диуреза, болезненные мышечные спазмы). Жажда является единственным побудительным стимулом, заставляющим человека пить, механизм жажды эффективен только, когда человек в сознании и может пить. Жажда возникает при повышении осмоляльности либо при снижении ОЦК или артериального давления (АД). Также стимулируют жажду увеличение уровня ангиотензина II и сухость слизистых оболочек. В пожилом возрасте механизмы жажды нарушены, что может приводить к недостаточному поступлению жидкости. Гиперосмоляльность может развиваться у младенцев или у коматозных больных, которые не способны попросить воды. Сухие слизистые имеют небольшую

диагностическую ценность, так как слизистая полости рта может быть сухой у нормально или избыточно гидратированных больных постоянно дышащих ртом.

Признаки централизации кровообращения (увеличение времени заполнения капилляров более 2 секунд, бледность и похолодание конечностей) отмечаются при гиповолемии и/или сердечной недостаточности [2]. Прохладные конечности могут быть и при переохлаждении. При сепсисе вследствие патологической вазодилатации температура конечностей может не снижаться.

С целью повышения доставки кислорода и удаления кислых продуктов при гиповолемии появляется учащенное дыхание. При этом тахипноэ (повышение частоты дыхания более 20 в минуту) может иметь другую причину (например, сердечная недостаточность, заболевание легких или болевой синдром). При гиповолемии также отмечается тахикардия (ЧСС более 90 в минуту), однако некоторые больные могут не иметь тахикардии (пожилые, спортсмены, больные с кардиостимуляторами и принимающие препараты, замедляющие ЧСС). Артериальная гипотензия (снижение систолического давления менее 90 мм рт.ст.) и снижение диуреза являются поздними признаками гиповолемии. Необходимо учитывать привычное для данного больного АД: для больных с повышенным АД снижение систолического давления на 40 мм рт.ст. означает артериальную гипотонию и может вызвать гипоперфузию и нарушение функции почек [2]. Больные с исходно низким АД нормально переносят снижение систолического давления до 80 мм рт.ст. Диагностическая ценность суточного диуреза уменьшается при назначении лазикса и медикаментов, вызывающих осмотический диурез (например, глюкозу и маннит). Более ранними признаками гиповолемии являются ортостатическая гипотония (при вставании снижение систолического артериального давления на 15 мм рт.ст.) и ортостатическое увеличение ЧСС более чем на 30 уд./мин. Среди всех физикальных данных по выявлению гиповолемии наибольшей специфичностью обладает ортостатическое увеличение ЧСС.

Гиповолемию во многих случаях можно предотвратить или быстро устранить путем тщательного наблюдения за больными группы риска и болюсного введения инфузионных сред при появлении первых признаков гиповолемии и гипоперфузии.

Цель работы: изучение этиологии, клинического течения и определения факторов риска гиповолемии у больных отделений интенсивной терапии.

### Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер и заключалось в изучении историй болезни 665 больных, госпитализированных в ОИТ 30 районных и городских больниц Иркутской области. Из них 494 больных поступили в ОИТ с места происшествия и из приемного отделения и 171 больных – из общих отделений больниц.

Возраст обследуемых от 15 до 90 лет, оценка по шкале SAPS II в первые 24 часа пребывания в ОРИТ составила 32,5 (22,5-59) балла, что соответствовало 32 (22,5-59)% риска госпитальной летальности.

Для определения внутрисосудистой волеми оценивали анамнез, физикальные данные, показатели периферической и центральной гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД), а также лабораторные признаки.

Оценку волемического статуса проводили с помощью мониторинга ЦВД: гиповолемию диагностировали при ЦВД менее 70 мм вод. ст. [1,4]; объемную перегрузку при ЦВД более 130 мм вод. ст. Учитывали, что ЦВД также может повышаться при недостаточности правого желудочка (хронической: легочное сердце и острой: инфаркт правого желудочка), легочной гипертензии, тампонаде сердца, повышении внутригрудного давления при ИВЛ и пневмотораксе, при этом на фоне сниженного объема циркулирующей крови ЦВД будет нормальным или повышенным.

К лабораторным признакам дегидратации относили: увеличение гематокрита, прогрессирующий метаболический ацидоз ( $pH < 7,35$ ;  $HCO_3 < 22$  ммоль/л и снижение  $CO_2$ ), удельный вес мочи  $> 1010$ , снижение концентрации натрия в моче и гипернатриемия.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica» 6.0. Количественные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентиля, Me (25%–75%); качественные – в виде частот. За уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ . Факторы риска определены при помощи логистического регрессионного анализа и выражались величиной OR (odds ratio) – отношение риска, показывающее, во сколько раз риск возрастает у лиц, имеющих данный фактор риска по сравнению с лицами, у которых он отсутствует, также определялся доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 95%.

### Результаты и обсуждение

Было установлено, что из 494 больных, госпитализированных в ОИТ с места происшествия и из приемного отделения, гиповолемия отмечалась у 388 (79%) – группа внебольничной гиповолемии. Из 171 больных, поступивших в ОИТ из общих отделений больниц, у 108 (63%) гиповолемия возникла в больнице – группа больничной гиповолемии. В лечении гиповолемии наряду с проведением инфузионной терапии необходимо выявить причины гиповолемии и устранить их. Этиологические факторы выявлялись отдельно в группах больничной и внебольничной гиповолемии.

Мы выделили этиологические факторы внебольничной гиповолемии:

- потери жидкости через желудочно-кишечный тракт (рвота, понос) и потери через почки (прием мочегонных) у 36 (9%) больных;
- потери жидкости при воздействии внешних причин (политравма, ожоги, отравление) – у 112 (28,9%);
- желудочные и легочные кровотечения – у 67 (17,1%);
- застойная сердечная недостаточность и кардиогенный шок у 38 (10%);
- гипоальбуминемия (цирроз печени, нефротический синдром) – у 42 (11%);
- перемещение жидкости в третье пространство (панкреатит, перитонит, кишечная непроходимость) – у 43 (11,1%);
- депонирование крови в емкостных сосудах (сепсис, перераспределительный шок) – у 50 (12,9%).

Таким образом, в 59,9% внебольничных случаев гиповолемия связана с потерями жидкости через желудочно-кишечный тракт и почки, с потерями жидкости при воздействии внешних причин (политравма, ожоги, отравления), а также при желудочных и легочных кровотечениях.

Больничная гиповолемия диагностирована у 108 больных, из них:

- недостаточный объем инфузионной терапии при политравме, сепсисе, сердечной недостаточности (СН), потерях через желудочно-кишечный тракт (рвота, аспирация содержимого желудка, свищи тонкого кишечника, отделяемое по дренажам) у 51 (47%);
- обширные операции у 34 (31%);
- назначение лазикса больным без учета вводимой и выводимой жидкости у 20 (19%);
- гемотрансфузионные осложнения у 1 (1%);
- избыточная ультрафильтрация при гемодиализе у 2 (2%).

В стационарах самой частой причиной развития гиповолемии недостаточный объем инфузионной терапии, при этом в 60% случаев развития гиповолемии в стационарах имеет мультифакторную структуру. Например, назначение лазикса на фоне недостаточного объема инфузионной терапии у больных с исходным дефицитом жидкости.

С помощью логистического регрессионного анализа определены факторы, способствующие развитию гиповолемии. Всего исследовано 30 факторов: острая сердечная недостаточность (ОСН), острая дыхательная недостаточность (ОДН), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ОПН, кома, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, артериальная гипотония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, алкоголизм, пневмония, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), политравма, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, перитонит, кишечная непроходимость, тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, гипопротеинемия, а также повышение уровня креатинина и мочевины, назначение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), мочегонных, вазопрессоров и кардиотоников, возраст старше 60 лет. В таблице 1 приведены только значимые факторы риска гиповолемии у больных в критическом состоянии.

Факторы риска гиповолемии у больных в критическом состоянии

Факторы риска	Больные с гиповолемией (n=496)	Больные без гиповолемии (n=155)	OR (95% ДИ)	p
Кома	66	7	3,0 (1,3-3,3)	0,008
Алкоголизм	58	6	2,5(1,1-5,7)	0,026
Возраст≥60лет	195	35	2,1 (1,4-3,3)	0,001
Сахарный диабет	26	3	2,6 (0,8-8,8)	0,128

Больные, находившиеся в коме, имели риск гиповолемии в 3 раза больше, чем больные с сохраненным сознанием (OR = 3,0; 1,3<OR<3,3; p=0,008). Для больных с алкоголизмом риск гиповолемии в 2,5 раза выше, чем для больных без алкоголизма (OR = 2,5; 1,1<OR<5,7; p = 0,026). У больных 60 лет и старше риск гиповолемии увеличивается в 2,1 раза (OR = 2,1; 1,4<OR<3,3; p = 0,001).

Установлено, что риск гиповолемии увеличивался при сопутствующем сахарном диабете (OR = 2,6; 0,8<OR<8,8; p = 0,128). Но, учитывая низкую частоту встречаемости данной патологии в сравниваемых груп-

пах, значимого влияния этого фактора риска на развитие гиповолемии у больных не обнаружено.

При исследовании историй болезни нами выявлены ошибки, допущенные при восполнении объема жидкости, которые могут приводить к ятрогенным осложнениям:

- использование 5% раствора глюкозы для экстренного восполнения дефицита жидкости;
  - назначение вазопрессоров, гипотензивных, мочегонных, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при не устранённой гиповолемии;
  - оральная регидратация при декомпенсированном шоке;
  - проведение инфузионной терапии без учета ЦВД.
- Гиповолемию во многих случаях можно предотвратить или быстро устранить путем тщательного наблюдения за больными группы риска и проведения адекватной инфузионной терапии при появлении первых признаков гиповолемии и гипоперфузии.

Таблица 1

Таким образом, установлено, что 55,9% внебольничных случаев гиповолемии связаны с потерями жидкости через ЖКТ и почки, при воздействии внешних причин (политравма, ожоги, отравления), а также при желудочных и легочных кровотечениях.

В стационарах самой частой причиной развития гиповолемии явился недостаточный объем инфузионной терапии (данный фактор относится к ятрогенным), при этом в 60% случаев развития гиповолемии в стационарах имеет мультифакторную этиологию. К независимым факторам риска возникновения гиповолемии относятся кома, алкоголизм, возраст старше 60 лет, сахарный диабет. При восполнении объема жидкости наиболее частыми ошибками являются использование 5% раствора глюкозы для экстренного восполнения дефицита жидкости, проведение инфузионной терапии без учета ЦВД, а также назначение вазопрессоров, и мочегонных при неустраненной гиповолемии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сью Д.И., Винч Д. Интенсивная терапия: современные аспекты. – Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 335 с.  
 2. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харисону. – В 7 т.: Т. 1. – Пер. с англ. –

М.: Практика, 2005. – С.249-260.  
 3. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харисону. – В 7 т.: Т. 4. – Пер. с англ. – М.: Практика, 2005. – С.1573-1586.  
 4. McGee D.C. Preventing complications of central venous catheterization // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P.1123.

**Информация об авторах:** 664058, г. Иркутск, м-н Первомайский, д.88, кв.4, Дац Андрей Владимирович – ассистент; Горбачева Светлана Михайловна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.; Дац Людмила Сергеевна – ассистент, к.м.н., e-mail: lsdats@rambler.ru

© ОСИПОК Н.В., ШУКИНА С.В., ДМИТРИЧЕНКО Т.М., БУТЫРИНА И.В. – 2010

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Н.В. Осипок<sup>1</sup>, С.В. Шукина<sup>2</sup>, Т.М. Дмитриченко<sup>2</sup>, И.В. Бутырина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; <sup>2</sup>МУЗ Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк)

**Резюме.** При обследовании 103 больных анкилозирующим спондилоартритом изучены частота, механизм развития и факторы риска эмфиземы лёгких. На основании прогностической ценности факторов риска, выделены 3 группы риска. Рекомендованы мероприятия по профилактике поражения лёгких у больных АС.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, факторы риска, поражение лёгких.

### RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF PULMONARY LESION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILOARTHRITIS

N.V. Osipok<sup>1</sup>, S.V. Schukina<sup>2</sup>, T.M. Dmitrichenko<sup>2</sup>, I.V. Butyrina<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1)

**Summary.** During examination of 103 patients with ankylosing spondylarthritis frequency, the mechanism of development and risk factors of an emphysema of lungs in patients have been studied. On the basis of prognostic value of risk factors, 3 groups of risk has been defined. The preventive measures are recommended.

**Key words:** ankylosing spondylarthritis, risk factors, pulmonary lesion.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС), согласно общепринятому определению, – это хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных суставов и суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию суставов, обызвествлению спинальных связок, ограничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1,2].

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, куда включены также реактивные артриты, псориагический артрит, спондилоартриты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты [15].

Социальная значимость АС обусловлена в первую очередь высоким уровнем инвалидизации больных. По данным многих исследователей, от 54 до 85% больных АС являются инвалидами, и основную их часть составляют мужчины трудоспособного возраста, средний возраст наступления инвалидности у больных 44 года [1,4,5,9,14]. Вероятно, в развитии ранней инвалидизации определённую роль играет поражение других органов и систем. В литературе имеются указания на поражение глаз (ириты, увеиты, иридоциклиты); сердечно-сосудистой системы (аортиты, поражение створок аортального и митрального клапанов, нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости); почек (IgA-нефропатия, амилоидоз); нервной системы (компрессия, подвывихи атланта, симптом «конского хвоста», вторичный радикулит), лёгких (апикальный фиброз) [3,6,8,10]. Однако, частота и механизм развития поражения дыхательной системы при АС изучены недостаточно.

Цель работы – определить частоту и характер поражения лёгких при АС, механизм развития поражения, ведущие факторы риска и группы риска.

### Материалы и методы

Работа носила характер одномоментного, выборочного эпидемиологического исследования. Использовался метод случайной выборки: обследовался каждый второй больной АС, обратившийся в Иркутский городской ревматологический центр (ГРЦ) и состоящий на диспансерном учёте (103 человека). Наряду с этой методикой эпидемиологического исследования, использована методика эпидемиологического исследования случай-контроль. Эта методика понадобилась, чтобы доказать, что развитие поражения лёгких, в частности эмфиземы лёгких у больных АС, не обусловлено возрастом и для того, чтобы выявить факторы риска (ФР), не связанные с АС. Контрольная группа в этом случае набиралась из больных, находившихся на лечении в ревматологическом отделении и не страдающих АС. Контрольная группа (103 человека) репрезентативна основной по полу и возрасту.

Верификация диагноза АС проводилась с помощью модифицированных Нью-Йоркских критериев (1993). Возраст исследуемых больных АС колебался от 17 до 80 лет (в среднем 40,6±4,8). Соотношение мужчин и женщин было 3:1, мужчин – 77 (74,8%); женщин – 26 (25,2%).

Дана количественная оценка ФР: коэффициент соответствия ( $\chi^2$ ); отношение шансов (ОШ); добавочный (атрибутивный) риск (АР); корреляция ( $r$ ), как с отдельными ФР, так и с группой ФР. На основании выявленных ФР была составлена таблица прогнозирования и выделены группы риска развития заболеваний лёгких у больных АС. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По данным наших исследований, поражение лёгких при АС встречается в 73,8% случаев. Наиболее частым заболеванием дыхательной системы у больных АС является эмфизема лёгких – 62 (60,2%) больных, которая чаще может быть первичного (47,6%) и реже вторичного (12,6%) генеза. Выявлены и другие заболевания лёгких у больных АС: ХОБЛ – у 12 (11,7%), апикальный фиброз – у 2 (2%) больных. Все заболевания дыхательной системы подтверждены клинической картиной, данными спирометрии, рентгенограммами грудной клетки, а при необходимости данными КТ.

Главной причиной патологии лёгких при АС, как показали наши исследования, является поражение грудного отдела позвоночника и снижение экскурсий грудной клетки. При поражении грудного отдела позвоночника одышка встречается в 84,4% случаев, а без поражения грудного отдела – не встречается.

Впервые нами был описан механизм развития эмфиземы лёгких у больных АС. При поражении грудного отдела позвоночника, который, по нашим данным, поражается у 87,4% больных АС обычно одновременно со спондилитом в поясничном отделе, что совпадает с данными других авторов [3,10,12], патологический процесс захватывает рёберно-позвоночные и грудинно-ключичные суставы, и возникает нарастающее снижение дыхательных экскурсий грудной клетки.

В ранней стадии заболевания ограничение дыхательных экскурсий грудной клетки происходит из-за выраженных болей в грудном отделе позвоночника, рёберно-позвоночных, межпозвоночных, грудинно-ключичных сочленений и анталгического спазма дыхательных мышц. По мере прогрессирования неподвижности грудного каркаса, в связи с нарастающими явлениями поражения рёберно-позвоночных сочленений и смежного связочного аппарата, довольно быстро заканчивающимися в первом случае анкилозом, в другом – окостенением, у больного постепенно развивается утомление дыхательных мышц с последующей их слабостью. Грудная клетка блокируется в положении частичного вдоха.

Это пусковой механизм эмфиземы лёгких, далее включаются хорошо изученные патогенетические механизмы первичной и вторичной эмфиземы лёгких, обеспечивающие эластичность лёгочной ткани [7,11]. Этот процесс развивается медленно, постепенно. В начале малосимптомно, одышка беспокоит по утрам, при физической нагрузке, после плотного обеда (вследствие ограничения движения диафрагмы). Одышка находится на втором плане по сравнению с ограничением подвижности и болями в позвоночнике. У больных с кифотическим искривлением позвоночного столба ограничиваются дыхательные движения диафрагмы, что приводит к более тяжёлой одышке. С увеличением давности заболевания одышка усиливается и становится более значимой в жизнедеятельности больных АС.

Одной из главных задач нашего исследования явилось установление факторов риска развития поражений лёгких у больных АС. Под ФР понимаются причины и условия – внутренние и внешнесредовые, – увеличивающие вероятность развития заболевания, его неблагоприятного течения или исхода. Мы подразделили все ФР на четыре основные группы.

Наибольшее значение для развития поражения лёгких у больных АС имеет группа ФР, связанных с характером поражения и течением АС (ОШ=18,1).

Ведущими ФР в этой группе являются: центральная форма АС с поражением грудного отдела позвоночни-

ка, быстро прогрессирующее течение с высокой лабораторной активностью, давность заболевания 11-20 лет, системные проявления, IV рентгенологическая стадия заболевания (табл. 1).

Важнейшим ФР в этой группе больных АС является центральная форма АС с поражением грудного отдела позвоночника, при этом риск развития патологии бронхолегочной системы увеличивается в 33 раза ( $AP=80,2\%$ ,  $\chi^2=74,3$ ). Поражение грудного отдела позвоночника, по нашим данным, является основным патогенетическим ФР развития поражения дыхательной системы у больных АС. Возникает ограничение подвижности грудной клетки, вследствие чего утомление и слабость дыхательных мышц, которые в свою очередь приводят к каскаду необратимых процессов и развитию эмфиземы лёгких у больных АС.

Нужно отметить, что все ФР, связанные с диагностикой и лечением АС, повышают риск поражения лёгких в 5,5-8,5 раза и дают добавочный риск 40-47%. Это подчёркивает необходимость ранней диагностики АС и эмфиземы лёгких при АС.

Характеристика дебюта заболевания имеет меньшее значение ( $OШ=3,7$ ) для развития поражений лёгких у больных АС, что понятно, т.к. дальнейшее течение заболевания вносит коррективы. В дебюте АС большое значение имеют: высокая степень активности, вариант сакроилеит/спондилоартрит острый характер дебюта и возраст в дебюте до 20 лет (табл. 1). По данным многих авторов [6,8], дебют АС в подростковом или молодом возрасте имеет неблагоприятный прогноз.

ФР, не связанные с АС, имеют самый низкий относительный риск ( $OШ=3,6$ ). Из факторов этой группы

Таблица 1

Ведущие факторы риска развития поражений лёгких у больных АС, связанные с АС

№	Факторы риска	АС с поражением лёгких (n=76)		АС без поражения лёгких (n=27)		ОШ	AP, %	$\chi^2$	p
		абс., чел.	%, [95%ДИ]	абс., чел.	%, [95%ДИ]				
1.	Спондилит с поражением грудного отдела	75	98,7 [94,9-100]	5	18,5 [6,4-35,0]	33,0	80,2	74,3	0,001
2.	Быстро прогрессирующее течение АС	50	65,8 [55,1-76,5]	10	37,0 [18,8-55,2]	3,3	28,8	8,0	0,001
3.	Системные проявления	30	39,5 [28,5-50,5]	5	18,5 [6,4-35,0]	2,9	21,0	34,6	<0,05
4.	Преимущественная лабораторная активность 3 степени	28	36,8 [26,0-47,6]	5	18,5 [6,4-35,0]	2,6	18,3	36,5	<0,05
5.	IV Rg-стадия сакроилеита на момент верификации диагноза	28	36,8 [26,0-47,6]	5	18,5 [6,4-35,0]	2,6	18,3	36,5	<0,05
6.	Давность заболевания 11-20 лет	38	50,0 [38,8-61,2]	8	29,6 [12,4-46,8]	2,4	20,4	20,9	<0,05
7.	Поздняя диагностика АС $\geq 5$ лет	50	65,8 [55,1-76,5]	5	18,5 [6,4-35,0]	8,5	47,3	17,9	0,001
8.	Нерегулярное лечение НПВП	49	64,5 [53,7-75,3]	5	18,5 [6,4-35,0]	8,0	46,0	16,8	0,001
9.	Высокая активность дебюта (3 степень.)	50	65,8 [55,1-76,5]	5	18,5 [6,4-35,0]	8,5	47,3	23,0	0,001
10.	Вариант дебюта сакроилеита/спондилоартрита	50	65,7 [55,0-76,4]	6	22,2 [8,8-39,5]	6,7	43,5	15,2	0,001
11.	Возраст в дебюте < 20 лет	38	50,0 [38,8-61,2]	8	29,6 [12,4-46,8]	2,4	20,4	20,9	<0,05

Быстро прогрессирующее течение заболевания, увеличивает риск развития заболеваний лёгких в 3,3 раза ( $AP=28,8\%$ ,  $\chi^2=8,0$ ), при этом скорее поражается грудной отдел позвоночника. Обычно патологический процесс при АС поднимается с сакроилеита и спондилита поясничного отдела вверх на нижний, средний и верхний грудные отделы позвоночника [2,6]. Другие авторы [4,9,12,13] считают, что у многих больных АС, заболевание начинается не только с илиосакральных сочленений, но и с нижнегрудного отдела позвоночника.

Следующим по значимости фактором риска является наличие системных проявлений АС, таких как: поражение глаз, сердечно-сосудистой, нервной систем, амилоидоз почек и др. Системные проявления являются одним из клинических признаков высокой активности процесса, а это предиктор плохого прогноза и быстрого прогрессирования заболевания.

Чем больше давность заболевания, тем чаще встречается поражение грудного отдела позвоночника. Давность заболевания 11-20 лет увеличивает риск развития бронхолегочных заболеваний в 2,4 раза ( $AP=20,4\%$ ,  $\chi^2=20,9$ ).

Таким образом, высокие показатели ОШ и AP в этой группе ФР объясняются патогенетическим (причинным) характером этих факторов.

Второе место по влиянию занимают ФР, связанные со своевременным выявлением и лечением АС ( $OШ=7,2$ ). Ведущими ФР в этой группе являются поздняя диагностика АС ( $\geq 5$  лет) и нерегулярное лечение НПВП (табл. 1).

большое значение приобретают: тяжёлый физический труд  $\geq 5$  лет, неблагоприятные условия быта и работы, хроническая носоглоточная инфекция, перенесённые ранее лёгочные заболевания, курение и частые переохлаждения (табл. 2).

Одним из важных ФР этой группы являются тяжёлый физический труд  $\geq 5$  лет в анамнезе, при этом риск возникновения заболеваний лёгких повышается в 8 раз ( $AP=46\%$ ,  $\chi^2=22,0$ ). Тяжёлый физический труд является фактором неблагоприятного прогноза у больных АС [5,9].

Хроническая носоглоточная инфекция дыхательных путей: повторные ОРВИ, ангины, аденовирусная инфекция, инициирующая хронический воспалительный процесс в бронхах, повышают риск возникновения заболеваний лёгких в 3,5 раза ( $AP=26,2\%$ ,  $\chi^2=30,7$ ). В итоге возникает нарушение вентиляции лёгких, формирование бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности.

При сравнении АС с поражением лёгких и репрезентативной контрольной группой остаются ведущими ФР: тяжёлый физический труд более 5 лет, неблагоприятные условия быта и работы, переохлаждение, хроническая носоглоточная инфекция. В то же время, значение таких ФР, как курение и перенесённые ранее лёгочные заболевания, снижается. Это ещё раз подтверждает положение, что основными, ведущими ФР развития эмфиземы лёгких у больных АС являются ФР, определяющие характер, уровень поражения позвоночника и активность спондилита.

Факторы риска, не связанные с АС, способствующие возникновению бронхолёгочных заболеваний

№	Факторы риска	АС с поражением лёгких (n=76)		АС без поражения лёгких (n=27)		ОШ	АР,%	x <sup>2</sup>	p
		абс., чел.	%, [95%ДИ]	абс., чел.	%, [95%ДИ]				
1.	Тяжёлый физический труд ≥ 5 лет	49	64,5 [53,7-75,3]	5	18,5 [6,4-35,0]	8,0	46,0	22,0	0,001
2.	Хроническая носоглоточная инфекция	34	44,7 [33,5-55,9]	5	18,5 [6,4-35,0]	3,5	26,2	30,7	0,01
3.	Перенесённые ранее лёгочные заболевания	33	43,4 [32,3-54,5]	5	18,5 [6,4-35,0]	3,4	24,9	31,7	0,01
4.	Неблагоприятные условия быта и работы	40	52,6 [41,4-63,8]	7	25,9 [9,4-42,4]	3,2	26,7	20,9	0,02
5.	Переохлаждение	30	39,5 [28,5-50,5]	5	18,5 [6,4-35,0]	2,9	21,0	34,6	0,02
6.	Активные курильщики	24	31,6 [21,1-42,1]	4	14,8 [4,2-30,4]	2,7	16,8	42,9	< 0,05

гно стика АС (>5 лет), б ы с т р о е прогрессирование заболевания, п р е и м у щественно высокая лабораторная активность, дебют заболевания со спондилоартрита и сакроилеита, нерегулярное л е ч е н и е

Знание ФР может использоваться в диагностическом процессе, особенно когда не известна этиология заболевания, в этом случае наличие ФР увеличивает вероятность заболевания. Но чаще ФР используются для прогнозирования заболевания или его течения [2,15]. Выделяют причинные ФР и ФР маркёры. Причинные ФР более значимы. Знание ФР может использоваться наиболее эффективно, если этот риск высок и если, кроме того, имеются клинические признаки, увеличивающие вероятность заболевания. Выделение наиболее значимых в прогностическом плане ФР оказалось возможным благодаря методам, позволяющим измерить степень выраженности этой связи [2,14].

Из всех изученных ФР мы выбрали наиболее значимые по показателям ОШ, АР и вычислили их прогностическую значимость. Прогностическая ценность положительного результата (+pV) – это вероятность заболевания при наличии этого ФР. Высокую +pV ≥ 90% имеют причинные факторы риска: центральная форма АС с поражением грудного отдела позвоночника; уменьшение экскурсий грудной клетки < 5 см; поздняя диагностика АС ≥ 5 лет от начала заболевания; нерегулярное лечение АС; тяжёлый физический труд в анамнезе ≥ 5 лет.

На основании прогностической ценности ведущих ФР было выделено 3 группы больных:

1. Группа высокого риска – это больные АС с поражением грудного отдела позвоночника, причинные ФР: центральная форма АС с поражением грудного отдела позвоночника, уменьшение экскурсий грудной клетки < 5 см, давность заболевания 11-20 лет, IV рентгенологическая стадия сакроилеита/спондилоартрита.

2. Группа среднего риска – это больные АС, у которых уровень поражения грудного отдела ещё не ясный или нет чётких данных за его поражение: поздняя диа-

гностика АС (>5 лет), б ы с т р о е прогрессирование заболевания, п р е и м у щественно высокая лабораторная активность, дебют заболевания со спондилоартрита и сакроилеита, нерегулярное л е ч е н и е

гностика АС (>5 лет), б ы с т р о е прогрессирование заболевания, п р е и м у щественно высокая лабораторная активность, дебют заболевания со спондилоартрита и сакроилеита, нерегулярное л е ч е н и е

гностика АС (>5 лет), б ы с т р о е прогрессирование заболевания, п р е и м у щественно высокая лабораторная активность, дебют заболевания со спондилоартрита и сакроилеита, нерегулярное л е ч е н и е

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии // Избранные лекции по клинической ревматологии. – М.: Медицина, 2001. – 270 с.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. – 238 с.
3. Бревентон Д.А. Анкилозирующий спондилит, псориаз. Болезнь Рейтера и родственные заболевания. Под ред. Х.Л.Ф. Каррея. – М.: Медицина, 1990. – С.93-121.
4. Горяев Ю.А., Васильева Е.И., Шуко Н.И. Течение болезни Бехтерева в Восточной Сибири // Пленум правления ВНОР: тез. докл. – Казань, 1979. – С.25.
5. Карлова О.Г., Долгих В.В. Анкилозирующий спондилоартрит: моногр. – Новосибирск: Наука, 2001. – 91 с.
6. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: рук. для практ. врачей. – СПб.: Фолиант, 2001. – С.153-168.
7. Макаревич А.Э. Заболевания органов дыхания. – Минск, 2000. – С.100-129.
8. Насонов Е.Л. Ревматология. Клинические рекомендации. – М., 2006. – С.72-85.

9. Павлова Н.М. Клинико-иммунологические особенности течения анкилозирующего спондилоартрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2002. – 25 с.
10. Ченой В.М. Болезнь Бехтерева. – М.: Медицина, 1976. – 102 с.
11. Чучалин А.Г. Пульмонология. Клинические рекомендации. – М. – 2007. – 225 с.
12. Amor B. Consequence of different symptoms as criterions of diagnosis ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 4. – P.230-233.
13. Cyselbrecht G., Mielants H., Veys E.M., et al. Disease progression in spondyloarthropathy patients in relation their gut histology and HLA class antigens // Rheumatol. In Europe. – 1995. – №3. – P.92.
14. Dougados M., van der Linden S., Juhlin R., et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P.1218-1227.
15. Gran J.T., Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis // Semin. Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 22. – P.319.

**Информация об авторах:** ул. Байкальская 118, кафедра пропедевтики внутренних болезней тел. 22-99-33, Осипок Надежда Владимировна - ассистент, к.м.н.; Щукина Светлана Валентиновна - врач-функциональной диагностики; Дмитриченко Татьяна Михайловна - врач функциональной диагностики; Бутырина Ирина Владиленовна - заведующая отделением

© РУССКИХ А.Н., САМОТЕСОВ П.А., ВИННИК Ю.С., ГОРБУНОВ Н.С., ПЕТРУШКО С.И., МЕДВЕДЕВ Ф.В., ШАБОХА А.Д. - 2010

### АНАТОМИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТО-КАВАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ В НОРМЕ И ПРИ ЦИРРОЗЕ

А.Н. Русских, П.А. Самотесов, Ю.С. Винник, Н.С. Горбунов, С.И. Петрушко, Ф.В. Медведев, А.Д. Шабоха (Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор - д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией, зав. - д.м.н., проф. П.А. Самотёсов, кафедра общей хирургии, зав. - д.м.н., проф. Ю.С. Винник)

**Резюме.** Получены сведения о вариациях строения порто-кавального русла печени мужчин в зависимости от соматотипа. Выявлено, что портальная система печени наиболее развита у мужчин андроморфного соматотипа (по J.M. Tanner'y) при наименьшем развитии печеночных вен кавальной системы по сравнению с другими соматотипами. Установлено, что при гистологически доказанном циррозе печени независимо от возраста и соматотипа наиболее развита портальная система.

Выявлены индивидуально-типологические особенности изменения размеров количества, длины и диаметра сосудов кавальной и портальной систем при сравнительном анализе органометрических параметров печени среди мужчин с циррозом и без него. Подтверждено, что мужчины андроморфного соматотипа независимо от возраста обладают наименьшими значениями показателей кавальной системы печени, но большими значениями показателей портальной системы, что обуславливает высокий риск развития необратимых изменений в структуре печени конституциональной предрасположенностью данного соматотипа к циррозу.

**Ключевые слова:** соматотип, порто-кавальная система печени, цирроз.

### ANATOMY OF INTRAHEPATIC PORTO-CAVAL SYSTEM IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF CONSTITUTION IN NORM AND IN CIRRHOSIS

A.N. Russkikh, P.A. Samotesov, Yu.S. Vinnik, N.S. Gorbunov, S.I. Petrushko, F.V. Medvedev, A.D. Shabokha (Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yaseneckiy)

**Summary.** The data on constitutional variations of male liver porto-caval canal depending on somatotype has been obtained. It has been revealed that portal system is more developed in men of andromorphic somatotype (according to J.M. Tannery) in the least development of caval system hepatic veins in comparison with other somatotypes. It is established that in case of histologically proved liver cirrhosis portal system is more developed not depending on age and somatotype.

Individual and typological features of change in number, length and diameter of caval- and portal system vessels have been revealed in comparative analysis of hepatic organometric parameters in men with cirrhosis and without one. It is proved that men of andromorphic somatotype, not depending on age, have the least values of indexes of hepatic caval system but higher indexes of the portal system; it causes high risk of irreversible changes in development of hepatic structure in view of the fact of hereditary predisposition of this somatotype to cirrhosis.

**Key words:** somatotype, the liver's porto-caval system, cirrhosis.

Актуальность проблемы на сегодняшний день, несомненно, достаточно велика. В организме человека печень играет немаловажную роль, являясь, своего рода, «химической лабораторией», при поломке которой развиваются заболевания с необратимыми последствиями: хронические гепатиты, симптом Бадда-Киари, цирроз печени, осложненный синдромом портальной гипертензии, кровотечением и ряд других заболеваний, являющихся неизлечимыми. Заболеваемость циррозом печени в мире постоянно растет и составляет в среднем 1128 на 100000 человек. Летальность от цирроза печени занимает 8-е место и составляет в разных странах от 14 до 30 на 100 тыс. населения [11,12,17,26,29]. На сегодняшний день существует множество способов поддержания состояния организма больного данными недугами [4,17,20,23,25,30,31], но не один метод не отвечает задачам, решив которые, можно облегчить жизнь или даже излечить больного.

Выявить предрасположенность к циррозу печени весьма затруднительно, не существует каких-либо инструментальных или лабораторных методов исследований, которые бы смогли выявить предрасположенность к циррозу или предвидеть его.

По мнению А.К. Ерамишанцева (2003), именно с изменения в системе внутрипеченочной порто-кавальной системы запускается необратимый процесс замещения соединительной тканью печеночных клеток, регенерация которых еще допустима при условиях ненарушенного внутрипеченочного кровотока. Между тем встает во-

прос, вследствие чего, при одинаковой силе, количестве и способе воздействия поражающего фактора (будь то вирусный, токсический, аутоиммунный гепатиты и т.д.), у некоторых людей происходят необратимые изменения печени, а у других нет? Как известно, сосудистая архитектура печени в норме изучена достаточно хорошо [16,28], но в тоже время успешное развитие хирургии при различных заболеваниях печени, в том числе и при циррозе, невозможно без детального изучения сосудистого русла в сравнительном топографо-анатомическом аспекте. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы демонстрирует отсутствие данных о конституциональных особенностях строения порто-кавального кровотока печени. Нет сведений о степени развитости той или иной венозной системы в различных долях печени в зависимости от соматотипа мужчин. Высокая доля заболеваемости циррозом печени у мужчин, патогенез которого до конца не ясен, заставляет искать новые подходы в изучении строения порто-кавального русла печени, в том числе и вариантов строения в зависимости от конституции мужчин. В этом направлении целесообразным можно считать антропологический подход, который позволяет объяснить варианты строения порто-кавальной системы конституциональными особенностями организма мужчин.

Цель работы: определение особенностей строения внутрипеченочного порто-кавального русла мужчин в зависимости от соматотипа в норме и при циррозе печени.

## Материалы и методы

Исследовано 176 трупов мужского пола, умерших в результате несчастных случаев с быстрым темпом умирания, второго периода зрелого и пожилого возрастов (от 36 до 74 лет; средний возраст  $58,46 \pm 1,54$  года). Всем проведено антропометрическое исследование с последующим соматотипированием.

Антропометрические измерения проводились по методике В.В. Бунака (1931) в модификации В.П. Чтецова с соавт. (1979). По мнению ряда антропологов [2,34], изучавших физический статус, показатели диаметра плеч и таза играют большую роль в определении пропорций тела, отражающих степень развитости половых черт телосложения. Поэтому в определении типа телосложения была использована схема диагностики соматотипов, основанная на костных (остеометрических) измерениях, предложенная J.M. Tanner'ом.

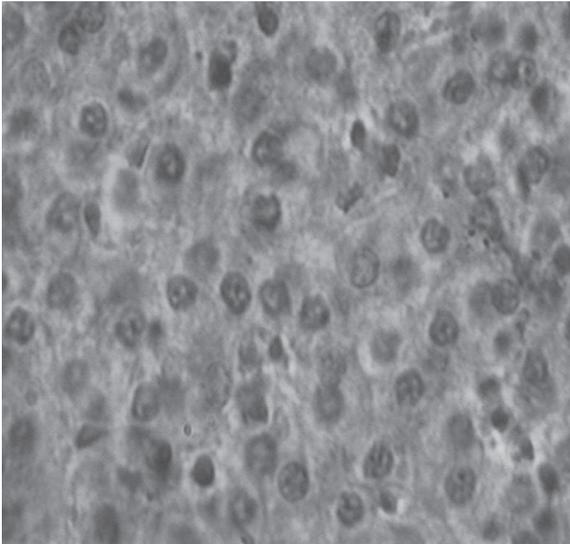


Рис. 1. Гистограмма печени мужчины 48 лет в норме.

После антропометрического исследования трупов мужчин проводилось изъятие печени из подреберного билатерального доступа. При помощи сантиметровой ленты проводилась органометрия органа. Определялись следующие органометрические характеристики: вес печени, длина, ширина и толщина правой и левой долей. После чего осуществлялся забор аутопсийного материала печени для последующего гистологического исследования. В исследовании применена методика окраски ван Гизон. Данные виды окрасок позволили определить структурные элементы печеночной ткани и диагностировать цирроз («мускатную печень» [1]) (рис. 1, 2).

По результатам гистологического исследования из 176 исследованных трупов мужчин выделена группа с циррозом печени – 37 объектов.

Изучение строения порто-кавального русла печени осуществлялось методом реконструкции сосудистого русла с помощью анатомических коррозионных препаратов.

На готовом коррозионном препарате проводили органометрические исследования сосудов порто-кавального русла печени по методике топографо-анатомических исследований, предложенной А.М. Малыгиным (1949), а именно определяли количество, средние диаметр и длину сосудов портальной и кавальной систем печени. После чего проводился сравнительный анализ антропометрических и органометрических характеристик группы мужчин с циррозом и группы без цирроза печени.

Статистическая обработка материалов с использованием пакета MS Excel 9,0, Statistica for Windows 6,0,

Primer of Biostatistics v. 4.03 by S. Glantz [7]. Исчислялось распределение отдельных признаков и оценка основных характеристик распределения (средняя арифметическая

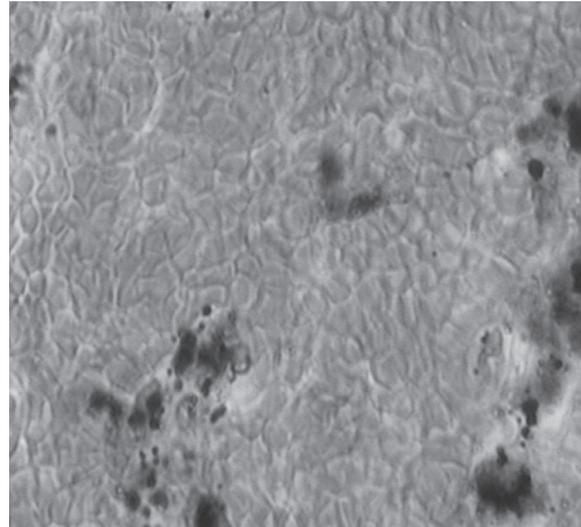


Рис. 2. Гистограмма печени мужчины 56 лет, больного циррозом («мускатная» печень).

и ошибка средней арифметической –  $M \pm m$ , максимальное значение –  $\max$ , минимальное значение –  $\min$ ,  $\sigma$ , коэффициент вариации –  $v$ ). Значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию  $t$  (Стьюдента) и  $\chi^2$ . При этом различия считались статистически значимыми при 95%-ом пороге вероятности ( $p < 0,05$ ) [21].

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных антропометрических измерений трупов мужчин с последующим соматотипированием после предварительного гистологического исследования выявлено следующее распределение соматотипов в группах (табл. 1).

В ходе исследования органометрических показателей печени группы мужчин без цирроза разных соматотипов определен ряд особенностей (табл. 2).

Таблица 1  
Количественное и процентное распределение соматотипов среди мужчин разных групп исследования

Соматотипы	Группы исследования (n=176)	
	мужчины без цирроза печени (n <sub>1</sub> =139)	мужчины с циррозом печени (n <sub>2</sub> =37)
Гинекоморфный	23 (16,5%)	3 (8,1%)
Мезоморфный	47 (33,8%)	14 (37,8%)
Андроморфный	69 (49,7%)	21 (54,1%)

Так выявлено, что объекты гинекоморфного соматотипа в отличие от мужчин мезоморфного и андроморфного соматотипов обладают статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) меньшими значениями показателей веса печени и длины серповидной связки, наибольшими значениями этих показателей обладают объекты андроморфного соматотипа, мезоморфного занимают промежуточное положение. Меньшее значение веса печени у мужчин гинекоморфного соматотипа по-видимому связано со статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) наименьшими значениями показателей линейных размеров (длина, ширина, толщина) правой и левой долей по сравнению с объектами других соматотипов, значения линейных показателей печени которых принципиально не разнятся.

Органометрические параметры сосудов портальной системы печени объектов гинекоморфного соматотипа значимо ( $p < 0,05$ ) отличаются меньшими значениями по сравнению с параметрами представителей мезоморф-

Органометрические показатели печени трупов мужчин без цирроза разных соматотипов

Параметры	Соматотипы (n=139)			
	Гинекоморфный (n <sub>1</sub> =23)	Мезоморфный (n <sub>2</sub> =47)	Андроморфный (n <sub>3</sub> =69)	Уровень значимости р
Вес печени (кг)	1,33±0,02	1,54±0,04	1,87±0,06	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Длина серповидной связки (см)	8,33±0,04	11,41±0,18	13,56±0,39	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Длина правой доли (см)	17±0,04	17±0,21	18,47±0,25	p <sub>2,4,3-4</sub> <0,05
Ширина правой доли (см)	14±0,07	13,91±0,28	16,41±0,45	p <sub>2,4,3-4</sub> <0,05
Толщина правой доли (см)	7±0,04	8,33±0,18	8,93±0,23	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Длина левой доли (см)	13±0,07	11,33±0,25	14±0,34	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Ширина левой доли (см)	10±0,04	10,25±0,15	10,27±0,28	-
Толщина левой доли (см)	3±0,01	4,16±0,17	4,64±0,17	p <sub>2,3,2-4</sub> <0,05

ного и андроморфного соматотипов (табл. 3).

Выявлено, что для лиц гинекоморфного соматотипа группы без цирроза печени характерны наименьшие

повреждающего фактора на гепатоциты (развитию цирроза) и имеют меньшую возможность к регенерации.

Органометрические показатели сосудов печени трупов мужчин без цирроза разных соматотипов

Параметры	Соматотипы (N=139)				
	Гинекоморфный (n <sub>1</sub> =23)	Мезоморфный (n <sub>2</sub> =47)	Андроморфный (n <sub>3</sub> =69)	Уровень значимости р	
Портальная система	Количество	3,17±0,09	4,33±0,05	5±0,01	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Длина (мм)	5±0,02	6,58±0,27	6,28±1,11	p <sub>2,3,2-4</sub> <0,05
	Диаметр (мм)	1±0,01	2,03±0,09	3,38±0,08	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Кавальная система	Количество	4±0,04	3±0,01	2,42±0,07	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Длина (мм)	15,33±0,23	9±0,01	7,23±0,09	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Диаметр (мм)	4±0,03	1,83±0,08	2,53±0,15	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05

органометрические параметры сосудов портальной системы (количества, длины и диаметра), как в правой, так и в левой долях печени. Для лиц андроморфного соматотипа, наоборот, характерны наибольшие значения этих параметров. Объекты мезоморфного соматотипа занимают промежуточное положение.

Соматотипические особенности строения кавальной системы печени объектов гинекоморфного соматотипа кардинально противоположны. Выявлено, что мужчины данного соматотипа обладают значимо (p<0,05) большими значениями показателей количества сосудов, а также их длины и диаметра. Лица же андроморфного соматотипа обладают наименьшими значениями данных показателей. Объекты мезоморфного соматотипа занимают промежуточное положение (табл. 3). Выявлено, что значение показателей органометрических параметров печени и внутрипеченочных сосудов порто-кавальной системы мужчин без цирроза печени разных возрастных групп достоверно не отличаются.

Таким образом, по данным органометрии печени и ее порто-кавальной системы группы мужчин без цирроза можно сделать предварительный вывод о том, что у лиц гинекоморфного соматотипа независимо от возраста при значимо меньших значениях показателей органометрии (веса печени, длины, ширины и толщины долей), приток венозной крови по портальной системе значительно меньше относительно других соматотипов, а отток достаточно больше за счет более развитой системы печеночных вен, что значительно увеличивает нагрузку на гепатоциты. Лица же андро-

морфного соматотипа, обладая более развитой внутрипеченочной системой портальной вены, имеют слабо выраженную систему оттока (систему печеночных вен), то есть возникает несоответствие между объемами оттекающей и поступающей венозной крови, в большую сторону последней, что значительно увеличивает нагрузку на гепатоциты. Следовательно, объекты данного соматотипа более подвержены патологическому воздействию

Таблица 3

При исследовании органометрических параметров печени и ее порто-кавальной системы трупов мужчин с гистологически доказанным циррозом выявлено отсутствие статистически значимых отличий по показателям веса печени, длины, ширины и толщины долей печени у лиц разных возрастных групп и соматотипов. Исследования показали, что во всех коррозионных препаратах внутрипеченочные сосуды как кавальной, так и портальной систем, независимо от возраста и соматотипа характеризуются малым количеством, значительным диаметром и короткими, расширенными периферическими сосудами, дистальные концы которых «оплавлены» в виде «обгоревшего дерева» (табл. 4, 5; рис.3, 4).

Кроме того, обнаружено, что значения показателей сосудов портальной системы цирротически измененной печени превышают значения показателей сосудов кавальной системы в независимости от соматотипа и возраста.

Но, не смотря на выявленное отсутствие отличий параметров органометрии цирротически измененной печени мужчин разных соматотипов, соматотипиче-

Органометрические показатели сосудов печени трупов мужчин с циррозом разных соматотипов

Параметры	Соматотипы (N=37)				
	Гинекоморфный (n <sub>1</sub> =5)	Мезоморфный (n <sub>2</sub> =14)	Андроморфный (n <sub>3</sub> =18)	Уровень значимости р	
Портальная система	Количество	2,14±0,02	3,2±0,01	3,1±0,02	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Длина (мм)	8,2±0,3	11,2±0,05	14,12±0,21	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Диаметр (мм)	4,1±0,02	9,8±0,02	10,3±0,01	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
Кавальная система	Количество	3,5±0,02	3±0,01	2,12±0,05	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Длина (мм)	5,21±0,03	7,1±0,01	8,13±0,07	p <sub>2,3,2-4,3-4</sub> <0,05
	Диаметр (мм)	3,1±0,02	3,13±0,08	4,51±0,11	p <sub>2,4,3-4</sub> <0,05

скую предрасположенность к развитию цирроза печени нельзя исключать, поскольку количество лиц гинекоморфного соматотипа, задействованных в исследовании (n<sub>1</sub>=3 (8,1%)) значительно меньше количества объектов мезоморфного соматотипа (n<sub>2</sub>=14 (37,8%)), и более того – андроморфного (n<sub>3</sub>=21 (54,1%)).

Таким образом, проведенное исследование орнано-

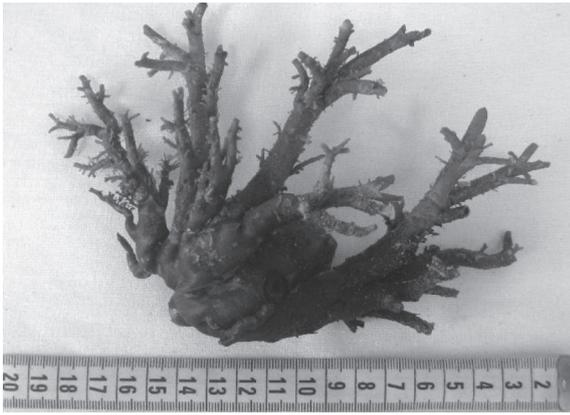


Рис. 3. Коррозионный препарат сосудов кавальной системы печени мужчины с гистологически доказанным циррозом 68 лет андроморфного соматотипа.

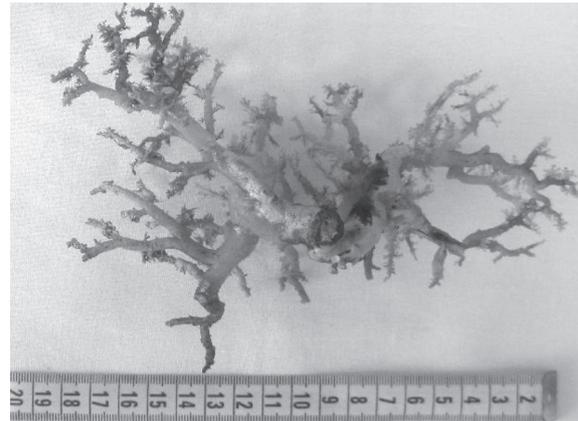


Рис. 4. Коррозионный препарат сосудов портальной системы печени мужчины с гистологически доказанным циррозом 57 лет мезоморфного соматотипа.

метрических особенностей печени и ее порто-кавальной системы подтверждает ранее сделанный вывод о том, что способность печеночной ткани к регенерации напрямую зависит от степени развитости внутрипеченочной кавальной и портальной систем, степень развития которых конституционально обусловлена.

Таблица 5

Органометрические показатели сосудов печени трупов мужчин с циррозом разных возрастных групп

Параметры		Возрастные группы (N=37)		
		36-60 лет (n1=16)	61-74 года (n2=21)	Уровень значимости р
Портальная система	Количество	3,15±0,02	3,2±0,12	–
	Длина (мм)	9,12±0,3	9,14±0,15	–
	Диаметр (мм)	4,1±0,02	4,2±0,12	–
Кавальная система	Количество	3,5±0,12	3,1±0,21	–
	Длина (мм)	5,21±0,13	5,1±0,11	–
	Диаметр (мм)	3,4±0,02	3,3±0,04	–

Сравнительный анализ органометрических параметров печени и внутрипеченочных порто-кавальных сосудов групп мужчин без цирроза и с циррозом печени также подтверждает конституциональную предрасположенность к развитию цирроза печени. Поскольку, установлено, что у лиц гинекоморфного соматотипа вес печени значимо ( $p<0,05$ ) меньше массы печени мужчин с циррозом того же соматотипа ( $1,33\pm 0,02$  кг и  $1,66\pm 0,12$  кг соответственно), при меньших значениях практически всех линейных параметров обеих долей.

Кроме того, установлено, что показатели сосудистого русла портальной системы лиц гинекоморфного соматотипа без цирроза печени значимо ( $p<0,05$ ) меньше тех же показателей у представителей гинекоморфного соматотипа с циррозом печени, а значения показателей кавальной системы лиц гинекоморфного соматотипа без цирроза печени значимо ( $p<0,05$ ) больше тех же показателей лиц гинекоморфного соматотипа с циррозом печени. Чего нельзя сказать о представителях мезоморфного и андроморфного соматотипов сравниваемых групп, которые имеют минимальные различия исследу-

емых показателей. Так, лица мезоморфного соматотипа без цирроза печени отличаются от лиц того же соматотипа с циррозом только лишь меньшими показателями сосудистого русла портальной системы, а именно, меньшими значениями показателей длины ( $6,58\pm 0,27$  см и  $11,2\pm 0,05$  см соответственно) и диаметра ( $2,03\pm 0,09$  см и  $9,8\pm 0,02$  см соответственно). При сопоставлении органометрических показателей лиц андроморфного соматотипа сравниваемых групп отличия ещё менее заметны. Установлено только меньшее значение диаметра сосудов портальной системы ( $3,38\pm 0,08$  см и  $10,3\pm 0,01$  см соответственно).

Анализ полученных данных позволяет определить соматотипически обусловленную склонность мужчин к развитию цирроза печени. Мужчины андроморфного соматотипа независимо от возраста обладают наименьшими значениями показателей системы оттока (кавальной системы) венозной крови от печени, но большими значениями показателей портальной системы.

Следовательно, увеличение длины и диаметра сосудов портальной системы могут быть трактованы как факторы, свидетельствующие о предрасположенности к циррозу печени.

В конечном итоге, изучение изменчивости органометрических параметров печени и внутрипеченочных сосудов порто-кавальной системы в зависимости от соматотипа мужчин позволило установить соматотипически выявляемые факторы риска развития цирроза печени. А проведенный сравнительный анализ органометрических показателей печени мужчин без и с циррозом может служить фактом конституциональной предрасположенности к необратимым изменениям в структуре печени у мужчин андроморфного соматотипа. Следовательно, визуальным ориентиром для выявления предрасположенности к циррозу печени у мужчин нужно считать андроморфный соматотип. При выборе тактики лечения цирроза печени врач должен учитывать соматотип мужчин, так как конституциональные особенности их организма связаны с особенностями строения порто-кавальной системы печени. Полученные данные об особенностях порто-кавального кровотока в зависимости от конституциональных особенностей индивидуума нужно учитывать при проведении оперативного лечения (TIPS) цирроза печени, осложненным синдромом портальной гипертензии, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и других осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Башкиров П.Н. Удельный вес тела человека в свете его

практического значения для антропологии и медицины // Вопр. антропологии. – 1958. – Вып. 2. – С.95-103.

3. Беков Д.Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека. – Киев:

Медицина, 1988. – 224 с.

4. Блюгер А.Ф., Залцмане В.К., Карташова О.Я. Ультрасонографическая патология печени // Электронно-микроскопический атлас. – Рига: Зинатне, 1989. – С.319.

5. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: Наркомпрос РСФСР, 1941. – 368 с.

6. Галант И.Б. Новая схема конституционных типов женщин // Казан. мед. журн. – 1927. – №5. – С.547-557.

7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

8. Горбунов Н.С., Николаев В.Г. Общая, частная и локальная конституция // Актуальные вопросы интегративной антропологии: матер. науч. конф. – Красноярск, 2001. – С.18-21.

9. Гузушвили Л.Л. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия. – М.: Медицина, 1972. – 117 с.

10. Ерамишанцев А.К. 50 лекций по хирургии // Под ред. В.С. Савельева. – М., 2003. – С.263-268.

11. Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М., Киценко Е.А. и др. Центральная и портальная гемодинамика при хирургическом лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // Клин. медицина. – 1991. – №6. – С.81-83.

12. Киценко Е.А., Заворотная Е.К. Результаты операции М.Д. Пациоры у больных циррозом печени и портальной гипертензией // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – №2. – С.80.

13. Клиорин А.И., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституции человека. – Л.: Наука, 1979. – 164 с.

14. Корнетов Н.А. Клиническая антропология: от дифференциации к интеграции медицины // Сиб. мед. журн. – Иркутск, 1997. – №3-4. – С.5-13.

15. Лебезев В.М. Портокавальное шунтирование у больных с портальной гипертензией: Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1994. – 213 с.

16. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М.: Медицина, 1985. – 112 с.

17. Назыров Ф.Г., Девятое А.В., Ибадов Р.А. и др. Сравнительный анализ различных вариантов центрального порто-системного шунтирования у больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – №2. – С.6-13.

18. Никитюк Б.А. Некоторые актуальные вопросы возрастной антропологии и генетики человека // Антропология 70-х годов. – М., 1972. – С.49-71.

19. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. – Красноярск, 2007. – 171 с.

20. Осипенко О.Г., Завеняна З.С., Багмет Н.Н. и др. Резекция

печени: ближайшие результаты 132 операций // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – №6. – С.28-36.

21. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

22. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 318 с.

23. Чуклин С.Н. Портальная гастропатия: патофизиологические и диагностические особенности // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – №12. – С.122-123.

24. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия человека. – Л.: Биомедгиз, 1935. – 323 с.

25. Banares R., Casado M., Rodriguez-Laiz J., et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93. №1. – P.75-79.

26. Bilbao J., Quiroga J., Herrero J., et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): current status and future possibilities // 7 Cardiovasc. Intervent Radiol. – 2002. – Vol. 25. – P.251-269.

27. Burgener R., Gutierrez O. Experimental intrahepatic portocaval shunts created in portal hypertension of balloon angioplasty catheters // Invest. Radiol. – 1988. – Vol. 23. №1. – P.24-29.

28. Cejna M., Peek-Radosavijevic M., Thuruher S., et al. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: initial experience with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis // Radiology. – 2001. – Vol. 221. №2. – P.437-446.

29. Colapinto R., Stronel L.R., Gildiner M., et al. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation // AJR. – 1983. – Vol. 140. №4. – P.709-714.

30. Haskal, Scott M., Rubin R. Intestinal varices: treatment with the trans jugular intrahepatic portosystemic shunt // Radiology. – 1994. – Vol. 191. №1. – P.183-187.

31. LaBerge J., Somberg K., Lake J., et al. Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. №4. – P.1143-1151.

32. Mateika J. The testing of physical efficiency // Am. J. Phys. Anthropol. – 1921. – Vol. 4. – P.223-230.

33. Tanner J.M., Davies P.S. Clinical longitudinal standard for height and height velocity for North American children // J. Pediatr. – 1985. – Vol. 107. №3. – P.317.

34. Tanner J.M. Physique, character and disease: a contemporary appraisal // Lancet. – 1956. – Vol. 2. – P.635-637.

**Информация об авторах:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра оперативной хирургии с топографической анатомией. Тел. 8-950-428-47-48. E-mail: chegevara-84@mail.ru; Русских Андрей Николаевич – ассистент, врач-хирург операционного блока МУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Красноярск; Самотёсов Павел Афанасьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации; Винник Юрий Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки и заслуженный врач РФ; Горбунов Николай Станиславович – д.м.н., профессор кафедры, декан лечебного факультета; Петрушко Станислав Иванович – д.м.н., профессор кафедры, врач-хирург первого хирургического отделения МУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Красноярск; Медведев Федор Викторович – клинический ординатор; Шабоха Анна Дмитриевна – студентка 4 курса педиатрического факультета

© ПАНТЕЛЕЕВА Н.М., ИЛЛАРИОНОВА Е.А. – 2010

#### АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Н.М. Пантелеева, Е.А. Илларионова

(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.** Определены оптимальные условия качественного и количественного определения противотуберкулезной многокомпонентной лекарственной формы, содержащей изониазид, пиразинамид и рифампицин с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии: градиентное элюирование в системе кислота ортофосфорная (рН 3,0) – ацетонитрил с линейным увеличением доли органического компонента от 0 до 65% за 15 мин при расходе элюента 100 мкл/мин, при температуре 35°C.

**Ключевые слова:** изониазид, пиразинамид, рифампицин, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

## ANALYSIS OF THE MULTICOMPONENT ANTITUBERCULAR MEDICINAL FORM BY THE METHOD OF HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

N.M. Panteleeva, E.A. Illarionova  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** There have been defined the optimum conditions of qualitative and quantitative determinations of the antitubercular multicomponent medicinal form, containing isoniazid, pirazinamide and rifampicin by means of the method of high performance liquid chromatography: gradient chromatography in system: acid orthophosphoric (pH 3,0) – acetone nitril with linear increase in share of the organic component from 0 to 65% for 15 min in expenditure of solvent 100 ml/min., at the temperature 35°C.

**Key words:** isoniazid, pirazinamid rifampicin high performance liquid chromatography.

Создание и внедрение новых высокочувствительных методик контроля качества лекарственных средств является одной из главных задач фармацевтической науки. Эффективность анализа лекарственных средств непосредственно связана с использованием физико-химических методов исследования. Всё большее практическое значение находят хроматографические методы анализа, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая обеспечивает высокую чувствительность, специфичность и экспрессность анализа.

Одной из главных проблем современной медицины является профилактика и лечение туберкулеза [1]. В связи с этим, совершенствование контроля качества лекарственных средств, обладающих противотуберкулезной активностью, является актуальной задачей.

Объектом настоящего исследования выбрана комбинированная противотуберкулезная лекарственная форма состава: изониазид, пиразинамид, рифампицин.

Целью настоящей работы являлось создание унифицированной методики анализа данной комбинированной лекарственной формы с использованием метода ВЭЖХ.

### Материалы и методы

В работе использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» с колонкой (75x2 мм), заполненной сорбентом Silasorb C18. В качестве стандартных веществ были использованы фармацевтические субстанции лекарственных веществ, содержание основного вещества в которых не ниже 99%, ацетонитрил «о.с.ч.», кислота ортофосфорная квалификации не ниже «х.ч.», спирт этиловый 95%, вода очищенная.

Спектры поглощения растворов лекарственных веществ регистрировали на спектрофотометре SHIMADZU UV-1601, UV-VISIBLE в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину pH контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ-74.

При статистической обработке экспериментальных данных использовали методы Стьюдента и Фишера. Обработку экспериментальных данных и уравнений регрессии методом наименьших квадратов выполняли с использованием пакета «Microsoft Excel Professional for Windows XP». Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Метод ВЭЖХ позволяет проводить разделение, идентификацию, количественное определение действующих веществ в присутствии специфических примесей и продуктов деструкции.

В качестве неподвижной фазы был выбран сорбент Silasorb SPH C18. Выбранный нами сорбент является неэндкеппированным, то есть остаточные силанольные группы силикагеля не экранированы и хроматографические пики основных соединений на таком сорбенте будут несимметричными.

При выборе подвижной фазы исходили из того, что анализируемые соединения (изониазид, пиразинамид) имеют полярный характер и согласно теории Хорвата

будут незначительно «прижиматься» к гидрофобной поверхности сорбента, так как могут активно образовывать водородные связи с неполярными компонентами подвижной фазы. Для таких соединений обычно используют воду с добавлением сильных элюэтов – ацетонитрила или метанола [2]. Рифампицин является неполярным соединением, поэтому требует присутствия в подвижной фазе сильного неполярного элюэнта.

Использование ацетонитрила имеет ряд преимуществ перед другими растворителями, например, метанолом: ацетонитрил хорошо пропускает в ближнем ультрафиолетовом диапазоне, обладает лучшей растворяющей способностью для проб. Смеси вода – метанол имеют большую вязкость по сравнению со смесями вода – ацетонитрил, что затрудняет использование колонок заполненных частицами сорбента 3 и 5 мкм при использовании водно-метанольных смесей. При градиентном элюировании колонки, работающие с системой вода – метанол, подвергаются действию больших давлений и быстрее выходят из строя. Также использование ацетонитрила предпочтительнее, в связи с тем, что метанол находится на предметно-количественном учёте, тогда как ацетонитрил к таким веществам не относится.

Экранирование остаточных силанольных групп достигается путем закисления подвижной фазы. Также учитывали, что в зависимости от pH среды, исследуемые вещества могут существовать в ионизированной и молекулярной формах. В кислой среде препараты входят на 99,9% в ионизированной форме. Поэтому в качестве элюэнта были использованы раствор кислоты ортофосфорной (pH 3,0) и ацетонитрил.

Таким образом, данная хроматографическая система является оптимальной для хроматографического анализа выбранных нами лекарственных препаратов.

В случае одновременного определения сильно различающихся по полярности соединений (изониазид – пиразинамид – рифампицин) изократическое элюирование становится нецелесообразным, так как при подаче сразу большого количества органического растворителя слабоудерживаемое соединение (изониазид) перестает удерживаться. В таких случаях используют градиентное элюирование, когда сила элюэнта (концентрация органического растворителя) в процессе хроматографирования повышается. Форма градиента подбиралась в соответствии с желательным временем и степенью разделения веществ.

Таким образом, при анализе исследуемой лекарственной формы оптимальными условиями хроматографирования компонентов прописи являются: градиентное элюирование в системе кислота ортофосфорная (pH 3,0) – ацетонитрил с линейным увеличением доли органического компонента от 0 до 65% за 15 мин при расходе элюэнта 100 мкл/мин, при температуре 35°C.

Методом остановки потока были записаны УФ спектры изучаемых веществ и определены их максимумы поглощения. Для регистрации УФ-спектров готовили стандартные растворы определяемых соединений с концентрацией 0,1-0,2 мг/мл. В качестве растворителя для приготовления стандартных растворов использовали смесь кислота ортофосфорная (pH 3) – ацетонитрил (1:1). Спектры регистрировали во время хромато-

графического анализа после остановки потока вблизи максимума пика (интервал длин волн 190-360 нм, шаг 2 нм). Для исследуемой лекарственной формы в качестве базовой была выбрана длина волны 254 нм, близкая к длинам волн максимального поглощения исследуемых веществ.

площадей пиков каждого лекарственного вещества в испытуемом и стандартном растворах. Расчеты выполнялись с использованием компьютерного программного обеспечения «МультиХром».

Результаты количественного определения лекарственных веществ в исследуемой комбинированной ле-

Таблица 1

Результаты количественного определения лекарственных веществ в исследуемой комбинированной лекарственной форме методом ВЭЖХ

Лекарственная пропись: Изониазид 0,3 г Пиразинамид 1,0 г Рифампицин 0,45 г	Лекарственные вещества	Метрологические характеристики (n=10, p=95%)						
		$\bar{X}$	S <sup>2</sup>	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta X$	E%	S <sub>r</sub>
	Изониазид	99,40	0,000006	0,0023	0,0007	0,0017	0,56	0,008
	Пиразинамид	99,38	0,00007	0,0084	0,0026	0,006	0,60	0,008
	Рифампицин	99,67	0,00002	0,0044	0,0014	0,0032	0,71	0,010

Для определения подлинности данных лекарственных средств регистрируются времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора, они должны соответствовать временам удерживания основных пиков на хроматограмме растворов стандартных образцов изониазида, пиразинамида и рифампицина. Время удерживания изониазида составило около 1,2 мин, пиразинамида – 4,8 мин, рифампицина – 13 мин.

Количественное определение изониазида, пиразинамида и рифампицина проводили, регистрируя значения

картвенной форме представлены в таблице 1.

Из представленных в таблице данных видно, что относительная ошибка определения по разработанной методике для изониазида составила 0,56%, для пиразинамида – 0,60%, для рифампицина – 0,71%.

Таким образом, нами определены оптимальные условия качественного и количественного определения комбинированной противотуберкулезной лекарственной формы, используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия: Практическое рук-во. – М., 2000. – 73 с.

2. Шатиц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии. – Рига: Зинатне, 1988. – 390 с.

**Информация об авторе:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 24-34-47, Пантелева Надежда Михайловна – аспирант; Илларионова Елена Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.х.н.

© ЖЕЛНИНА Т.П. – 2010

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ ВЫХАЖИВАНИЯ

Т.П. Желнина

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Б. Брусина)

**Резюме.** Для оценки влияния различных технологий выхаживания новорожденных на эпидемический процесс внутрибольничных гнойно-септических инфекций в акушерском стационаре с 1998 по 2008 гг. проведено сплошное непрерывное эпидемиологическое наблюдение за 23302 новорожденными. Показана высокая эпидемиологическая эффективность сочетания комплекса современных эпидемиологических и акушерских технологий в сравнении с применявшимися ранее. В основе технологий выхаживания новорожденного – принципы индивидуальной изоляции и экологического подход к условиям пребывания. Частота внутрибольничных инфекций новорожденных снизилась в 2,58 раза, инфекций желудочно-кишечного тракта – в 29 раз, кожи – в 6,5 раз, кандидозов – в 5,78 раз, конъюнктивитов – в 1,9 раза.

**Ключевые слова:** эпидемический процесс, технологии выхаживания новорожденного, внутрибольничные инфекции, эпидемиологическая эффективность.

### COMPARATIVE DESCRIPTION OF PYO-SEPTIC HOSPITAL INFECTION OF NEWBORNS IN DIFFERENT TECHNIQUES OF MANAGEMENT

T.P. Zhelnina

(Kemerovo State Medical Academy)

**Summary.** To estimate the influence of different neonates management techniques upon pyo-septic hospital infections epidemic process in obstetrical department during the period from 1998 to 2008 the complete continuous epidemic observation of 23302 newborns was carried out. High epidemiological efficiency of combination of modern complex of epidemiological and obstetrical techniques in comparison with the ones, previously used, has been revealed. The basis of neonates management techniques are the principles of individual isolation and ecological approach to the conditions of hospital stay. Frequency of hospital infection incidence in newborns 2,58 times decreased: gastrointestinal infections – 29 times, infections of skin – 6,5 times, candidiasis incidence – 5,78 times, conjunctivitis – 1,9 times.

**Key words:** epidemic process, neonates management techniques, hospital infections, epidemiological efficiency.

Приоритетным направлением работы современного акушерского стационара является обеспечение качества оказания медицинской помощи матери и ребенку, важная составляющая которого – защита от внутрибольничного инфицирования [4,5,7]. Отличительной особенностью эпидемического процесса внутрибольничных гнойно-септических инфекций является зависимость от применяемых медицинских технологий [12]. На протяжении последних десятилетий подходы к антиинфекционной защите лечебно-диагностического процесса в родовспоможении менялись от стремления к созданию абсолютно стерильных условий пребывания новорожденных до понимания важности экологического подхода [3,13,14,15].

Цель работы: оценка влияния различных технологий выхаживания новорожденных на эпидемический процесс внутрибольничных гнойно-септических инфекций.

### Материалы и методы

Сплошное непрерывное эпидемиологическое наблюдение за 23302 новорожденными в изучаемом акушерском стационаре с 1998 по 2008 гг. с микробиологическим мониторингом основных локусов (всего изучено 5818 штаммов бактерий). Статистическая обработка результатов (расчет средних величин, тенденций заболеваемости, корреляции показателей, рисков) выполнена с использованием программы WinPepi [10]. Значимость.

### Результаты и обсуждение

За период наблюдения зарегистрировано 3135 случаев перинатальных инфекций (134,54‰ [130,15; 138,93]), из которых 1456 (46,44‰ [43,87; 49,01]) расценены как внутрибольничные. Средний уровень заболеваемости внутрибольничными инфекциями за десятилетний период составил 62,49‰ [59,37; 65,61].

Многолетняя динамика заболеваемости имела выраженную тенденцию к снижению ( $S=-70,09$ ). К концу периода наблюдения частота внутрибольничных инфекций снизилась в 2,58 раза ( $p<0,05$ ) в сравнении с 1998 г. (рис. 1).

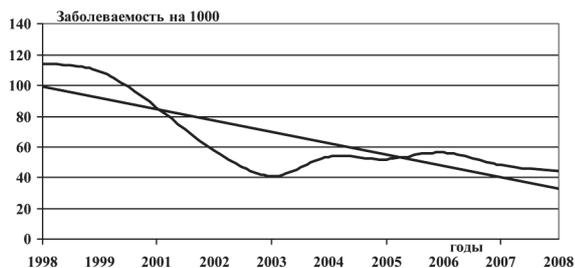


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости новорожденных внутрибольничными инфекциями в наблюдаемом стационаре в период с 1998 г. по 2008 г. (‰/‰).

Снижение заболеваемости было обусловлено как внедрением системы эпидемиологического надзора, так и изменением технологии работы родильного дома, которое предполагало при выхаживании новорожденных активное участие матери в уходе за своим ребенком, в том числе в палате интенсивной терапии, раннее прикладывание к груди, контакт «кожа-к-коже», «партнерские роды», совместное пребывание матери и ребенка. Кроме того, в родильном зале исключалась рутинная санация полости рта, желудка и обработка кожных покровов маслом (применялась только в случае обильного количества первородной смазки). Назначение докормов и допаиваний проводилось по строгим медицинским показаниям, использование сосок было прекра-

щено. Широко внедрялись принципы индивидуальной изоляции (роды в индивидуальном родильном зале, работа индивидуальными укладками, использование только разовых материалов и стерильных перчаток) и современные технологии обработки рук медицинского персонала с применением спиртосодержащих антисептиков, выполнение большинства манипуляций в палате. Обеспечивалась максимально ранняя (на 3-5 сутки) выписка из родильного дома.

Отмечалось неравномерное снижение заболеваемости. По темпу и скорости снижения десятилетний период можно условно разделить на два подпериода: с 1998 по 2003 гг. и с 2004 по 2008 гг.

Первый, включавший в себя 5 лет, характеризовался выраженной тенденцией снижения заболеваемости новорожденных с амплитудой колебаний от 114,53‰ [99,83; 129,23] в 1998 г. до 41,22‰ [33,34; 49,10] в 2003 г. ( $p<0,05$ ). Снижение было обусловлено изменением технологии работы с новорожденными. Второй пятилетний период отличался стабильностью, с незначительными колебаниями частоты внутрибольничных инфекций. Во втором периоде осуществлялось совершенствование внедренных технологий.

Максимальное снижение заболеваемости с (20,51‰ [13,89; 27,13] в 1998 г. до 0,70‰ [0,67; 2,07] в 2008 г.) отмечалось в группе инфекций желудочно-кишечного тракта, которое произошло вслед за отказом от сосок и необоснованных докормов ( $p<0,05$ ). Несомненно, что существенный вклад в снижение заболеваемости этой группы инфекций внесло раннее прикладывание к груди, способствующее колонизации кожи и кишечника новорожденного материнской микрофлорой [1,8]. В начале изучаемого периода, в течение первого часа жизни было приложено к груди только 29,1% детей. Заболеваемость инфекциями желудочно-кишечного тракта при этом составляла 20,51‰ [13,89; 27,13]. В последние годы доля новорожденных, приложенных к груди, достигла 90%, а заболеваемость инфекциями желудочно-кишечного тракта снизилась до единичных случаев. В результате внедренных мероприятий удалось добиться снижения заболеваемости этой патологией в 29 раз ( $p<0,05$ ).

Вместе с тем, несмотря на изменение технологии работы (контакт «кожа-к-коже», совместное пребывание), заболеваемость инфекциями кожи оставалась по-прежнему высокой. Снижение заболеваемости было достигнуто только после отказа от рутинной обработки кожных покровов новорожденных стерильным маслом как в родильном зале, так и в течение всего времени пребывания в родильном доме. Масло, образуя воздухо-непроницаемую пленку, закупоривает сальные железы, при нанесении на кожу способствует травматизации эпидермиса и возникновению микротравм, которые в дальнейшем легко инфицируются и приводят к инфекционным поражениям кожи [4]. Изменение технологии обработки кожных покровов привело к снижению заболеваемости инфекциями кожи в 6,5 раз (с 4,55‰ [1,39; 7,71] за 1998 до 0,70‰ [0,28; 1,68] в 2008 году,  $p<0,05$ ).

Многолетняя динамика заболеваемости внутрибольничными конъюнктивитами имела тенденцию к снижению. Первым важным и эффективным мероприятием стало использование для профилактики гонобленнореи тетрациклиновой мази, в спектр действия которой входит *Chlamydia trachomatis*. Многие авторы считают *Chlamydia trachomatis* основным возбудителем внутриутробных конъюнктивитов новорожденных: у 50% колонизированных хламидиями младенцев развивается конъюнктивит [2,6,9]. После замены сульфацила натрия тетрациклиновой мазью уровень конъюнктивитов снизился в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), но оставался достаточно высоким. Отказ от работы общим стерильным столом для утренней обработки новорожденных и переход на стерильные индивидуальные укладки способствовал дальнейшему снижению частоты внутрибольничных конъюнктивитов в 1,9 раза ( $p<0,05$ ). Однако следует от-

метить, что, по мнению офтальмологов [11], применение для профилактики конъюнктивитов новорожденных мазей не является оптимальным, так как мешает свободной проходимости *canalis lacrimalis*. Не вызывает сомнения необходимость дальнейшего совершенствования этой технологии.

После отказа от применения сосок произошло существенное снижение частоты кандидозов (с 38,70% [29,68; 47,72] в 1998 г. до 6,7% [3,7; 9,7] в 2008 г.,  $p < 0,05$ ), основную долю которых составляли кандидозы ротовой полости. С переходом на технологию работы по принципу «мать и дитя» регистрировались только единичные случаи кандидозов кожи и кишечника.

Замена дыхательных контуров на разовые, использование разовых катетеров для санации и кормления позволили снизить уровень заболеваемости пневмониями с 35,90% [27,2; 44,6] в 1998 г. до 15,87% [11,26; 20,48] в 2008 г., ( $p < 0,05$ ). Однако в последнее время отмечается тенденция к росту пневмоний, что связано с частым рождением детей с низкой массой тела и их длительным пребыванием на искусственной вентиляции легких.

Результатом внедрения новых технологий стало не только снижение заболеваемости, но и изменение структуры нозологических форм. В структуре заболеваемости в 2008 году преобладали конъюнктивиты (61,12% [52,61; 69,63]) и инфекции органов дыхания (35,71% [27,34; 44,08]) в 1998 году их доли составляли 44,28% [37,42; 51,14] и 31,35% [24,94; 37,76] соответственно. На инфекции желудочно-кишечного тракта, составившие пятую часть всей заболеваемости в 1998 году (17,91% [12,62; 23,2]), в 2008 году приходилось менее 2%. Доля инфекций кожи с 3,98% [1,28; 6,68] снизилась до 1,58% [0,6; 3,76]. Омфалиты, составившие в структуре заболеваемости в 1998 году 2,49% [0,31; 4,67], с переходом на разовые пупочные катетеры не регистрировались с 2003 года.

В этиологической структуре возбудителей бактериальных инфекций у детей в начале периода наблюдения преобладали *Staphylococcus spp.* (38,37% [34,37; 42,33]) *Enterococcus spp.* (30,76% [26,94; 34,58]) и *Escherichia*

*coli* (18,48% [15,03; 21,93]). В последующем отмечалось снижение доли грамотрицательной микрофлоры с 21% [14,28; 27,72] до 6% [1,84; 10,16]. В 2008 году также доминировали *Staphylococcus spp.*, однако их доля увеличилась до 69,87% [63,54; 76,2], *Enterococcus spp.* выделялись в 16,85% [11,95; 21,75] случаев, а 9,92% [5,8; 14,04] в структуре составили *Streptococcus spp.*

Частота развития гнойно-септических инфекций у недоношенных детей находится в обратно пропорциональной зависимости от гестационного возраста [5]. Наиболее часто внутрибольничные инфекции развивались у недоношенных, гестационный возраст которых менее 34 недель, новорожденных с перинатальной патологией и морфофункциональной незрелостью (относительный риск,  $RR = 7,2$  [5,2; 9,97]). Установлено, что среди новорожденных с признаками гнойно-септических инфекций только 35,01% [34,4; 35,62] с самого рождения и до выписки находились с мамой, остальные по различным причинам на некоторое время помещались в палаты, предназначенные только для новорожденных, либо в течение всего времени пребывали отдельно. Следует отметить, что только 28,03% [22,09; 33,97] детей с признаками внутрибольничных инфекций были приложены к груди сразу после рождения ( $RR = 3,66$  [2,64; 5,1]). Важными факторами риска присоединения гнойно-септических инфекций являлись низкая оценка при рождении ( $RR = 7,16$  [3,03; 16,94]), дополнительные манипуляции в родильном зале ( $RR = 3,6$  [2,29; 5,42]), масса новорожденного ( $RR = 3,25$  [2,34; 4,53]), искусственное вскармливание ( $RR = 3,0$  [2,16; 4,18]) и пребывание в палате интенсивной терапии ( $RR = 2,5$  [1,8; 3,49]). Меньшее влияние оказывали время рождения, наличие инфекций у матери и изменение околоплодных вод. Не установлено влияния на частоту внутрибольничных инфекций пола и продолжительности родов.

Таким образом, внедрение новых акушерских технологий в сочетании с качественным эпидемиологическим надзором приводит к выраженному снижению заболеваемости внутрибольничными инфекциями новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова В.Р. Характеристика кандидозной инфекции у новорожденных групп высокого перинатального риска // Рос. педиатрический журн. – 2002. – №1. – С.12-13.
2. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекций в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 2001. – №1. – С.21-26.
3. Егоричева С.Д., Авчинников А.В., Мокроусов И.В. и др. Внутрибольничные инфекции в родовспомогательных учреждениях: этиология, эпидемиология и профилактика // Эфферентная терапия. – 2005. – №1. – С.63-69.
4. Клинико-организационное руководство по организации работы акушерского стационара на основе новых технологий родовспоможения и инфекционного контроля. – М.: Институт здоровья семьи, 2006. – 84 с.
5. Ковалёва Е.П., Сёмина Н.А. Внутрибольничные инфекции в педиатрии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – №5. – С.4-6.
6. Малкова Е.М., Гришаева О.Н. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных методом полимеразной цепной реакции: метод. рекомендации для врачей. – Томск; Кольцово, 2000. – 25 с.
7. Монисов А.А., Лазикова Г.Ф., Фролочкина Т.Н. Состояние заболеваемости внутрибольничными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – №5. – С.9-11.
8. Нетребенко О.К. Питание грудного ребёнка и кишечная микрофлора // Педиатрия. – 2005. – №3. – С.53-57.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский, О.И. Стецюк, С.В. Сидоренко и др.; под ред. Л.С. Страчунского и др. – М.: Боргес, 2002. – 379 с.
10. Применение методов математической статистики при проведении эпидемиологического анализа: пособие под ред. В.В. Далматова. – Омск, 2002. – 80 с.
11. Современная офтальмология: руководство / Под ред. В.Ф. Данилевича. – СПб.: Питер, 2009. – 684 с.
12. Строганов В.П. Особенности эпидемиологии и микробиологии госпитальных инфекций // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2. №3. – С.96-98.
13. Feldman R., Eidelman A I, Sirota L., et al. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110. Pt 1. №1. – P.16-26.
14. Forcada-Guex M., Pierrehumbert B., Borghini A., et al. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. №1. – P.107-114.
15. Nygvist K.H., Kylberg E. Application of the Baby Friendly Hospital initiative to neonatal care: suggestions by Swedish Mothers of Very Preterm Infants // J Human Lactation. – 2008. – Vol. 24. №3. – P.252-262.

Информация об авторе: 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22-а, кафедра эпидемиологии; тел. (3842) 75-17-44; e-mail: gelnina75@mail.ru, Желнина Татьяна Петровна – аспирантка.

## ИЗМЕНЕНИЯ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ СТРУКТУР КОЖИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ С ПРИЗНАКАМИ НЕКРОЗА (III, IV СТЕПЕНИ)

И.А. Буланкина<sup>1</sup>, В.Ю. Лебединский<sup>2</sup>, В.Г. Изатулин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, зав. – к.м.н., доц. Т.И. Шалина, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; <sup>2</sup>Иркутский государственный технический университет, ректор – д.т.н., проф. И.М. Головных, кафедра физической культуры, зав. – доц. Э.Г. Шпорин)

**Резюме.** Проведенное исследование показало, что динамика изменений морфофункциональных характеристик и биомеханических свойств структур кожи при термическом воспалении с признаками некроза имеет как общие закономерности, так и особенности развития, определяемые интенсивностью воздействия альтерирующего фактора. Изучение напряженно-деформированных состояний структур кожи посредством измерения внутрикожного давления позволяет не только проследить динамику воспалительного процесса, но и является интегративным показателем различной степени повреждения её структур.

**Ключевые слова:** термический ожог, морфология, биомеханика структур кожи.

## CHANGES IN INTENSE-DEFORMED CONDITIONS OF SKIN STRUCTURES IN THERMAL BURN WITH ATTRIBUTES OF NECROSIS (III AND IV DEGREES)

I.A. Bulankina<sup>1</sup>, V.J. Lebedinskiy<sup>2</sup>, V.G. Izatulin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk State Technical University)

**Summary.** Carried out research has shown, that dynamics of changes in morphofunctional characteristics and biomechanical properties of structures of skin in thermal inflammation with attributes of necrosis has both the general regularities, and the features of development defined by intensity of influence of altering factor. Studying the intense-deformed conditions of skin structures by means of measurement of intradermal pressure allows not only to study the dynamics of inflammatory process, but also is an integrative index of various degree of its structures damage.

**Key words:** a thermal burn, morphology, biomechanics of skin structures.

Такие экстремальные состояния как ожоговая травма, до сих пор остаются одной из малоизученных проблем теоретической и практической медицины, хотя частота подобных поражений в последние годы резко возрастает. В связи с этим вполне понятен неослабевающий интерес исследователей к заживлению ожоговой раны и постоянное стремление к обеспечению оптимизации течения раневого процесса, определяющего исход ожоговой болезни в целом [3,4,5,9].

Однако дальнейшее развитие и совершенствование этого раздела медицинской науки невозможно без углубления ее теоретической базы, без внимательного изучения закономерностей морфофункциональных изменений [2,6,7] не только пострадавшего органа, но и всего организма в целом.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 144 беспородных белых крысах-самцах массой 130-150 граммов. У животных моделировались очаги воспаления (III«а», III«б», IV степени ожога) путем воздействия термического фактора: под эфирным наркозом на кожу спины наносили наконечником паяльника по 2 симметричных ожога с расстоянием 2 см друг от друга, время воздействия соответственно 2сек., 4сек., 8 сек. при  $t=250^{\circ}\text{C}$  [8]. Девять интактных животных служили контролем. Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 1, 12 часов, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30 сутки. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977г. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000)).

Исследование морфофункциональных свойств кожи осуществлялось комплексом методов, включавшим: гистологическое изучение (окраски: гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон и на коллаген по М.К. Васильцову [1]); морфометрию. У каждого экспериментального животного измерение внутрикожно-

го давления (ВКД) осуществлялось как перед опытом, так и при выведении животных из эксперимента.

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием программного продукта Statistica 6.0, которая включала: проверку вариационных рядов на нормальность, расчет средних показателей (арифметической средней, среднего квадратичного отклонения, ошибки среднего показателя). Сравнение средних значений двух нормальных выборок осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, экстенсивные показатели сравнивали по критерию хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p<0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении очага термического ожога были выявлены четкие и последовательные изменения морфофункционального состояния структур кожи в различные сроки и периоды течения воспалительного процесса. Моделирование ожогов разной степени вызывает ответные реакции кожи различной выраженности, зависящие от интенсивности воздействия альтерирующего фактора.

При морфологическом исследовании кожи при ожоге III«а» степени дерма кожи выглядит полнокровной, отечной. На момент травмы наблюдается гибель эпидермиса. Животное ведет себя очень беспокойно. Поверхность покровных тканей белесоватой окраски или же покрыта сухим струпом. Сосудистый рисунок отсутствует, болевая и тактильная чувствительность снижены.

Микроскопически верхние слои кожи инфильтрованы большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, что приводит к некрозу не только эпидермиса, но и прилегающих участков дермы. К концу 5-х суток эксперимента наблюдается уменьшение сосудистых реакций и снижение посттравматического отека, показатели относительного объема основного вещества (рис. 1) значимо не различаются с контролем. На 7-е сутки течения воспаления кожа превращается в сухую, тонкую «корочку», покрытую плотным струпом.

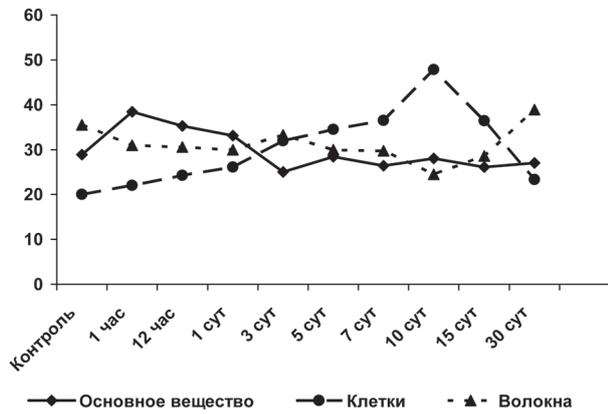


Рис. 1. Динамика изменения относительного объема основного вещества, соединительнотканых клеток и волокон.

К 10-м суткам воспаления выявляется максимальное увеличение клеток, количество которых в последующем (к 30-м суткам) уменьшается до значений в контроле. Значимое увеличение относительного объема соединительнотканых волокон отмечается только на 30 сутки и связано с формированием грубого рубца. Раневой процесс протекает с нагноением, очищение раны длится 2-3 недели, заживление происходит через 4-6 недель за счет краевой и островковой эпителизации (из сохранившихся дериватов кожи), нередко с образованием стойкой пигментации или гипертрофических и келоидных рубцов.

Величина ВКД в начале воспалительной реакции (1-й час) значительно повышалась (на 50-70%) и составляла  $55,2 \pm 1,2$  мм водн. ст., что значимо ( $p < 0,05$ ) превышает значения этого показателя в контроле.

В дальнейшем значения ВКД ( $p < 0,01$ ) снижаются по сравнению с предыдущим сроком и на 1-е сутки составляют  $43 \pm 1,6$  мм водн. ст., а к концу 3-х суток эксперимента (на 40-50%) –  $39,2 \pm 0,7$  мм водн. ст. ( $p < 0,01$ ).

В этот срок и на остальном протяжении течения термического воспаления отмечается незначительное колебание значений показателя, но они значимо друг от друга не отличаются. Так, на 7-е сутки его величина составляет  $41,2 \pm 0,7$  мм водн. ст., а к концу наблюдения (30-е сутки) не возвращается к исходному состоянию ( $40,7 \pm 1,0$  мм водн. ст.), но значимо ( $p < 0,01$ ) выше чем в контроле. На границе с интактной тканью отмечалось повышение величин ВКД по сравнению с его параметрами в центре очага воспаления.

Морфологическая картина ожога III «б» степени еще более выражена и наблюдается выраженный некроз не только эпидермиса, но и всех слоёв кожи, имеющих вид плотных сухих буровато-коричневых струпов с различимым в их толще рисунком тромбированных вен. Струп не берется в складку, спаян с подлежащими тканями. Болевая и тактильная чувствительность отсутствуют. Животное также ведет себя очень беспокойно, что характеризует сильную боль.

Наблюдается гибель эпидермиса и глубже лежащих тканей. К концу 7-х суток эксперимента на границе некротизированной дермы с подлежащими тканями располагается лейкоцитарный вал с большим количеством фибробластов. Гнойно-демаркационное воспаление продолжается 2-3 недели.

Спустя 30 суток от начала воспалительной реакции, секвестрируемые некротические массы полностью уходят. На дне центральных отделов раны находится фиброзный экссудат. Большая часть раны покрыта 5-7

слоями регенерирующего эпителия. В подлежащей соединительной ткани выявляется большое количество фибробластов и плотноупакованных коллагеновых волокон. Новообразованная соединительная ткань очень бедна сосудами, придатки кожи в ней отсутствуют. К концу наблюдения нет полного завершения воспалительного процесса.

Измерение ВКД в начале эксперимента (1-й час) выявляет еще большие её величины ( $p < 0,01$ ) по сравнению с ожогом III «а» степени ( $61,0 \pm 0,8$  мм водн. ст.) и их превышение на 70-90% исходных значений (табл. 1; рис. 2). В дальнейшем (1-е сутки) наблюдается значимое её снижение ( $54,5 \pm 1,7$  мм водн. ст.) как относительно значений в предыдущем сроке ( $p < 0,05$ ), в контроле ( $p < 0,01$ ), так и при ожоге III «а» степени ( $p < 0,01$ ).

На 3-и сутки развития термического воспаления отмечается значимое ( $p < 0,01$ ) снижение значений показателя, и он имеет самые низкие данные на всем протяжении воспалительного процесса ( $42,7 \pm 0,6$  мм водн. ст.). В последующем, на протяжении всего периода пролиферации отмечается увеличение его значений, хотя значимо они друг от друга не отличаются. Так, на 7-е

Таблица 1

Характеристика показателей ВКД в очаге термического поражения (мм водн. ст.)

Степень ожога	1 час	p	1 сутки	p	3 сутки	p	7 сутки	p	30 сутки	p
III «а» степень (n=45)	$55,2 \pm 1,2$	**	$43 \pm 1,6$	**	$39,2 \pm 0,7$	**	$41,2 \pm 0,7$	**	$40,7 \pm 1,0$	**
III «б» степень (n=45)	$61 \pm 0,8$	**	$54,5 \pm 1,7$	**	$42,7,6$	**	$43,8 \pm 0,7$	**	$46,3 \pm 1,2$	**
IV степень (n=45)	$65,2 \pm 1,1$	**	$56,8 \pm 1,1$	**	$46,2 \pm 0,6$	**	$49,2 \pm 0,7$	**	$51,8 \pm 0,9$	**

- с контролем;  
- с предыдущим сроком: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

сутки они составляют  $43,8 \pm 0,7$  мм водн. ст., а к концу 30-х суток повышаются до  $46,3 \pm 1,2$  мм водн. ст., значимо ( $p < 0,01$ ) превышая значения как в контроле, так и при ожоге III «а» степени.

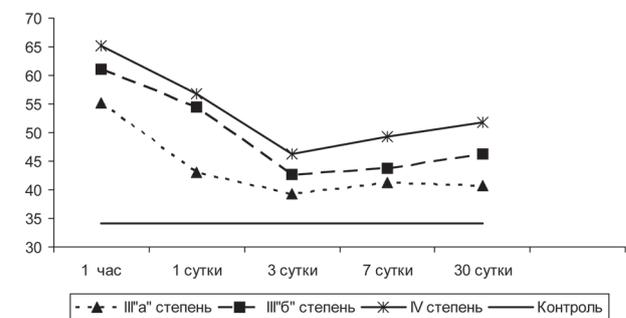


Рис. 2. Динамика изменений величин ВКД в очаге термического воспаления.

При ожоге IV степени морфологические изменения кожи наиболее выражены, характеризуются некротизацией всех её слоёв, подкожножировой клетчатки, фасций и мышц. Образуется плотный и толстый струп, иногда черного цвета с признаками обугливания. Омертвевшие ткани отторгаются медленно, особенно при глубоком поражении подлежащих образований. Часто возникают гнойные осложнения. Сохранные участки раны еще покрыты струпом. Таким образом, клинические и морфологические проявления при термической травме усиливаются по направлению от ожогов III «а» к IV степени. Так, если при ожогах III «а» степени отмечается только гибель эпидермиса, покраснение и отек кожи, то при ожогах IV степени – некроз всех её слоёв и подлежащих тканей, что говорит о выраженности воздействия альтерирующего фактора.

В то же время, в начале течения воспалительного процесса (1-й час) величина ВКД достигала максимальных (по сравнению с другими ожогами) значений – 65,2±1,1 мм водн. ст. (повышение более 90%), что значимо (III«а» –  $p < 0,01$ ; III«б» –  $p < 0,05$ ) превышает параметры величины, как при различной их степени интенсивности, так и в контроле ( $p < 0,01$ ).

В последующем, до конца периода альтерации отмечается постепенное значимое ( $p < 0,01$ ) снижение его величины и к концу 1-х суток она составляет 56,8±1,1 мм водн. ст., а на 3-и сутки эксперимента – 46,2±0,6 мм водн. ст. В то же время, на протяжении периода пролиферации (7-е -30-е сутки эксперимента ( $p < 0,05$ )) она вновь значимо повышается (49,2±0,7 мм водн. ст.), а к его концу (30-е сутки) – практически не отличается от значений в предыдущем сроке, но более значима ( $p < 0,01$ ) по сравнению с ожогами III«б» степени и уже составляет 51,8±0,9 мм водн. ст.

Следует также отметить то, что наблюдается уменьшение значений этого показателя по направлению от центра к периферии очага поражения, а на границе ожоговой травмы с интактной тканью выявляется его повышение, которое наиболее интенсивно по сравнению с ожогами других степеней.

Таким образом, при ожогах различной интенсивности в первые часы эксперимента наблюдается выраженный подъем значений величин ВКД, который тем больше, чем тяжелее травма. Величина ВКД не возвращается на протяжении эксперимента к исходным значениям: сохраняется в последующие сроки на одном уровне (III«а» степень) или к концу периода пролиферации вновь (III«б», IV степени) значимо повышается. Кроме этого, отмечается уменьшение этого показателя по направлению от центра к периферии ожога, а на границе с интактной тканью – его повышение по сравнению с центром очага воспаления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы областной научно-практической конференции стоматологов. – Иркутск, 1971. – С.69-70.
2. Буланкина И.А. Разработка принципов оптимизации наложения швов на основе выяснения закономерностей морфофункциональных изменений структур кожи при воспалении различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1998. – 20 с.
3. Изатулин В.Г. Пролактин в механизмах формирования воспалительно-репаративных процессов при экстремальных состояниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 37 с.
4. Корваля Х.Ф., Паркс Д.Х. Ожоги у детей. – Пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – 512 с.
5. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. – М.: Медицина, 1982.

На основании проведенного исследования выявлено, что динамика изменения напряженно-деформированных состояний (НДС) структур кожи при ожогах с признаками некрозов (III, IV степени) в начале воспалительной реакции характеризуется первичным повышением значений ВКД. Причем, их величина прямо пропорциональна силе воздействия альтерирующего фактора. Так, при ожогах III«а» степени увеличение результатов составило 60%, при ожогах III«б» степени – 81%, а при ожогах IV степени – 90% и более. К концу периода альтерации (3-и сутки) наблюдается снижение напряженности тканевых структур. Вторичный подъем характеристик НДС структур кожи выявляется к концу наблюдения (30-е сутки), который особенно выражен при ожогах III«б» (36%) и IV степеней (46%), в то время как при ожогах III«а» степени он менее значим (22%). Следовательно, высокие значения показателей напряженности тканевых структур свидетельствуют о большей тяжести течения воспаления и более выраженными изменениями морфофункциональных характеристик структур органа.

Динамика развития ожогового процесса характеризуется разнородностью выраженности и продолжительности его фаз. Так, при ожогах III«а» степени процесс заживления кожи завершается к 30-м суткам, при ожогах III«б» степени к этому времени наблюдается только отторжение струпа, а при ожогах IV степени воспалительный процесс еще далек от завершения, поскольку идет формирование и отторжение струпа. Впоследствии воспалительный процесс завершается формированием рубца различной степени выраженности. Так, при ожогах III«а» степени он бледный, незначительный, легко смещается относительно подлежащих тканей. При ожогах III«б» степени он более плотный, соединен с подлежащими тканями, а при ожогах IV степени его размеры больше, чем площадь повреждения, он плотно спаян с подлежащими тканями.

– 336 с.

6. Лебединский В.Ю. Напряженно-деформированные состояния структур органов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 42 с.
7. Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. – Иркутск: Изд-во ИГМИ, 1987. – 150 с.
8. Сорокин А.А., Лебединский В.Ю. Тканевое давление в оценке воспалительной реакции кожи при термическом ожоге // Управление морфогенезом тканей и органов в процессах адаптации. – Иркутск, 1989. – Ч. 1. – С.118-119.
9. Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Расулов М.Ф., Крашенинников М.Е., Зайденов В.А. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга эффективнее эмбриональных фибробластов стимулируют регенерацию глубоких ожоговых ран // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2003. – Т. 136. №8. – С.220.

**Информация об авторах:** г. Иркутск, ул. Красного восстания, 3; тел. 24-33-61. Буланкина Ирина Анатольевна – доцент кафедры анатомии человека ИГМУ, к.м.н.; Лебединский Владислав Юрьевич – профессор кафедры физической культуры ИрГТУ, д.м.н.; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ИГМУ, д.м.н.

© ПУРЛИК И.Л., БЕЛОБОРОДОВА Е.В., БЕЛОБОРОДОВА Э.И. – 2010

#### ВЛИЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ НА ХАРАКТЕР МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕПАТОЦИТОВ И СОСТАВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

И.Л. Пурлик

(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, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Белобородова)

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ морфологических параметров гепатоцитов, воспалительного инфильтрата в различных зонах печеночного ацинуса при хроническом вирусном гепатите С до и после интерферонотерапии (интрон-А). Установлено, что специфическая противовирусная терапия способствует уменьшению

гидропической, жировой дистрофии как перипортальной, так и интралобулярных зон. В случаях ответа на лечение интерфероном при ХВГС установлено снижение доли фибробластов, плазматических клеток в воспалительном инфильтрате портальных трактов и уменьшение количества лимфоцитов внутри долек при одновременном повышении моноцитов II-III зон.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, интерферонотерапия, морфология.

## INFLUENCE OF INTERFERON THERAPY ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN HEPATOCYTES AND STRUCTURE OF INFLAMMATORY INFILTRATE IN LIVER IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

I.L. Purlik

(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary.** A comparative analysis of morphological parameters of hepatocytes, inflammatory infiltrate in different zones of hepatic acini in chronic viral hepatitis C before and after interferon treatment (Intron-A) has been conducted. It has been found that specific antiviral therapy promotes reduce of hydropic and fatty dystrophy of both periportal zone and intralobular one. In cases of response to interferon treatment in chronic viral hepatitis C it has been established the decrease of the share of fibroblasts, plasma cells in the inflammatory infiltrate of portal tracts, and reducing the number of lymphocytes within the lobules, in simultaneous increase of monocytes in II-III zones of hepatic acini.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, interferon treatment, morphology.

Число больных и носителей HCV-инфекции в Российской Федерации более 2 млн. человек [1,4]. Нелеченный хронический вирусный гепатит С (ХВГС) более чем в 70% случаев заканчивается цирротической или опухолевой трансформацией [2,8]. Интерферонотерапия остается «золотым стандартом» лечения ХВГС [2,3,8]. Это касается использования как обычного интерферона, его пегилированной формы в виде монотерапии, так и в сочетании с рибавирином [5,6,9,10].

Известно, что целью противовирусной терапии является устойчивое подавление репликации вируса с целью предупреждения дальнейшего повреждения и предотвращения цирротической перестройки [3,6,9,10]. Несмотря на довольно длительное применение препаратов интерферона при лечении ХВГС, работ, посвященных морфологическому анализу биоптатов печени до и после противовирусной терапии, достаточно мало [6,10]. Крайне немногочисленные исследования часто лишь сообщают о снижении выраженности некроза, фиброза, не раскрывая более подробный характер повреждения печеночных клеток и воспалительного инфильтрата печеночной паренхимы. Практически во всех исследованиях не учитывается зональная гетерогенность составляющих печеночной дольки, не оцениваются количественные характеристика как гепатоцитов, так и клеток воспаления. Морфологическая оценка характера изменений в печени после терапии интерфероном ХВГС позволит оценить динамику гистологических параметров в печени для уточнения благоприятного или неблагоприятного действия лекарственного вещества.

В этой связи, имеется настоятельная необходимость в подробной качественной и количественной оценке морфологических параметров гепатоцитов и воспалительного инфильтрата в зависимости от локализации в различных зонах печеночного ацинуса до и после лечения интерфероном HCV-инфекции.

Цель работы: оценить влияние интерферонотерапии на характер повреждения, регенераторных изменений гепатоцитов, состав воспалительного инфильтрата в различных зонах печеночного ацинуса при ХВГС.

### Материалы и методы

В данное клинко-морфологическое исследование вошло 39 больных, страдающих ХВГС, у которых был получен вирусологический ответ на терапию интерфероном (интерферон альфа2b, Интрон-А). Длительность лечения составила у всех больных 12 месяцев в дозе 3 млн. ЕД. 3 раза в неделю. В группу наблюдения вошло 20 женщин (51,3%) и 19 (48,7%) мужчин. Средний возраст вошедших в наблюдение составил 32,5±5,5 лет.

Больные были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, предполагаемого возраста инфицирования. Все больные имели двукратное подтверждение обнаружение маркеров гепатотропного вируса типа С серологическим методом, ПЦР (в том числе real time PCR). Критерии включения в данное исследование: репликация вируса, повышение трансаминаз до 3-5 норм, регистрация гистологической активности, портального и порто-портального фиброза (по данным первичного биопсийного исследования, отсутствие цирроза, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно-расширенных вен, асцита и др. признаков декомпенсации в анамнезе; концентрация билирубина менее 2 мг/дл; стабильно нормальная концентрация альбумина; нормальное протромбиновое время (увеличение 3 с); число лейкоцитов более 3 тыс./мкл; число тромбоцитов более 70 тыс./мкл; нормальная сывороточная концентрация креатинина. В данное исследование не вошли больные с опийной наркоманией, алкогольной болезнью, описторхозной инвазией.

Изучался биопсийный материал, полученный от 39 больных ХВГС за период наблюдения на базе отделения гастроэнтерологии ОГУЗ ТОКБ с 2004 по 2006 год. На момент забора первичного материала больные не получали какую-либо терапию, в том числе противовирусную. Повторная биопсия проведена через 15,5±2,5 дня после окончания интерферонотерапии. Пункционная биопсия печени выполнена стандартной иглой Менгини (диаметр 1,4-1,6 мм, длина 70-88 мм). 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 степени активности (A) и стадии хронизации (F) по шкале METAVIR (1994) [7]. Кроме этого, проводилась качественная и количественная оценка гистологических параметров гепатоцитов, таких как гидропическая, жировая дистрофия, липофусциноз, число дву- и трехядерных гепатоцитов, количество печеночных клеток с гиперхромией, гипертрофией и пикнозом. Качественной и количественной оценке подвергались воспалительный инфильтрат портальных трактов, представленный нейтрофилами, лимфоцитами, фибробластами, плазматитами, моноцитами и эозинофилами. Проведена сравнительная оценка показателей в I (перипортальной) зоне и II-III (интралобулярной) зонах. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Значения представлены в виде Me и верхнего и нижнего квартилей (Q1:Q3). Обсуждаются различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Таблица 3

Сравнительная характеристика воспалительного инфильтрата портальных трактов при ХВГС до и после интерферонотерапии (%), (Me; Q1:Q3)

Показатели	До лечения	После	P <sub>I-II</sub>
	(n=39)	(n=39)	
Нейтрофилы	0,6 0,4:1,2	0,5 0,2:0,8	0,79
Эозинофилы	0 0:0,2	0 0:0,2	0,99
Моноциты	42,2 27,9:56,5	44,2 28,5:57,3	0,71
Лимфоциты	48,0 39:64,0	50,1 31,2:60,5	0,74
Фибробласты	4,0 2,8:6,3	2,0 1,8:4,2	<0,0001
Плазматциты	5,1 1,6:6,5	2,2 1,6:2,5	<0,0001

Нами было установлено, что интерферонотерапия (интрон-А) снижает выраженность дистрофических изменений печеночных клеток пограничной пластинки, а именно, уменьшает число гепатоцитов, находящихся в состоянии жировой и гидропической дистрофии. Так, если на момент начала терапии процент гепатоцитов с признаками гидропической дистрофии было 8,5%(Q1=0: Q3=14), то после проведения специфического лечения – 4,2 %(Q1=0: Q3=6,5) (p<0,0001) (табл. 1). Количество печеночных клеток с жировыми включениями до лечения было 3,4% (Q1=2: Q3=7), после терапии – 1,1%(Q1=0: Q3=4) (p<0,0001). Противовирусное лечение способствовало также снижению частоты обнаружения моноцеллюлярных некрозов. Так, число клеток с пикнозом ядра до назначения интерферона составляло 0,4% (Q1=0: Q3=4,1), а после – 0,1% (Q1=0: Q3=1,8) (p<0,0001). По другим показателям регенераторной и компенсаторной активности гепатоцитов пограничной пластинки значимых различий между группами не обнаружено (табл.1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика гепатоцитов I зоны печеночного ацинуса при ХВГС до и после интерферонотерапии (%), (Me; Q1:Q3)

Показатели	До лечения	После	P <sub>I-II</sub>
	(n=39)	(n=39)	
Гидропическая дистрофия	8,5 0:14	4,2 0:6,5	<0,0001
Жировая дистрофия	3,4 2:7,0	1,1 0:4,0	<0,0001
Липофузиоз	0 0:0	0 0:0,1	0,99
Двухядерные и трехядерные	5,1 3,2:5,5	5,0 3,3:6,8	0,85
Гиперхромия ядер	2,6 0,8:5,4	2,8 0,6:6,1	0,7
Гипертрофия ядер	3,0 2,8:5,8	3,4 2,2:5,1	0,45
Пикноз ядер	0,4 0:4,1	0,1 0:1,7	<0,0001
«Песочные» ядра	0 0:0,1	0 0:0,2	0,99

В ходе исследования было обнаружено, что противовирусная терапия положительно влияла на выраженность дистрофических изменений интралобулярных гепатоцитов – она уменьшала их. При повторной биопсии после лечения интерфероном мы отметили значимое уменьшение числа печеночных клеток II-III зоны

Таблица 2

Сравнительная характеристика гепатоцитов II-III зон печеночного ацинуса при ХВГС до и после интерферонотерапии (%), (Me; Q1:Q3)

Показатели	До лечения	После	P <sub>I-II</sub>
	(n=39)	(n=39)	
Гидропическая дистрофия	12,0 0:14,5	5,5 2:10,5	<0,0001
Жировая дистрофия	3,1 2:5	1,2 0:3	<0,0001
Липофузиоз	0 0:0	0 0:0	ns
Двухядерные и трехядерные	5,0 3,4:5,9	5,1 3,4:6,1	0,76
Гиперхромия ядер	2,8 0,6:4,8	2,8 0,5:6,2	0,98
Гипертрофия ядер	3,0 2,3:5,1	3,2 2,4:5,3	0,71
Пикноз ядер	0,5 0:3,1	0,4 0:3,8	0,88
«Песочные» ядра	0 0:0,3	0 0:0,3	ns

с явлениями гидропической дистрофии (p <0,0001) (табл. 2). Количество интралобулярных гепатоцитов, нагруженных липидами до терапии составило 3,1 % (Q1=2,0:Q3=5,0), после окончания – 1,2% (Q1=0:Q3=3,0) (p<0,0001). Интерферонотерапия не влияла существенным образом на характер регенераторных и компенсаторных изменений гепатоцитов, расположенных во II и III зонах.

Сравнительный анализ воспалительного инфильтрата портальной зоны позволил установить, что, противовирусное лечение с достижением вирусологического ответа существенным образом не оказывает значимого влияния на процент нейтрофилов (p=0,79), эозинофилов(p=0,99), лимфоцитов(p=0,74), моноцитов(p=0,71). (табл. 3).

В тоже время, нами было выявлено, что противовирусное лечение (интрон-А) приводит к существенному снижению количества фибробластов (p<0,0001), плазматцитов (p<0,0001) в воспалительном инфильтрате портальных трактов (табл. 3).

Таблица 4

Сравнительная характеристика воспалительного инфильтрата II-III зон печеночного ацинуса при ХВГС до и после интерферонотерапии (%), (Me; Q1:Q3)

Показатели	До лечения	После	P <sub>I-II</sub>
	(n=39)	(n=39)	
Нейтрофилы	0,6 0,2:1,2	0,5 0,2:0,6	0,91
Эозинофилы	0 0:0,3	0 0:0,4	0,99
Моноциты	30,2 17,2:46	58,0 28,1:67,2	<0,0001
Лимфоциты	61,5 39:72,0	32,2 21,2:60	<0,0001
Фибробласты	5,0 3,7:5,9	5,1 3,9:5,9	0,85
Плазматциты	2,2 0:3,5	2,2 0:4,1	0,98

Сравнительный анализ воспалительного инфильтрата внутри долек до и после интерферонотерапии выявил некоторые различия (табл. 4). Было обнаружено, что после противовирусного лечения происходит снижение количества лимфоцитов (p<0,0001) и повышения числа моноцитов (p<0,0001), располагающихся во II и III зонах. При этом противовирусное лечение не влияло на процент нейтрофилов (p=0,91), эозинофилов (p=0,99), фибробластов (p=0,85) и плазматцитов (p=0,98), располагающихся внутри долек.

Таким образом, данные настоящего исследования позволяют говорить о том, что интерферонотерапия определяет характер морфологических изменений гепатоцитов и состав воспалительного инфильтрата

та разных зон печеночного ациноса. Специфическая противовирусная терапия (интрон-А) способствует уменьшению гидропической, жировой дистрофии как перипортальной, так и интралобулярных зон при ХВГС. Лечение интерфероном существенным образом не влияет на характер регенераторных изменений гепатоцитов как пограничной пластинки, так и II-III зоны печеночного ациноса.

В случаях ответа на лечение интерфероном при ХВГС установлено снижение доли фибробластов, плазматических клеток в воспалительном инфильтрате пор-

тальных трактов, и уменьшение количества лимфоцитов внутри долек при одновременном повышении пролиферативных моноцитов II-III зон.

Возможно, что уменьшение количества фибробластов в портальном тракте может косвенно определять будущее не столь избыточное коллагенообразование, то есть замедление темпов фиброобразования. Исчезновение «плазматизации» портального воспаления после противовирусного лечения, вероятно, определяет снижение роли аутоиммунного компонента, как правило, отягчающего течение хронической вирусной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. № 1. – С.20-25.
2. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV инфекции // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2002. – Т. 4. №2. – С.20-37.
3. Сологуб Т.В., Волчек И.В., Нестеров Н.Н. Комбинированная терапия Интроном А и Ребетолом – современный стандарт в лечении гепатита С // Terra Medica nova. – 2000. – №3. – С.3-4.
4. Шахгильдян И.В. Вирусные гепатиты В и С в России: Эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики // Актуальные пробл. гепатологии: Эпидемиология вирусных гепатитов. – М., 2002. – С.12-20.
5. Brillianti S., Garson J., Foli M., et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa – resistant chronic hepatitis C. // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P.812-817.

6. Ching N., Lumeng J., Pang G. Interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis C: early experience // Hawaii Med J. – 1998. – Vol. 57. №12. – P.735-739.
7. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group // Hepatology. – 1994. – Vol. 20. Pt 1. – P.15-20.
8. Mauss T., Berg S., Rockstroh J.K., Sarazini C. Hepatology; a clinical textbook. – Duesseldorf, Germany: Flying Publisher, 2009. – 501 p.
9. McHutchison J., Gordon S., Schiffman M., et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N Engl Med. – 1999. – Vol. 340. №15. – P.1208-1210.
10. Prado K., Patzina R., Bergamaschi D., Focaccia R. Histological response study of chronic viral hepatitis C patients treated with interferon alone or combined with ribavirin // Braz J Infect Dis. – 2008. – Vol. 12. №5. – P.362-367.

**Информация об авторах:** 634063, Томск, ул. Сергея Лазо, дом 27, корп. 1 кв. 61, тел. (3822) 68-10-50, E-mail: igor0812@rambler.ru; Пурлик Игорь Леонидович – доцент, к.м.н.

© КИТАЕВА Ю.Ю. – 2010

### НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОВЕК

Ю.Ю. Китаева

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, зав. – д.м.н. О.В. Антонов)

**Резюме.** Для обоснования целесообразности проведения ранней диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей и подростков с хронической болезнью почек до формирования хронической почечной недостаточности проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 57 больных нефрологического отделения городской детской больницы №3 г. Омска. При анализе клинических признаков остеопении наиболее часто встречались ломкость ногтей, быстрая утомляемость, ломкость и выпадение волос, изменение осанки и боли в нижних конечностях. При проведении денситометрического исследования у 23,8% больных выявлено снижение минеральной плотности костной ткани на одном из обследуемых участков (Distal radius или Midshaft tibia), у 42,9% признаки остеопении отмечались на обоих исследуемых участках.

**Ключевые слова:** фосфорно-кальциевый обмен, хроническая болезнь почек, денситометрия.

### PHOSPHORIC-CALCIUM METABOLISM IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASE

Y.Y. Kitaeva

(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** To substantiate the early diagnosis of phosphoric-calcium metabolism disorders suitability in children and adolescents with chronic renal disease before chronic renal failure forming a clinical, laboratory, and instrumental examination of 57 patients hospitalized to nephrological department of Omsk Municipal Children's Hospital №3 was carried out. Brittleness of nails, sclerotherix, loss of hair, rapid fatigability, change in posture, and pain in lower extremities most often were found when osteopenia clinical features were analyzed. In the densitometric study in 23,8% of patients mineral bone tissue density lowering localized on one of the inspecting sites (Distal radius or Midshaft tibia) was found. In 42,9% of the patients osteopenia signs were determined on both inspected sections.

**Key words:** phosphoric-calcium metabolism, chronic renal disease, densitometry.

Заболевания почек оказывают значительное влияние на состояние костной ткани. Патология почек как фактор риска развития вторичного остеопороза занимает одно из ведущих мест [4]. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, способствующие развитию мета-

болических болезней костной системы, встречаются при различной почечной патологии [8]. Наиболее часто встречается описание формирования почечной остеопении или остеодистрофии при развитии у детей хронической почечной недостаточности [5], особенно у

больных, находящихся на лечении гемодиализом [3]. Но до сих пор остается не изученным вопрос, на какой стадии хронической болезни почек начинает развиваться дефицит массы костной ткани. Диагностика остеопороза в России в 98,0% случаев осуществляется после возникновения эпизода атравматического перелома и, более чем в 75,0% случаев при повторных переломах [1,2,7]. Почки являются ключевым органом в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и костного ремоделирования как в физиологических, так и патологических условиях, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов нарушения фосфорно-кальциевого обмена, особенно в детском и подростковом возрасте [8,9].

Цель работы: обосновать целесообразность проведения ранней диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей и подростков с хронической болезнью почек до формирования хронической почечной недостаточности.

### Материалы и методы

Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 57 больных нефрологического отделения МУЗ «Детская городская клиническая больница №3» г. Омска с наличием хронической болезни почек. Критериями включения являлись: проживание на территории г. Омска, возраст больных от 0 до 17 лет, наличие хронических заболеваний почек, длительность настоящего заболевания не менее 1 года. Критерии исключения: длительность заболевания менее 1 года, наличие сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и/или эндокринной системы, наличие синдрома дисплазии соединительной ткани, наличие острой вирусной инфекции, наличие хронической почечной недостаточности. Контрольную группу составил 21 здоровый ребенок в возрасте от 3 до 15 лет, наблюдавшийся в МУЗ «Детская городская поликлиника №2 им. В.Е. Скворцова» г. Омска. Информированное согласие родителей пациентов было получено, однако, инвазивных методов исследования, выходящих за рамки обязательного обследования в профильном отделении, проведено не было.

Клиническое обследование детей предусматривало тщательный сбор анамнеза: жалобы с их детализацией, анамнез заболевания и жизни, наследственность, социальные и бытовые условия жизни ребенка, характер питания. При расспросе особое значение придавалось оценке клинических признаков остеопороза.

Лабораторное обследование включало биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена, уровень ионизированного кальция, остеокальцина и 25-ОН-Витамин D.

Инструментальные исследования включали ультразвуковое исследование почек, ультразвуковую остеоденситометрию (ультразвуковой остеоденситометр Sunlight Omnisense 7000, США).

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA-6, БИОСТАТИСТИКА, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05 [6].

### Результаты и обсуждение

При проведении анализа клинических признаков остеопении выявлено, что такой показатель, как ломкость ногтей регистрировалась у наибольшего числа больных с хроническими заболеваниями почек – 56,5%

детей, тогда как в контрольной группе данный показатель был зарегистрирован лишь у 4,76% детей ( $p < 0,001$ ). Быстрая утомляемость, особенно после физической нагрузки, выявлялась у 43,5% больных (контрольная группа – 28,57%,  $p < 0,05$ ). Такие проявления, как ломкость и выпадение волос, изменение осанки и боли в нижних конечностях фиксировались приблизительно в равных количествах и составляли 39,1%, 39,1% и 34,8% соответственно. В группе контроля ломкость и выпадение волос регистрировались у 19,05% детей ( $p < 0,01$ ), боли в нижних конечностях – у 14,29% ( $p < 0,005$ ). Изменение осанки в контрольной группе отмечалось у 28,57% детей и не имело статистически значимых отличий от больных основной исследуемой группы. Значительное реже у детей основной группы регистрировались патология зубов в виде множественного кариеса, потускнения эмали (17,4%), боли в пояснице (13,0%) и суставах (13,0%), и так же не имели статистически значимых различий с показателями детей контрольной группы (33,3%, 14,29% и 14,29% соответственно). Наличие деформации грудной клетки было выявлено у 8,7% больных с хроническими болезнями почек (в группе контроля – 4,7%,  $p < 0,05$ ).

Из результатов исследования видно, что такие показатели, как содержание кальция, калия, магния и фосфора в сыворотке крови было в пределах нормы. Отмечалось умеренное повышение активности общей щелочной фосфатазы – фермента, косвенно отражающего активность процесса костеобразования. Других возможных причин повышения активности данного фермента у наблюдаемых детей не было выявлено.

Суточная экскреция кальция и фосфатов с мочой была в пределах нормы. При исследовании одного из доступных маркеров резорбции костной ткани – молярного соотношения кальция и креатинина в утренней порции мочи, так же не было выявлено отклонений от нормы.

При проведении исследования содержания ионизированного кальция в сыворотке крови у детей с хронической болезнью почек выявлено снижение данного показателя, что косвенно может свидетельствовать о дефиците витамина D3. Такие показатели, как остеокальцин и 25-ОН-Витамин D у исследуемой группы детей находились в пределах нормы ( $n=23$ ).

Проведено денситометрической исследование на участках скелета Distal radius и Midshaft tibia для определения снижения минеральной плотности костной ткани ( $n=21$ ). Выявлено, что у 33,3% (18,76-47,82%) обследованных детей изменения по результатам денситометрии отсутствовали. У 23,8% (10,66-36,94%) было выявлено снижение минеральной плотности костной ткани на одном из обследуемых участков, тогда как на втором участке скелета признаков остеопении зарегистрировано не было. У 42,9% (27,64-58,16%) больных с хроническими болезнями почек при проведении денситометрии, признаки остеопении отмечались как на участке Distal radius, так и на Midshaft tibia, что говорит о наличии у этих детей более выраженных признаков снижения минеральной плотности костной ткани. Кроме того, было отмечено, что скорость клубочковой фильтрации и, соответственно, стадия хронической болезни почек, определяла изменения по данным денситометрии: чем ниже была скорость клубочковой фильтрации, тем более выраженными были изменения по результатам денситометрии.

Таким образом, из результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования детей и подростков с хронической болезнью почек видно, что на ранних стадиях данного заболевания до формирования хронической почечной недостаточности имеются признаки нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Т.Г., Максимова О.Г. Распространенность остеопенического синдрома у детей Приморского края // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. №6. – С.146-149.

2. Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней // Лечащий врач. – 2006. – №2. – С.69-72.

3. Добронравов В.А., Волков М.М., Мнускина М.М. и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом диализе // Нефрология. – 2006. – Т. 10. №4. – С.31-36.

4. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. Остеопороз при заболеваниях почек: материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии» – М., 2002. – С.29-33.

5. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П. и др. Остеопороз у детей: учебное пособие. – М., 2002. – 52 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. Максикова Т.М., Меньшиков А.М., Меньшикова Л.В. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 74. №7. – С.93-96.

8. Чумакова О.В., Картамышева Н.Н. Регуляция фосфорно-кальциевого обмена: участие почек в процессах костного ремоделирования: материалы II Российского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии». – М., 2002. – С.63-68.

9. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism // Nephrol Dial Transplant. – 2000. – Vol.15. Suppl.5. – P.2-7.

**Информация об авторе:** 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, тел. (3812) 74-02-34, e-mail: kitaeva1980@mail.ru. Китаева Юлия Юрьевна – ассистент.

© ШИРИНСКАЯ Н.В. МАЗУРОВ В.И., АХМЕДОВ В.А., МУРАСОВ В.В., КИРИЧЕНКО Н.П. – 2010

### СТРУКТУРА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ПРИЕМА НПВП

Н.В. Ширинская<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>2</sup>, В.А. Ахмедов<sup>3</sup>, В.В. Мурашов<sup>1</sup>, Н.П. Кириченко<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Бюджетное учреждение Омской области «Клинический диагностический центр», гл. врач – В.Г. Колоколов, отдел контроля качества, зав. – к.м.н. Н.В. Ширинская, отдел эндоскопических исследований, зав. – Н.П. Кириченко; <sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. О.Г. Хурцилава, кафедра терапии №1 им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии, зав. – д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.И. Мазуров; <sup>3</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

**Резюме.** В статье описаны особенности эндоскопических изменений пищевода у больных с остеоартрозом на фоне приема ингибиторов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2. Наиболее часто эзофагиты диагностировались в возрастной группе от 41 до 60 лет у лиц, принимавших НПВП в постоянном режиме, а также наблюдалось некоторое увеличение числа изменений слизистой пищевода у лиц, принимавших НПВП в непостоянном режиме, причем с возрастом возрастала тяжесть этих изменений, появлялись эрозии.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, остеоартроз, поражения пищевода, ингибиторы циклооксигеназы.

### STRUCTURE OF ENDOSCOPY CHANGES OF THE ESOPHAGUS AT PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AFTER USE NSAIDS

N.V. Shirinskaya<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>2</sup>, V.A. Akhmedov<sup>3</sup>, V.V. Murasov<sup>1</sup>, N.P. Kirichenko<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Omsk State Medical Diagnostic Center, <sup>2</sup>St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, <sup>3</sup>Omsk State Medical Academy)

**Summary.** In this article describes the features endoscopy changes of an esophagus mucosa at patients with osteoarthritis receiving therapy by COX-1 and COX-2. In most cases esophageal injury was diagnosed in age group from 41 till 60 years in persons who use the NSAIDs in a constant mode, and also some increase in number of changes of esophageal mucous at the persons who use NSAIDs in a changeable mode was observed, and meaning of these changes with the years increased, and the erosion of mucosa were diagnosed.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), esophageal injury, inhibitors of cyclooxygenases.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для лечения воспалительных процессов уже более 100 лет. Одним из наиболее частых побочных эффектов НПВП является поражение желудочно-кишечного тракта.

Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта связано как с непосредственным повреждением НПВП, большинство из которых являются органическими кислотами; так и с ингибированием циклооксигеназы-1, в результате которого происходит торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке, уменьшение опосредованной выработки простагландинами защитной слизи и бикарбонатов [4].

В тоже время данных о поражениях пищевода при приеме НПВП не так много. Известно, что употребление НПВП в два раза увеличивает риск эзофагита, вплоть до язвенного, и возникновение стриктур [3,6,7]. Однако, в основном, исследование проводились на больных с ревматоидным артритом.

Цель исследования выявить и оценить эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода у лиц с

остеоартрозом на фоне как постоянного так и не постоянного приема НПВП.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 504 больных с остеоартрозом. Среди обследованных: мужчин – 211 (41,86%), женщин – 293 (58,14%) в возрасте от 19 до 75 лет. Все больные были разделены на три группы:

1 группа – больные с остеоартрозом, не получающие терапию НПВП (97 больных);

2 группа – больные с остеоартрозом получающие терапию НПВП от случая к случаю (по требованию) (213 больных);

3 группа – больные с остеоартрозом постоянно получающие терапию НПВП (194 больных). Кроме этого было проведено разделение больных по возрастам: до 40 лет, от 41 до 60 лет и свыше 60 лет. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Из исследования исключались больные с сахарным диабетом, хронической почечной и гепатоцеллюляр-

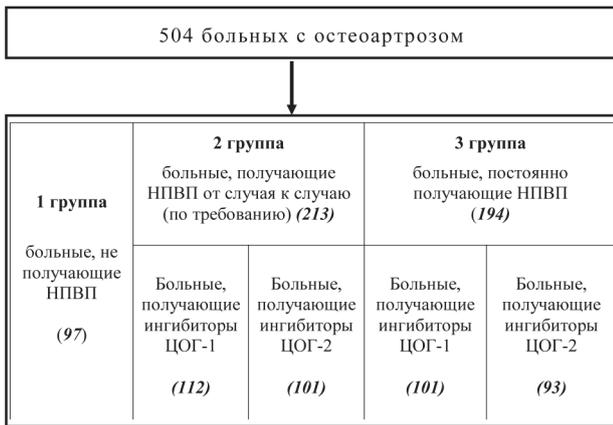


Рис. 1. Дизайн клинического исследования.

ной недостаточностью, беременностью; с симптомами тромбоземболических процессов (в т.ч. в анамнезе), некорректируемой артериальной гипертензией, верифицированной онкологической патологии всех локализаций.

Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета программ Excel. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (в %) значений. Для оценки значимости различия (p) между выборочными долями рассчитывался z-критерий. Для оценки влияния тех или иных факторов применялся метод одно-, двухфакторного дисперсионного анализа качественных и количественных признаков для пропорциональных и неравномерных комплексов. Изменения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Эндоскопические признаки изменения слизистой пищевода наблюдались у 21 (12,6%) больных, постоянно принимавших НПВП (рис. 2). У 15 (9%) больных это были явления катарального эзофагита и у 9 (3,6%) – эрозивного. Различия, по отношению к больным, не принимавшим НПВП, а также к принимавшим их непостоянно, оказались статистически незначительными ( $p > 0,1$ ). В тоже время в возрастной группе 41-60 лет частота эзофагитов достигла 21,3%, причем 8,5% – это эрозивные эзофагиты. В группах до 40 лет и свыше 60 лет эзофагиты встречались в 10,0 и 7,0% соответственно ( $p < 0,05$ ).

■ Катаральный эзофагит ■ Эрозивный эзофагит □ Язва пищевода

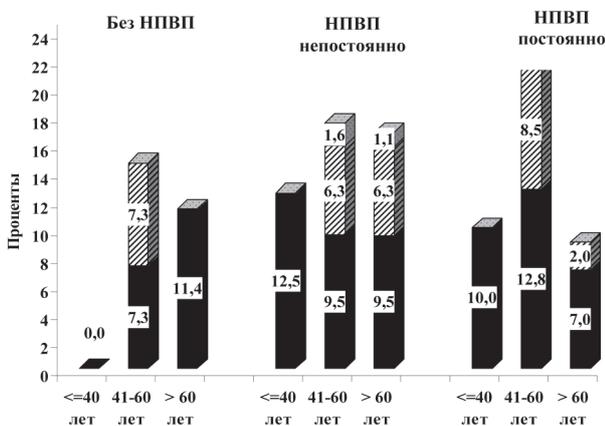


Рис. 2. Частота поражений пищевода в зависимости от возраста и характера применения ингибиторов (в процентах).

В группе больных, которые принимали НПВП непостоянно, эндоскопические признаки поражения слизистой наблюдались несколько чаще (у 30 (16,5%) больных), причем 18 (9,9%) из них приходились на больных с катаральным эзофагитом, а 10 (5,5%) – эрозивным. В этой же группе были зарегистрированы 2 больных с язвами пищевода, по 1 – в группах 41-60 лет и старше лет.

В возрасте до 40 лет включительно при эндоскопическом обследовании диагностировали только катаральные признаки поражения пищевода у 12,5% у больных, принимавших НПВП непостоянно ( $p > 0,1$ ).

В возрастных подгруппах 41-60 лет и старше 60 лет частота поражений пищевода оказалась несколько больше и составила 17,4% и 16,9% соответственно, однако и в этом случае различия оказались статистически незначимыми ( $p > 0,1$ ). Как видно из представленных данных (рис. 2), эрозивный эзофагит наблюдались у 6,3% больных в возрасте от 41 до 60 лет, и старше 60 лет, причем различия по отношению к подгруппе больных в возрасте до 40 лет статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Как и ожидалось, реже всего, у 11 (11,3%) больных, поражения пищевода встречались в контрольной группе, не получавших НПВП, в т.ч. у 8 (8,2%) – с признаками

■ Катаральный эзофагит ■ Эрозивный эзофагит

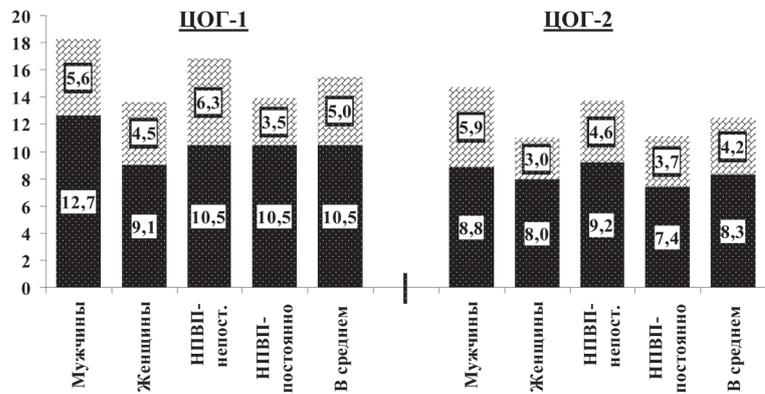


Рис. 3. Частота поражений пищевода в зависимости от половой принадлежности, вида НПВП и характера их применения (в процентах).

катарального эзофагита и 3 (3,2%) – эрозивным эзофагитом. У больных в возрасте до 40 лет эндоскопическое исследование не выявило изменений слизистой пищевода, в то время как в возрастных группах 41-60 лет и старше 60 лет частота таких поражений оказалась существенно больше и составила 14,6% ( $p < 0,001$ ) и 11,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. По мере увеличения возраста обследуемых статистически значимо росла частота выявления катарального эзофагита ( $p < 0,001$ ). Явления эрозивного эзофагита наблюдались в этой группе только у больных в возрасте от 41 до 60 лет.

Интересным оказался факт, что характер поражений слизистой пищевода, обнаруженных при эндоскопическом обследовании, существенно не зависит от вида нестероидных противовоспалительных препаратов.

Так, совокупной группе больных, которые принимали ингибиторы ЦОГ-1, частота изменений слизистой пищевода составила 15,5%, в т.ч. катарального эзофагита – 10,5% и эрозивного эзофагита – 5,0%. Это несколько больше, но не существенно ( $p > 0,1$ ), чем в аналогичной группе больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2, в которой общая распространенность поражений пищевода составила 12,5%, (катаральный эзофагит – 8,3% и эрозивный – 4,2%).

Среди больных мужского пола эндоскопические признаки эзофагита встречались несколько чаще, чем у женщин, однако, различия были статистически незначимыми ( $p > 0,1$ ).

Поражения пищевода у больных, принимавших

ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 непостоянно, составили 16,8% и 13,8% соответственно, что несущественно больше, чем у больных, принимавших эти же ингибиторы, но постоянно – 14% и 11,1% соответственно ( $p > 0,1$ ).

Таким образом, по данным нашего исследования наиболее часто эзофагиты диагностировались в возрастной группе от 41 до 60 лет – принимающие НПВП в постоянном режиме (отмечалась тенденция к увеличению числа и тяжести поражения пищевода) ( $p < 0,05$ ).

Кроме этого наблюдалось некоторое увеличение числа изменений слизистой пищевода у больных, принимавших НПВП в непостоянном режиме, причем с возрастом возрастала тяжесть этих изменений, появлялись эрозии ( $p < 0,05$ ). Такую тенденцию можно объяснить влиянием ингибиторов ЦОГ на процессы апоптоза и пролиферации эпителиоцитов пищевода, так как развитие катарального эзофагита сопровождается повышением активности пролиферации, а эрозивного – активацией апоптоза в сочетании со снижением пролиферативной активности эпителиоцитов пищевода [1].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чаплыгин Н.В. Оценка динамики патологического процесса и эффективности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по состоянию клеточного обновления эпителиоцитов пищевода: Автореф. дис...канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 20 с.
2. Avidan B., Sonnenberg A., Schnell T. G., et al. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – Vol. 13. №9. – P.1095-1099.
3. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2004. – Vol. 3. – P.58-61.
4. Laneuville O., Breuer D.K., Dewitt D.L., et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // J Pharmacol

Exp Ther. – 1994. – Vol. 271. №2. – P.927-934.

Известно, что простагландины оказывают цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, но нет исчерпывающих данных, о том, сохраняется ли такой эффект в пищеводе. Защитная роль слоя слизи и бикарбонатов в пищеводе также не ясна. В тоже время, учитывая данные о повреждающем действии НПВП на слизистую желудка, возникающем в ответ на ингибирование синтеза простагландинов, можно предположить наличие аналогичного механизма и в пищеводе [8].

Данные исследований об отрицательном действии НПВП на давление и функцию нижнего пищеводного сфинктера и приводящие к желудочно-пищеводному рефлюксу, что и повышает вероятность всасывания препаратов и накопления их в слизистой оболочке пищевода, несколько противоречивы [2,5]. Скорее всего, неизменная слизистая пищевода относительно резистентна к НПВП, но при наличии гастроэзофагеального рефлюкса возможно появление эзофагита, в том числе эрозивного и язвенного [1,7]. В любом случае данная проблема требует дальнейшего детального изучения.

5. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38. №4. – P.527-536.
6. Scheiman J., Patel P., Henson E., Nostrant T. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90. №5. – P.754-757.
7. Semble E., Wu W., Castell D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and esophageal injury // Semin. Arthritis Rheum. – 1989. – Vol. 19. №2. – P.99-109.
8. Taha A., Angerson W., Knill-Jones R., Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complication low-dose aspirin and antithrombotic therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. №4. – P.489-495.

**Информация об авторах:** 644010, г. Омск -10, а/я 5988, e-mail: n.shirinskaya@mail.ru, Ширина Наталья Владимировна – заведующая отделом, к.м.н.; Мазуров Вадим Иванович – проректор по клинической работе, заведующий кафедрой терапии, чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н.; Ахмедов Вадим Адильевич – профессор, д.м.н.; Мурасов Владимир Владимирович – врач-эндоскопист, к.м.н.; Кириченко Наталья Петровна – заведующая отделом.

© КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., ГОЛУБЕВ С.С., РАЕВСКАЯ Л.Ю. – 2010

### ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦОГ-2 В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНЫХ ПУЗЫРЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, С.С. Голубев, Л.Ю. Раевская  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова; Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков)

**Резюме.** Изучен уровень экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчных пузырей, полученных от больных хроническим калькулезным холециститом после холецистэктомии. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% – в гладкомышечных, в 57% – в стромальных клетках, в 71% – в стенках сосудов, в 37% – синусах Рокитанского-Ашоффа. Выявлены положительные корреляции между выраженностью воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов.

**Ключевые слова:** экспрессия циклооксигеназы-2, хронический калькулезный холецистит, асептическое воспаление.

### THE ENHANCED LEVEL OF CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION IN THE GALLBLADDER WALLS IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Н.М. Козлова, Я.Л. Турюмин, С.С. Голубев, Л.Ю. Раевская  
(Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, ESSC SB RAMS, Irkutsk Regional Diagnostic Centre)

**Summary.** The level of COX-2 expression in the gallbladder wall was studied depending on the degree of intensity of inflammation in the pts with chronic calculous cholecystitis after cholecystectomy. The increase of COX-2 expression in the gallbladder wall was determined in 86% of the smooth muscle cells, in 81% of the epithelial cells, 71% of the vascular smooth

muscle cells, 57% of the stromal cells and 37% of the Rokitansky-Aschoff sinuses. Positive correlations were revealed between the degree of inflammation in the gallbladder wall and the degree of COX-2 expression in the smooth muscle cells and the vascular smooth muscle cells.

**Key words:** the cyclooxygenase-2 expression, chronic calculous cholecystitis, aseptic inflammation.

В настоящее время начало хронического некалькулезного холецистита связывают с развитием асептического воспаления в слизистой оболочке желчного пузыря (ЖП) [2].

Некалькулезный холецистит представляет собой начальную стадию калькулезного холецистита, то есть еще до развития камней в желчном пузыре уже обнаруживаются литогенные свойства желчи [1].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) вовлечена в воспалительный ответ при хронических холециститах [13]. Повышение экспрессии циклооксигеназы-2 обнаружено в препаратах ЖП, полученных после холецистэктомии (ХЭ) при хронических холециститах, а также при экспериментальном остром холецистите [5,9,14]. Степень экспрессии циклооксигеназы-2 в строме ЖП при хроническом холецистите значительно выше, чем в норме [5].

При анализе современной литературы нам не встретилось исследований, посвященных уровню экспрессии ЦОГ-2 в зависимости от выраженности воспаления при хронических холециститах.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучить уровень экспрессии циклооксигеназы-2 в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ).

#### Материалы и методы

Проводили гистологическое исследование (n=52) и иммуноморфологическое исследование (n=21) стенки желчных пузырей, полученных во время холецистэктомии у больных ХКХ. Кроме того, была обследована контрольная группа желчных пузырей (гистологическое исследование), полученных при аутопсии умерших от заболеваний, не связанных с патологией органов пищеварения (без наличия камней и признаков воспаления в желчном пузыре) (n=21).

Микроскопическое исследование стенки желчного пузыря проводилось после стандартной фиксации 10% нейтральным формалином и подготовки микропрепарата. Окраска гистологических препаратов проводилась гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Для количественного морфометрического изучения объектов и их подсчета была использована система компьютерного анализа цветового изображения «ВидеоТест – Морфо 4,0». Количественные измерения проводились в 3-х препаратах (дно, тело, шейка желчного пузыря) в 5 репрезентативных полях со стандартной измерительной рамкой при увеличениях x50, x100, x200 и x400. При исследовании препаратов проводилась количественная оценка следующих параметров: 1. Количество клеточных элементов воспаления в поле зрения; 2. Лимфо-плазмацитарный индекс; 3. Среднее число нейтрофилов в поле зрения; 4. Среднее число эозинофилов в поле зрения; 5. Среднее число плазматических клеток в поле зрения. Кроме того, полуколичественно определяли интенсивность воспалительного инфильтрата, наличие острого или хронического воспаления, метаплазии, воспаление в синусах Рокитанского-Ашоффа, наличие очаговой и диффузной лимфоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки.

Иммуноморфологическое исследование проводили по протоколу DakoCytomation с первичным моноклональным антителом Cyclooxygenase-2 (Novocastra). Экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в стенке желчного пузыря оценивали полуколичественно.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Значимость

различий определяли по критерию  $\chi^2$ -Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Показатели считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря после холецистэктомии у больных ХКХ (n=52) преобладали: 1) слабо выраженные (52% – в дне, 56% – в шейке, 46% – в теле) и умеренно выраженные признаки хронического воспаления (40% – в дне, 29% – шейке, 56% – в теле); 2) очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (79%); 3) диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (21%); 4) умеренно выраженная атрофия слизистой оболочки ЖП (44% – в дне, 52% – в шейке, 48% – в теле); 5) умеренно выраженный склероз стенки (54% – в дне, 52% – в шейке, 58% – в теле); 6) умеренно выраженная гипертрофия мышечного слоя (44% – в дне, 56% – в шейке, 44% – в теле); 7) метаплазия по желудочному типу (29% – в дне, 25% – в шейке, 29% – в теле). Все приведенные гистологические изменения значимо различались по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Наши результаты согласуются с данными литературы [1,2,3].

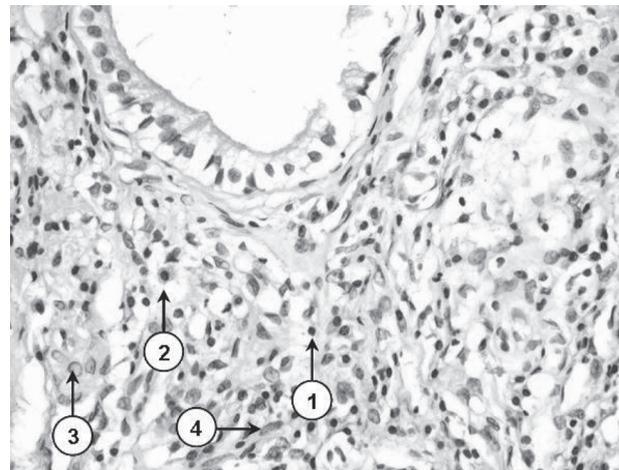


Рис. 1. Хронический воспалительный инфильтрат. Лимфоциты (1), плазматические клетки (2), макрофаги (3), фибробласты (4). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение x400.

Количество клеточных элементов в поле зрения: в дне – 32,0 (23,0-48,5) ( $p < 0,05$  по отношению к контролю), в шейке – 28,0 (15,5-50,0) ( $p < 0,05$ ), в теле – 33,0 (22,0-50,0) ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Лимфо-плазмацитарный индекс составил 9/1 ( $p < 0,05$ ).

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в стенке ЖП, полученных после ХЭ от больных ХКХ (n=21), была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% – в гладкомышечных, в 57% – в стромальных клетках, в 71% – в стенках сосудов, в 37% – синусах Рокитанского-Ашоффа (рис. 2). При интенсивности воспаления в стенке ЖП слабой степени (n=12) повышенная экспрессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителии – 83%, в гладкомышечных клетках – 75%, в стромальных – 33%, в стенке сосудов – 78%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 17%. В группе, включающей более выраженную степень воспаления

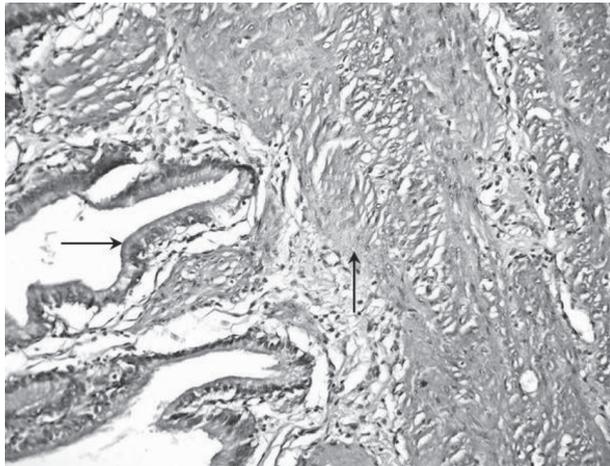


Рис. 2. Экспрессия COX-2 в эпителии слизистой и мышечном слое. РАР-метод. DAB. Увеличение x200.

(умеренную и резкую, n=9), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в эпителиальных клетках – 78%, в гладкомышечных – 100%, в стромальных клетках – 78%, в стенках сосудов – 89%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 67%. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке ЖП и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ( $r_s = +0,71$   $p < 0,001$ ) и стенках сосудов ( $r_s = +0,51$   $p < 0,05$ ) (рис. 3, рис. 4).

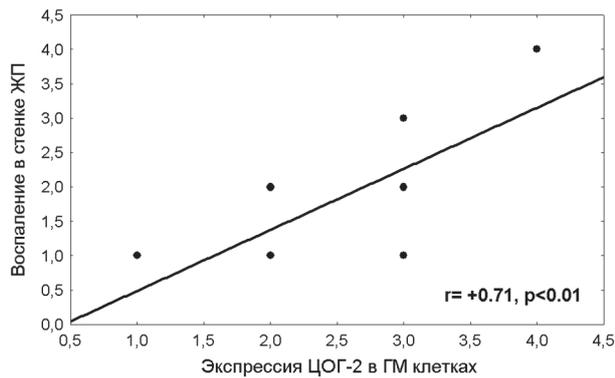


Рис. 3. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХКХ (n=21).

В группе желчных пузырей, имеющих желудочную метаплазию слизистой оболочки (n=8), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена: в эпителиальных клетках – 100%, в гладкомышечных – 87%, в стромальных – 63%, в стенках сосудов – 75%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 37%. В этой группе обнаружена корреляция между интенсивностью воспаления и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в стромальных клетках ( $r_s = +0,72$   $p < 0,05$ ).

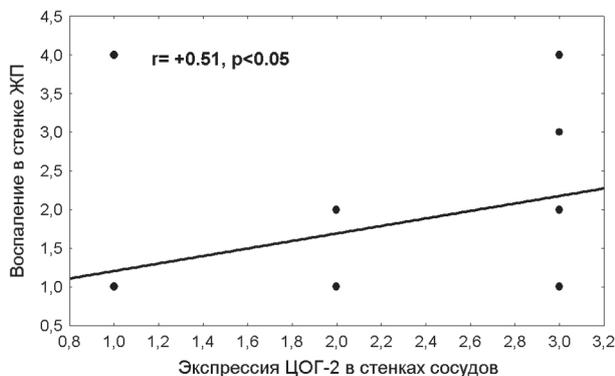


Рис. 4. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в стенках сосудов у больных ХКХ (n=21).

При исследовании желчных пузырей без метаплазии (n=13) повышенная экспрессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителиальных клетках – 69%, в гладкомышечных – 85%, в стромальных – 54%, в стенках сосудов – 69%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 38%. Интенсивность воспаления в стенке ЖП зависела от экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ( $r_s = +0,82$   $p < 0,001$ ) в этой группе (рис. 5).

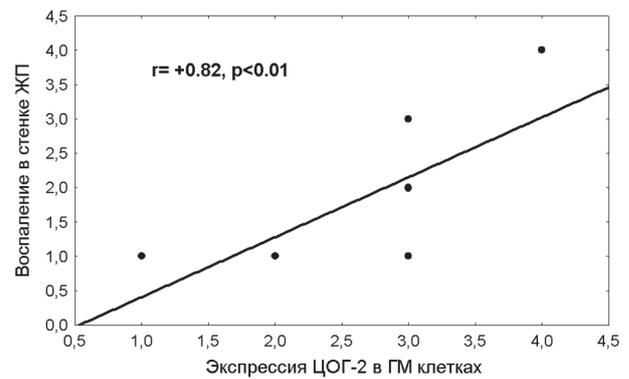


Рис. 5. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХКХ (n=13) без метаплазии.

Повышение экспрессии ЦОГ-2 обнаружено также другими авторами в эпителиальных и стромальных клетках препаратов ЖП, полученных после холецистэктомии при острых и хронических холециститах, а также в гладкомышечных клетках ЖП при экспериментальном остром холецистите [5,9,12].

Мы не встретили указаний на повышенную экспрессию ЦОГ-2 в стенках сосудов и в синусах Рокитанского-Ашоффа ЖП.

На модели острого и хронического холециститов продемонстрировано, что увеличение освобождения простагландинов  $PGE_2$  и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$  в гладкомышечных клетках, вызванное увеличением синтеза ЦОГ-2, приводит к воспалению в желчном пузыре [11] и блокируется селективными ингибиторами ЦОГ-2 [13]. В эксперименте при остром холецистите показано, что количество рецепторов к холецистокину уменьшается, а к  $PGE_2$ , напротив, повышается [15]. Холецистокинин подавляет освобождение  $PGE_2$  [12].

При хроническом асептическом воспалении в стенке ЖП, повышенная экспрессия ЦОГ-2, способствует увеличению образования и концентрации  $PGE_2$  и 6-кето- $PGF_{1\alpha}$  [9,10]. Простагландины  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  снижают абсорбционную функцию и стимулируют секрецию гликопротеинового муцина эпителиальными клетками ЖП [7]. Выявлена положительная связь между концентрациями гликопротеинового муцина и простагландинов  $E_2$  ( $r = +0,55$   $p < 0,01$ ) и  $F_{2\alpha}$  ( $r = +0,83$   $p < 0,01$ ) в пузырной желчи больных ХЖКБ [15]. Повышение уровня простагландинов  $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$  и гликопротеинового муцина в пузырной желчи положительно коррелирует со степенью интенсивности асептического воспаления в стенке желчного пузыря [7,10]. Ингибирование синтеза простагландинов в стенке желчного пузыря сопровождается уменьшением болевого синдрома при остром и хроническом холециститах [4,6,8].

Учитывая выше сказанное, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стромальных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках может

быть причиной развития хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ЖП может быть причиной гипомоторной дисфункции желчного пузыря и болевого синдрома. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в стромальных и стенках сосудов ЖП может быть причиной утолщения стенки ЖП. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках ЖП может быть причиной гиперсекреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря. Повышение концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи выше критической точки полимеризации (> 2,0 мг/мл) может способствовать формированию и проявлению билиарного сладжа в просвете желчного пузыря.

Повышение экспрессии ЦОГ-2 в стенке желчного пузыря может быть причиной нарушения абсорбционной функции, повышения секреторной функции и снижения моторной функции желчного пузыря, т.е. основ-

ным фактором формирования хронического «мягкого» внутривезикулярного холестаза.

Таким образом, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, стромальных клетках, стенках сосудов и эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной хронического асептического воспаления и хронического «мягкого» внутривезикулярного холестаза. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках может быть причиной гипомоторной дисфункции желчного пузыря и болевого синдрома. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в стромальных клетках и стенках сосудов желчного пузыря может быть причиной увеличения толщины стенки желчного пузыря. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках желчного пузыря может быть причиной гиперсекреции гликопротеинового муцина в просвет желчного пузыря и повышения концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.А. Хронический некалькулезный холецистит. – М.: Медицина, 1986. – 128 с.
2. Ильченко А.А. Хронический бескаменный холецистит // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7. №6. – С.456-459.
3. Шапочников А.В. Холецистит. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение. – Ростов на Дону: Изд-во Ростовского университета, 1984. – 224 с.
4. Akriviadis E.A., Hatzigavriel M., Kapnias D., et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo controlled study // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. №1. – P.225-231.
5. Ghosh M., Kawamoto T., Koike N., et al. Cyclooxygenase expression in the gallbladder // *Int. J. Mol. Med*. – 2000. – Vol. 6. № 5. – P.527-532.
6. Goldman G., Kahn P.J., Alon R., Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor // *Dig Dis Sci*. – 1989. – Vol. 34 №6. – P.809-811.
7. Inoue T., Mashima Y. The pathophysiological characteristics of bile from patients with gallstones: the role of prostaglandins and mucin in gallstone formation // *Jap. J. Surg*. – 1990. – Vol. 20. – P.10-18.
8. Kaminski D.L., Deshpande Y., Thomas L., Qualy J. Effect of oral ibuprofen on formation of prostaglandins E and F by human gallbladder muscle and mucosa // *Dig Dis Sci*. – 1985. – Vol. 10. – P.933-940.

9. Longo W.E., Panesar N., Mazuski J.E., et al. Synthetic pathway of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2 // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 1999. – Vol. 60. №2. – P.77-85.
10. Myers S.I., Bartula L. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I2 and prostaglandin E2 synthesis // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16. №5. – P.1176-1179.
11. Myers S.I., Bartula L.I., Colvin M.P., et al. Bile duct ligation induced acute inflammation up-regulates cyclooxygenase-2 content and PGE2 release in guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2005. – Vol. 72. №5. – P.327-333.
12. Myers S.I., Bartula LL, Colvin M.P., et al. Cholecystokinin (CCK) down regulates PGE2 and PGI2 release in inflamed Guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. – 2005. – Vol. 73. №2. – P.121-126.
13. Nilsson B., Delboro D., Hedin L., et al. Role of cyclooxygenase-2 for fluid secretion by the inflamed gallbladder mucosa // *J. Gastrointest Surg*. – 1998. – Vol. 2. №3. – P.269-277.
14. Orellana M., Rodrig R., Thielemann L., et al. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat effects in liver and kidney // *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol*. – 2000. – Vol. 126. №2. – P.105-111.
15. Xiao Z.-L., Chen Q., Biancani P., et al. Abnormalities of gallbladder muscle associated with acute inflammation in guinea pigs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2001. – Vol. 281. – P.G490-497.

**Информация об авторах:** 664025, г. Иркутск, а/я 413, р.т. 24-34-33; e-mail: natkova@yandex.ru, Козлова Наталия Михайловна – зав. кафедрой факультетской терапии ИГМУ, д.м.н.: Тюрюмин Яков Леонидович – старший научный сотрудник, д. м.н., e-mail: alex20060550@yandex.ru; Галеев Юрий Маратович – зав. лабораторией радионуклидной диагностики, к.м.н.; Голубев Сергей Степанович – зав. отделом патоморфологии и цитологии, главный патологоанатом детского возраста Иркутской области, к.м.н., доцент; Раевская Лидия Юрьевна – заведующая патоморфологической лабораторией.

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., СОРОКОВИКОВ В.А., ЕГОРОВ А.В., БЕЛЫХ Е.Г., ПАНАСЕНКОВ С.Ю., КАЛИНИН А.А., МУРЗИН А.А., БАРАДИЕВА П.Ж. – 2010

#### АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСКО-РАДИКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА НА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОМ УРОВНЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДИК

В.А. Бывальцев<sup>1,2</sup>, В.А. Сороковиков<sup>1,2,3</sup>, А.В. Егоров<sup>2</sup>, Е.Г. Белых<sup>4</sup>, С.Ю. Панасенков<sup>2</sup>, А.А. Калинин<sup>2</sup>, А.А. Мурзин<sup>2</sup>, П.Ж. Барадиева<sup>4</sup>

- (<sup>1</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, директор – член-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев, отдел нейрохирургии и ортопедии, зав. – д.м.н. В.А. Сороковиков; <sup>2</sup>НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», гл. врач – Е.А. Семенищева, отделение нейрохирургии, зав. – к.м.н. В.А. Бывальцев; <sup>3</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии зав. – д.м.н. В.А. Сороковиков; <sup>4</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В исследовании проведен сравнительный анализ эффективности эндоскопической дискэктомии по J. Destandau и микрохирургической дискэктомии с эндоскопической поддержкой при лечении пациентов с диско-радикулярным конфликтом на пояснично-крестцовом уровне. Показано, что методики являются одинаково эффективными по изучаемым параметрам: продолжительность операции, объему кровопотери, сроку госпитализации, уровню болевого синдрома и индексу Освестри при выписке. В статье описаны выявленные преимущества и недостатки обоих методов, технические особенности операций.

**Ключевые слова:** микродискэктомия, эндоскопическая дискэктомия по Дестандо, эндоскопическая ассистенция.

## ANALYSIS OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF THE LUMBOSACRAL DISCORADICULAR CONFLICT USING THE ENDOSCOPIC METHODS

V.A. Byvaltsev<sup>1,2</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>1,2,3</sup>, A.V. Egorov<sup>2</sup>, E.G. Belykh<sup>4</sup>, S.Yu. Panasenkov<sup>2</sup>, A.A. Kalinin<sup>2</sup>, A.A. Murzin<sup>2</sup>, P.Z. Baradiev<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>State Establishment Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, Siberian Branch of RAMS; <sup>2</sup>Irkutsk Railway Clinical Hospital; <sup>3</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>4</sup>Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The comparative analysis of effectiveness of endoscopical J. Destandau and endoscopically assisted microsurgical discectomies for the patients with the lumbosacral discoradicular conflict was done. It was showed that both methods are equally effective concerning the variables: operation time, blood loss, hospital stay, postoperative pain and Oswestry Disability Index. Revealed advantages and disadvantages of methods are discussed in the article.

**Key words:** microdiscectomy, endoscopy, Destandau, endoscopical assistance.

Число пациентов с диско-радикулярным конфликтом на пояснично-крестцовом уровне увеличивается с возрастом, и большинство таких пациентов находятся в трудоспособном возрасте [3,6]. Неудовлетворённость результатами лечения стимулирует исследователей к разработке новых хирургических методик [2,3]. Jean Destandau в 1995 году предложил эндоскопическую методику и специальный набор инструментов [2]. Другим вариантом операций является эндоскопически ассистированная микродискэктомия, когда для более детальной визуализации анатомических структур и большей эффективности совместно с микроскопом используется эндоскоп. Изучение и сравнение результатов лечения указанных методик открывает не только теоретические, но и практические возможности использования современной высокотехнологической нейрохирургической помощи населению нашей страны.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа эффективности эндоскопической дискэктомии (ЭД) и эндоскопически ассистированной микродискэктомии (ЭАМ) при лечении пациентов с диско-радикулярным конфликтом на пояснично-крестцовом уровне.

### Материалы и методы

В 2008 г. на базе ДКБ проведено проспективное исследование. Критерии включения: верифицированная грыжа диска на уровне L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub> или L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub> с электронейромиографическим подтверждением компрессии корешка, неэффективность консервативной терапии более 3 месяцев, рецидивы болевого синдрома более 3х раз в год, наличие неврологических симптомов в нижних конечностях; не включали пациентов, оперируемых по поводу грыж дисков повторно, имеющих более одного уровня поражения и требующих выполнения стабилизации позвоночных сегментов. Выраженность болевого синдрома определяли по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) [7], исходы лечения оценивали по шкале MacNab [8], Nurick [9]. Оценка качества жизни производилась с использованием шкалы Освестри (ODI). Также исследовались величина кожного разреза, объем кровопотери, продолжительность операции, срок госпитализации и послеоперационные осложнения. Группы формировались в соответствии с методикой выполненной операции. Все операции выполнены одной хирургической командой, используя в каждой методике стандартный набор инструментария. Авторы не имели заинтересованности в пользу какой-либо методики при выборе способа операции для каждого пациента.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в программе Statistica 6.0 (StatSoft, USA, 2001). Использованы методы непараметрической ста-

тистики: критерий Манна-Уитни (U), Уилкоксона (W), критерий  $\chi^2$ , тест Фридмана ANOVA (f). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой и интерквартильным размахом [1,4]. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В группе ЭД (n=20) медиана возраста составила 38,5 лет (29,5; 45,5), соотношение мужчин и женщин 3:2. В группе ЭАМ (n=20) медиана возраста составила 39 лет (34,5; 51,0), 13 мужчин и 7 женщин. Статистически значимых различий по полу ( $p_x^2=0,8$ ), возрасту ( $p_U=0,18$ ), значению ODI ( $p_U=0,27$ ), и уровню болевого синдрома ( $p_U=0,96$ ) до операции между группами нет.

Таблица 1

Межгрупповое сравнение

Параметр	Эндоскопическая дискэктомия (n=20)	Эндоскопически ассистированная микродискэктомия (n=20)	$p_U$
Продолжительность операции, мин	95,0(82,5; 120,0)	107,0(90,0; 125,0)	0,28
Объем кровопотери, мл	50,0(30,0; 50,0)	50,0(50,0; 50,0)	0,51
Длина разреза, мм	25,0(22,5; 25,0)	27,5(25,0; 32,5)	0,017
Срок госпитализации, дней	9,0(8,0; 10,0)	9,5(9,0; 10,0)	0,38
ODI при выписке, %	27,4(9,4; 35,0)	21,0(10,0; 37,5)	0,83

Сравнительный анализ полученных данных представлен в таблице 1. Как и ожидалось, длина разреза статистически значимо меньше в группе ЭД. При оценке динамики болевого синдрома в группах отмечено значительное уменьшение болевого синдрома уже на 1 день после операции, в раннем послеоперационном периоде каждый день происходило постепенное, статистически значимое ( $p_r < 0,001$ ) снижение болевого синдрома. Тем не менее, уровень болевого синдрома при выписке между группами достоверно не различался ( $p_U=0,41$ ) и составил в группе ЭД 7,5 мм (2,0; 14,5), в группе ЭАМ – 9 мм (2,5; 21,0).

Оценивая результаты лечения при выписке, доказано значимое улучшение качества жизни и снижение индекса ODI по сравнению с дооперационным значением в обеих группах (рис. 1), в то время как значения ODI между группами при выписке значимо не отличались ( $p_U=0,83$ ).

Результаты лечения по субъективной шкале MacNab и шкале неврологического исхода Nurick представлены в таблицах 2 и 3. Полученные результаты соответствуют публикуемым в литературе [5,11,12]. Сравнивая исходы лечения между группами, выявлено отсутствие статистически значимых различий по шкалам MacNab ( $p_U=0,51$ ) и Nurick ( $p_U=0,33$ ).

Существует несколько вариантов эндоскопических методик поясничной дискэктомии через задний доступ: EasyGo, Endospine (J. Destandau), микроэндоско-

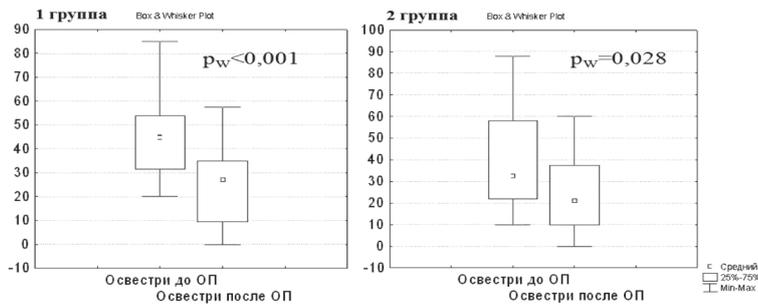


Рис. 1. Сравнение значений индекса Освестри до и после операции в двух группах.

пическая дискэктомия METRx [2,11,12]. Сравнивая эффективность эндоскопических методик, необходимо помнить о том, что каждая обладает своими преимуществами и недостатками. В исследовании мы исполь-

зовали большинство общепотребимых критериев оценки. Выявленные преимущества и недостатки могут быть разделены на преимущества и недостатки эндоскопии в целом, и методики J.Destandau в частности. Специальный овальный ретрактор равномерно распределяет давление на окружающие мягкие ткани, что уменьшает их травматизацию. По нашему мнению, этот метод хорошо подходит для лечения фораминальных и парамедианных грыж. Методика ЭАМ подходит для любых вариантов межпозвоночных грыж, в том числе осложненных стенозом позвоночного канала и центральных грыжах. Мы разделяем мнение ряда авторов о том, что одновременное получение эндоскопического и микроскопического изображений хирургом является необходимым при некоторых нейрохирургических операциях [9,10,12]. В нашей серии комбинация изображений достигалась путем получения микроскопического изображения через окуляры микроскопа и наблюдением за эндоскопической картиной на мониторе видео стойки. Преимуществами ЭАМ мы считаем повышенную безопасность, высокую эффективность и минимальную агрессию. Корешок, вентральные отделы дурального мешка, латеральные карманы и собственно само грыжевое выпячивание могут быть детально визуализированы до, во время и после разрешения диско-радикулярного конфликта. Двойной визуализационный контроль в 9 случаях позволил удалить фрагменты мигрированного дискового материала из стандартного трансламинарного доступа, что было бы невозможным без использования эндоскопии.

Исходы лечения по шкале MacNab

Исход по шкале MacNab	Эндоскопическая дискэктомия (n=20)	Эндоскопически ассистированная микродискэктомия (n=20)
Отличный	14 (70%)	17 (85%)
Хороший	6 (30%)	1 (5%)
Удовлетворительный	0	2 (10%)

К общим недостаткам всех эндоскопических методик относят качество изображения, которое в сравнении с микроскопическим хуже, так как эндоскоп дает только двухмерную картину [2,10]. Недостатками ЭД, по нашему мнению, является то, что эндоскоп с подключенной головкой видеокамеры находится вблизи рабочего инструмента, ограничивая при этом угол разворота инструмента в операционном поле. Кроме того, при наклоне инструмента происходит одновременное наклонение и аспиратора, хотя координированный наклон не всегда необходим. Рабочая вставка позволяет использовать только один инструмент определенного диаметра. При этом методика рассчитана на работу одним хирургом, который одной рукой держит камеру и аспиратор, а другой – рабочий инструмент, что удобно не во всех случаях.

Таблица 2

Таблица 3

Исходы лечения по шкале Nurick

Исход по шкале Nurick	Эндоскопическая дискэктомия (n=20)	Эндоскопически ассистированная микродискэктомия (n=20)
Отличный	12 (60%)	16 (80%)
Улучшение	8 (40%)	3 (15%)
Без динамики	0	1 (5%)

Основополагающими считаем преимущества использования эндоскопии, отмеченные Perneczky и Fries: 1) увеличенная интенсивность света во время доступа к объектам; 2) четкое изображение деталей в скрытых положениях; 3) расширенный угол обзора, или так называемый «эффект рыбьего глаза» [10]. Использование эндоскопии в нашей серии позволяет подтвердить эти преимущества, а также главную концепцию определения этого направления как минимально инвазивная спинальная нейрохирургия. К техническим преимуществам методики J.Destandau (ЭД) с использованием набора инструментов Endospine можно отнести следующие: тубулярный ретрактор позволяет обеспечить относительно более быстрый доступ к междужковому промежутку; поле зрения соответствует положению рабочего инструмента и перемещается координировано с выполняемыми манипуляциями; возможность проведения дискэктомии исключительно эндоскопически.

Недостатками ЭАМ являлось расширение хирургической бригады и требуемого оборудования, а также необходимая комбинация микрохирургических и эндоскопических навыков у хирурга. Эндоскопическое изображение должно корректироваться вручную: по ходу операции необходимо менять траекторию обзора соответственно микроскопическому изображению. Таким образом, эндоскопическая дискэктомия по J.Destandau (ЭД) и эндоскопически ассистированная микродискэктомия (ЭАМ) являются одинаково эффективными методиками лечения межпозвоночных грыж на пояснично-крестцовом уровне. Каждая из методик обладает своими техническими преимуществами и недостатками.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Дестандо Ж. Эндоскопическая хирургия грыжи поясничного диска: исследование 1562 случаев // Хирургия позвоночника. – 2006. – №1. – С.50-54.
3. Кариев М.Х., Матмусаев М.М., Норов А.У. Хирургическое лечение грыж поясничных межпозвоночных дисков у детей и подростков // Вопр. нейрохирург. – 2009. – №3. – С.22-26.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA

– М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

5. Симонович А.Е., Маркин С.П. Сравнительная оценка эффективности эндоскопической дискэктомии по Дестандо и открытой микрохирургической дискэктомии при грыжах поясничной дисков // Хирургия позвоночника. – 2005. – №1. – С.63-68.
6. Andersson G.B. Epidemiological features of chronic lowback pain // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P.581-585.
7. Huskisson E.C. Measurement of pain // Lancet. – 1974. – Vol. 304. – P.1127-1131.
8. Macnab D., Fitzsimmons G., Casserly C. Development of

the Life Roles Inventory – Values Scale // Canadian Journal of Counselling. – 1987. – Vol. 21. – P.86-98.

9. Nurick S. The pathogenesis of spinal cord disorder associated with cervical spondylosis // Brain. – 1972. – Vol.95. – P.87-100.

10. Perneczky A., Fries G. Endoscope-assisted brain surgery. Part : Evolution, basicconcept, and current techniques // Neurosurgery. – 1997. – Vol. 42. – P.219-225.

11. Righesso O., Falavigna A., Avanzi O. Comparison of open

dissectomy with microendoscopic dissectomy in lumbar disc herniations results of a randomized controlled trial // Neurosurg. – 2007. – Vol. 61. – P.545-549.

12. Schizas C., Tsiridis E., Saksena J. Microendoscopic dissectomy compared with standard microsurgical dissectomy for treatment of uncontained or large contained disc herniations // Neurosurg. – 2005. – Vol. 57 (Suppl 4). – P.357-360.

**Информация об авторах:** 664082, Иркутск, а/я 62, тел. 7-902-5-10-40-20, e-mail: byval75vadim@yandex.ru;  
Бывальцев Вадим Анатольевич – к.м.н., в.н.с. отдела нейрохирургии НЦРВХ СО РАМН; заведующий отделением нейрохирургии НУЗ Дорожная клиническая больница; Сороковиков Владимир Алексеевич – заместитель директора НЦРВХ СО РАМН по науке, директор НИИТО, д.м.н.; Егоров Андрей Владимирович – врач-нейрохирург; Панасенков Сергей Юрьевич – врач-нейрохирург; Калинин Андрей Андреевич – врач-нейрохирург; Белых Евгений Григорьевич – студент лечебного факультета ИГМУ; Мурзин Артем Анатольевич – врач-нейрохирург, онколог; Барадиева Полина Жамцарановна – студентка педиатрического факультета ИГМУ.

© ХЫШИКТУЕВ Б.С., КОШМЕЛЕВ А.А. – 2010

## ФОСФОЛИПИДНЫЙ СТАТУС СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Б.С. Хышиктуев, А.А. Кошмелев

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., профессор А.В. Говорин, кафедра биохимии с курсами биоорганической химии и клинической биохимии, зав. – д.м.н., проф. Б.С. Хышиктуев; курс урологии, зав. – к.м.н., доц. А.А. Кошмелев)

**Резюме.** Исследован фосфолипидный состав сперматозоидов у мужчин с нарушением фертильности методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Выявлено, что изменения спектра фосфолипидов в половых клетках зависят от характера изменений спермограммы. Наиболее выраженные сдвиги присущи лицам с астенозоо-, олигозоо- и тератозооспермией, что, возможно, является одной из причин infertility.

**Ключевые слова:** фосфолипиды, infertility, сперматозоиды.

## THE PHOSPHOLIPID STATUS OF SPERMATOZOA IN DISORDER OF FERTILITY

B.S. Khyshiktuev, A.A. Koshmelev  
(Chita State Medical Academy, Chita)

**Summary.** The phospholipid composition of spermatozoa in men with disorders of fertility has been investigated by means of highly effective method of liquid chromatography. It has been found out that changes in spectrum of phospholipids in the germ cells depend on the nature of spermogramme changes. The most expressed changes have been revealed in persons with astenozoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia, that may be one of the reasons of infertility.

**Key words:** phospholipids, infertility, spermatozoa.

Нарушение репродуктивного здоровья мужчин является насущной медицинской и социально-демографической проблемой, так как обуславливает бесплодие в браке более чем в 50% случаев [4,5]. В настоящее время в мире отмечается выраженная тенденция снижения количественных и качественных характеристик семенной жидкости у мужчин. Исследования при нарушении фертильности особенно актуальны в последние 10 лет, в связи с ростом этой патологии в экономически развитых странах [6,8,10]. При этом, начиная с 1992 года, уменьшается как количество сперматозоидов, так и их функциональные свойства (подвижность) в среднем на 2% в год [9].

В последние годы особое внимание уделяется влиянию свободнорадикального окисления (СРО) на мужскую фертильность [3,7]. С одной стороны избыток свободных радикалов и вызванный ими окислительный стресс может отрицательно влиять на сперматогенез, а с другой – нормальное функционирование сперматозоидов требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода. Однако, последние в избыточном количестве могут инициировать нарушения в сперматозоидах путем индукции окислительного повреждения клеточных липидов, протеинов и ДНК, что является одним из механизмов патогенеза мужского бесплодия.

Как известно, основным субстратом для свободных радикалов являются фосфолипиды, качественный состав и структурная организация которых будут во многом определять интенсивность процессов липопе-

роксидации.

Расшифровка соответствующих патогенетических механизмов мужского бесплодия и, в конечном итоге, выработка рациональной терапии является одной из наиболее актуальных задач современной андрологии.

Цель работы – раскрыть закономерности изменений спектра фосфолипидов в сперматозоидах мужчин с нарушением фертильности в зависимости от характеристики эякулята.

### Материалы и методы

Обследовано 90 мужчин без соматической патологии в возрасте от 24 до 36 лет, которые были разделены на шесть групп согласно оценке спермограммы (астенозооспермия с признаками и без признаков воспалительного процесса (признаки воспалительного процесса, после исключения сопутствующей патологии, были выставлены на основании незначительных изменений в спермограмме – до 2 млн. лейкоцитов в 1 мл; слизь слабо выражена), тератозооспермия, полизооспермия, олигоспермия и олигозооспермия).

Со всех обследуемых и участников контрольной группы было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В контрольную группу вошли 18 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту и нормальными показателями спермограммы с доказанной фертильностью (в течение года у половых партнеров данных лиц наступала беременность).

У всех обследуемых были исключены заболевания, передающиеся половым путем, методом полимеразной цепной реакции. Кроме того, из исследования исключались лица с наличием антиспермальных антител и воспалительными заболеваниями предстательной железы.

Материалом для исследования служила сперма мужчин, обратившихся в стационар по поводу бесплодия в браке. Спермоплазму отделяли от сперматозоидов цен-

трифугированием эякулята при 400 об/мин в течение 30 мин.

Часть эякулята использовали для оценки показателей стандартной спермограммы по общепринятым методикам [2,11]. Были изучены физико-химические, морфологические и функциональные показатели оплодотворяющей способности эякулята: его объём, время разжижения, вязкость, рН, концентрация сперматозоидов,

клетки спермогенеза, скорость сперматозоидов, процентное содержание активно подвижных и неподвижных сперматозоидов, процентное содержание патологических форм сперматозоидов, наличие агглютинатов и агрегатов, лейкоцитов, мёртвых сперматозоидов.

Из другой части эякулята получали сперматозоиды, в которых изучался фосфолипидный состав с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Были идентифицированы следующие фракции фосфолипидов: фосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), лизофосфатидилэтаноламин (ЛФЭА), сфингомиелин (СМ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилинозитол (ФИ). Для определения количества каждой фракции применялся метод А. Poutos, I.C. White [12].

Результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета «Биостат». Числовые данные приведены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го процентилей). Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Оценивая фосфолипидный профиль лиц контрольной группы, необходимо отметить особенности состава сперматозоидов. В половых клетках преобладающими фракциями были фосфатидилхолин (42%) и сфингомиелин (20%). Следует подчеркнуть, регистрирующийся высокий уровень лизофосфолипидов более 20%, что косвенно свидетельствует о достаточно высокой активности фосфолипазы А<sub>2</sub> (табл. 1, 2).

В сперматозоидах во всех исследуемых группах пациентов снижалось в среднем на треть содержание ФХ на фоне роста его лизоформ, особенно выраженном при олиго-, полизоо-, олигозоо-, и астенозооспермии с признаками воспалительного процесса (табл. 1). Незначительное падение доли ФЭА было характерным для пациентов 1 и 2 группы, а в 3 и 6 группах наблюдалась противо-

Таблица 1

Относительное содержание фосфолипидов (%) в сперматозоидах у обследуемых лиц (Ме (25-й; 75-й))

Фракция фосфолипидов	Исследуемые группы						Тератозооспермия 6 группа (n=15)
	Нормозооспермия - контроль (n=18)	Астенозооспермия с признаками воспаления 1 группа (n=17)	Астенозооспермия без признаков воспаления 2 группа (n=14)	Полизооспермия 3 группа (n=16)	Олигооспермия 4 группа (n=13)	Олигозооспермия 5 группа (n=16)	
ФХ	42,25 (41,55; 42,95)	29,40* (26,56; 30,79)	32,54* (29,62; 34,70) p ≤ 0,05	29,29* (25,79; 32,70)	23,72* (23,72; 26,61) p <sub>1</sub> ≤ 0,001 p <sub>2</sub> ≤ 0,05	25,36* (25,05; 25,64) p <sub>1</sub> ≤ 0,001 p <sub>2</sub> ≤ 0,05	34,36* (30,50; 35,31) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> ≤ 0,001 p <sub>5</sub> ≤ 0,05
ЛФХ	10,49 (10,25; 10,74)	27,46* (24,80; 29,27)	17,54* (14,81; 22,43) p ≤ 0,001	26,78* (25,85; 28,48) p <sub>1</sub> ≤ 0,001	30,01* (30,01; 32,19) p <sub>1</sub> ≤ 0,001	27,17* (21,22; 33,11) p <sub>1</sub> ≤ 0,05	14,81* (14,12; 17,71) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> ≤ 0,001 p <sub>5</sub> ≤ 0,05
ФЭА	10,41 (10,16; 10,65)	9,29* (7,57; 10,37)	9,05* (6,45; 11,03)	16,70* (15,27; 17,20) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> ≤ 0,001	6,59 (4,33; 9,34) p <sub>2</sub> ≤ 0,001	9,96 (9,16; 10,76) p <sub>2</sub> ≤ 0,001	12,64* (12,05; 16,21) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> ≤ 0,001 p <sub>5</sub> ≤ 0,05
ЛФЭА	9,72 (9,27; 10,16)	16,53* (9,94; 19,17)	15,85* (14,45; 19,51)	8,41 (7,76; 9,53) p ≤ 0,05	21,10* (17,17; 21,09) p <sub>2</sub> ≤ 0,001	17,82* (10,83; 24,80) p <sub>2</sub> ≤ 0,05	12,88* (10,31; 15,63) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> ≤ 0,001 p <sub>3</sub> ≤ 0,05
СМ	20,07 (19,55; 20,58)	14,08* (11,45; 14,63)	16,26* (15,12; 17,98) p ≤ 0,001	11,40* (9,28; 13,40) p <sub>1</sub> ≤ 0,001	11,40* (11,40; 12,00) p <sub>1</sub> ≤ 0,001	11,88* (11,64; 12,11) p ≤ 0,05	17,62* (15,97; 20,49) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> ≤ 0,001
ФС	4,54 (4,14; 4,93)	4,88* (4,28; 5,59)	4,61 (3,95; 5,97)	4,88* (4,30; 5,98)	5,45* (4,68; 8,34)	6,08* (5,52; 6,64) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> ≤ 0,05	4,19 (3,51; 4,76) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> ≤ 0,001 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> , p <sub>5</sub> ≤ 0,05
ФИ	2,53 (2,41; 2,65)	1,45* (1,18; 1,66)	2,05* (1,58; 2,33) p ≤ 0,05	1,76* (1,72; 1,91) p ≤ 0,001	1,79* (1,08; 1,95) p ≤ 0,05	1,72* (1,49; 1,94) p ≤ 0,05	2,25 (2,05; 3,56) p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> ≤ 0,001 p <sub>3</sub> , p <sub>4</sub> , p <sub>5</sub> ≤ 0,05

Примечание: п - число обследованных лиц; \* - достоверные различия по сравнению с контролем; р - уровень значимости достоверных различий между 1 и другими группами; р<sub>1</sub> - уровень значимости достоверных различий между 2 и другими группами; р<sub>2</sub> - уровень значимости достоверных различий между 3 и другими группами; р<sub>3</sub> - уровень значимости достоверных различий между 4 и другими группами; р<sub>4</sub> - уровень значимости достоверных различий между 5 и 6 группами.

Таблица 2

Суммарное содержание пула фосфатидилхолиновых (ФХ+ЛФХ) и фосфатидилэтаноламиновых (ФЭА+ЛФЭА) фосфолипидов в половых клетках у обследуемых лиц (Ме (25-й; 75-й))

Исследуемые группы	Сумма ФХ и ЛФХ	Сумма ФЭА и ЛФЭА
Нормозооспермия – контроль (n=18)	52,74 (52,28; 53,20)	34,94 (33,95; 35,91)
Астенозооспермия с признаками воспаления (n=16) – 1 группа	56,01* (54,09; 60,41)	36,17* (31,59; 37,47)
Астенозооспермия без признаков воспаления (n=14) – 2 группа	49,74* (49,29; 53,15) $p \leq 0,001$	34,76* (34,10; 36,07)
Полизооспермия (n=16) – 3 группа	57,63* (53,94; 60,44) $p_1 \leq 0,001$	32,64* (28,71; 36,90)
Олигоспермия (n=13) – 4 группа	53,74 (53,73; 55,19) $p_1 \leq 0,05$	26,20* (25,26; 28,76)
Олигозооспермия (n=16) – 5 группа	52,53 (46,89; 58,16)	38,72* (36,45; 40,98)
Тератозооспермия (n=15) – 6 группа	49,17* (48,22; 49,44) $p, p_2 \leq 0,001$ $p_1, p_3 \leq 0,05$	39,17* (38,94; 39,28) $p \leq 0,05$

Примечание: n - число обследованных лиц; \* - достоверные различия по сравнению с контролем; p - уровень значимости достоверных различий между 1 и другими группами,  $p_1$  - уровень значимости достоверных различий между 2 и другими группами,  $p_2$  - уровень значимости достоверных различий между 3 и другими группами,  $p_3$  - уровень значимости достоверных различий между 4 и другими группами,  $p_4$  - уровень значимости достоверных различий между 5 и 6 группами.

положительная тенденция. Однако цифры лизоФЭА повышались практически у всех обследуемых лиц, за исключением больных с полизооспермией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Шемагонов Д.В., Фархутдинов Р.Р. Роль активных форм кислорода в формировании мужской инфертильности // Казанский мед. журн. – 2007. – Т.88. №4, Прил. – С.23-24.
2. Евдокимов В.В., Раков С.С., Липатова Н.А. и др. Комплексное лабораторное исследование эякулятов при заболеваниях мужской репродуктивной системы // Клини. лаб. диаг. – 1995. – №6. – С.114-116.
3. Евдокимов В.В., Голованов С.А., Хан В. Влияние биохимических компонентов спермоплазмы на фертильность эякулята // Андрология и генитальная хирургия: Материалы Международного конгресса по андрологии. – 2009. – №2. – С.91.
4. Карякин М.В., Аюбян А.С. Молекулярные исследования мужской субфертильности / Под ред. проф. А.А. Николаева. – Астрахань: АГМА, 2000. – 170 с.
5. Колесникова Л.И., Неронова Н.А. и др. Состояние фертильности мужчин города Иркутска на фоне хронической трихомонадной инфекции // Сибирский мед. журнал. – 2009. – №7. – С.157-160.
6. Carlsen E., Giversman A., Skakkaback N.E., Keiding N.

Необходимо отметить, что у всех мужчин с нарушением фертильности, в половых клетках, уменьшалось содержание трудноокисляемого СМ, максимальный дефицит (почти в 2 раза) его регистрируется при полизоо-, олиго- и олигозооспермии (табл.1).

Незначительные сдвиги претерпевала фракция ФС, а доля ФИ снижалась во всех группах, за исключением пациентов с тератозооспермией.

Также необходимо подчеркнуть, что в половых клетках пул лизофосфолипидов был максимальным в 1, 4 и 5 группах.

Резюмируя вышеприведенные данные, можно предположить вероятные механизмы развития наблюдаемых сдвигов. Во-первых, при нарушении фертильности происходит активация фосфолипазы А2, которая приводит к увеличению лизоформ ФЛ в половых клетках. Эти изменения обусловлены, по всей видимости, активацией свободнорадикальных процессов в органах сперматогенеза и эякуляте, на что указывают наши исследования и результаты других авторов [1]. Во-вторых, организм пытается поддерживать пул фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (табл. 2), однако чрезмерная генерация лизоформ приводит к тому, что их доля падает. Одной из причин дефицита сфингомиелина, вероятно, является преимущественное использование ЦДФ-холина в синтезе ФХ, а не данного сфинголипида.

Таким образом, при нарушении фертильности у мужчин существенно изменяется спектр фосфолипидов половых клеток, наиболее глубокие сдвиги присущи лицам с астенозоо-, олигозоо- и тератозооспермией; выявленные изменения приводят к нарушениям не только структуры биомембран сперматозоидов, но и их функциональной активности, что возможно является одной из причин мужского бесплодия; изучение фосфолипидного профиля эякулята может быть использовано в качестве дополнительного критерия диагностики нарушения фертильности и оценки эффективности проводимой терапии.

Decreasing quality of semen // Brit. Med. J. – 1993. – №306. – P.461.

7. Conrad M., Moreno S.G., Sinowatz F, et al. The nuclear form of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is a protein thiol peroxidase contributing to sperm chromatin stability // Mol. Cell Biol. – 2005. – №25. – P.7637-7644.

8. Farrow S. Falling sperm quality: fact or fiction? // Brit. Med. J. – 1994. – №309. – P.1-2.

9. Irvine S., Cavood E., Richardson D., et al. Evidence of deteriorating semen quality in the UK: Brith cohort studi in Scotland over 11 years // Brit. Med. J. – 1996. – №312. – P.467-470.

10. Kretser D.M. Are sperm counts really falling? // Reprod. Fertil. Dev. – 1998. – №10. – P.93-95.

11. Ombelet W., et al. Sperm morphology assessment: diagnostic potential and comparative analysis of strict or WHO criteria in a fertile and a subfertile population // Int. J. Androl. – 1997. – №20. – P.367-372.

12. Poutos A., White I.C. The phospholipid composition of human spermatozoa and seminal plasma // J. Reprod. Fertil. – 1973. – №35. – P.265-272.

**Информация об авторах:** 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-а, Хышиктуев Баир Сергеевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Кошмелев Александр Александрович – заведующий курсом, к.м.н., доцент

## ФОРМИРОВАНИЕ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКИ ЭМБРИОНА И ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

*Б.Л. Пономарев, Л.Е. Обухова, Ю.А. Высоцкий, Н.И. Барсукова, Г.Н. Бородина, Т.М. Черданцева, А.А. Болгов*  
(Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов,  
кафедра нормальной анатомии человека, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Высоцкий)

**Резюме.** При электронно-микроскопическом исследовании изучены особенности образования капилляров печени и селезенки эмбрионов и плодов человека в ранние сроки беременности. Изучены этапы формирования стенки кровеносных капилляров печени и селезенки в ранние сроки эмбриогенеза.

**Ключевые слова:** капилляр, эмбрион, плод, печень, селезенка.

### HUMAN LIVER AND SPLEEN CAPILLARIES VASCULOGENESIS DURING THE EARLY STAGES OF PREGNANCY

*B.L. Ponomarev, L.E. Obuhova, U.A. Vysoski, N.I. Barsukova, G.N. Borodina T.M. Cherdantseva, A.A. Bolgov*  
(Altay State Medical University, Barnaul)

**Summary.** The subjects of the electronic microscopy exploration are features of human liver and spleen blood capillary vasculogenesis during the early stages of pregnancy. The phases of blood capillary wall formation are identified.

**Key words:** capillary, embryo, fetus, liver, spleen.

Образование внутриорганный сети сосудов печени и селезенки имеет существенное значение, так как именно сосудам принадлежит решающая роль в тканевой дифференцировке и гистогенетических процессах, протекающих в органе. Процесс формирования сосудистой системы органа идет параллельно с увеличением общей массы печени и селезенки [9].

Структурные преобразования сосудов печени и селезенки в период эмбриогенеза были предметом рассмотрения ряда исследователей [3,5,7,10], но интерес авторов ограничивался крупными сосудами, артериями и венами. Сведения о развитии капиллярного русла этих органов в антенатальный период, крайне скудны и не детализированы.

Целью настоящего исследования явилось изучение формирования кровеносных капилляров печени и селезенки эмбриона и плода в ранние сроки беременности.

#### Материалы и методы

Объектом исследования служили образцы печени и селезенки 120 эмбрионов и плодов человека на 7-14 неделе внутриутробного развития, взятые при медицинских абортх по социальным показаниям (в соответствии с Постановлениями Правительства РФ от 8 мая 1996 года №567 и от 11 августа 2003 года №485). Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета и индивидуальное информированное согласие от каждой женщины на взятие абортного материала для исследования. В ходе работы были соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации – редакция 2000 г. Возраст беременных женщин колебался от 20 до 38 лет. Полученный материал фиксировали параформом на буфере Миллонига. Для световой микроскопии материал после обезвоживания заливали в парафин. С парафиновых блоков на ротационном микротоме готовили срезы толщиной 7-10 мк.

Для гистологического исследования препараты печени окрашивали гематоксилин-эозином, полихромным методом Маллори. Готовые срезы изучали в световом микроскопе.

Для электронной микроскопии кусочки органов дофиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты. Обезвоживание проводили этанолом, начиная с 30о до абсолютного, затем материал заключали в аралдит. Ультратонкие срезы контрастировали свинцом по Рейнольдсу и изучали в электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Диффузный хроматин в ядрах эндотелиоцитов печени и селезенки определяли с помощью планиметриче-

ского метода [2]. Готовили 10 срезов каждого объекта исследования. Производили съемку ядер клеток печени и селезенки, после чего их изображение с помощью фотоувеличителя приводилось к единому увеличению в 20000. В качестве измерительного инструмента послужила тестовая сетка с шагом в 1 см. Объемную плотность диффузного хроматина в ядрах клеток вычисляли в долях, в процентах.

Статистическую обработку проводили в программе Sigma Stat 3,10 для Windows. Все количественные показатели имели нормальное распределение (тест Колмагорова-Смирнова). Значимость различий сравнивали по t-критерию Стьюдента. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая) ± m (стандартная ошибка среднего). За статистически значимые различия принимались значения  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что на начальном этапе ангиогенеза стенка новообразованного капилляра состояла из одного слоя высоких клеток, соединенных между собой базальными участками. Соединения осуществлялись с помощью плотных контактов между небольшими отростками, направленными друг к другу от соседних клеток (рис. 1). В эндотелиоцитах печени и селезенки эмбрионов и плодов появлялись признаки, свидетельствующие о функциональных нагрузках, вначале на уровне клеточных органелл, а затем и ядерного хроматина (рис. 2). Будущие эндотелиоциты имели неровные контуры и глубокие, широкие межклеточные пространства, поэтому контакты в базальной части клеток, зачастую оставались единственными. Ядра формирующихся эндотелиоцитов круглой или овальной формы, ориентированы в апикально-базальном направлении. В ядрах присутствовало одно ядрышко, ядерный хроматин образовывал небольшие сгущения, хаотично расположенные по всей кариоплазме. На 7-8 неделе эмбриогенеза преобладал диффузный хроматин в эндотелиоцитах печени (73,3%) и эндотелиоцитах селезенки (79,2%), что связано с интенсивными синтетическими процессами. В цитоплазме таких эндотелиоцитов выявлялись небольшие участки гранулярного ретикулума. Митохондрии имели овальную форму, с хорошо выраженными кристами, рассеянными по всей клетке. В цитоплазме эндотелиоцитов регистрировались свободные рибосомы. Пластинчатый комплекс встречался редко и занимал околядерное положение. На апикальной и латеральных участках плазмалеммы отмечались тонкие цито-

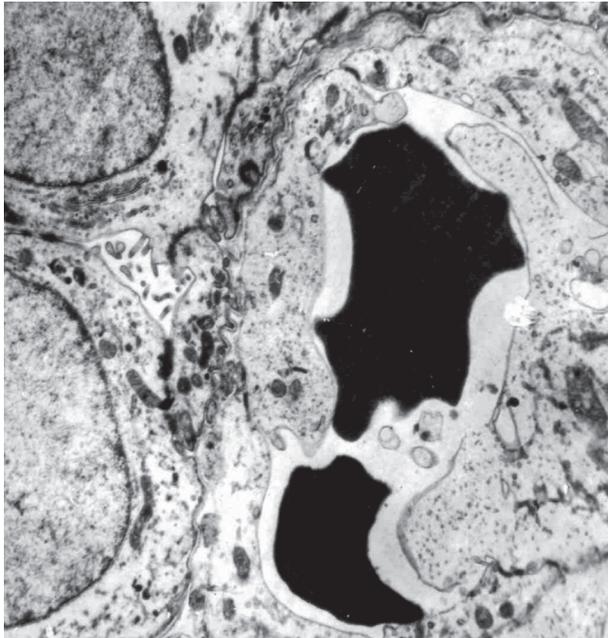


Рис. 1. Формирующийся кровеносный капилляр селезенки плода человека на 7-8 неделе эмбриогенеза. Плотные контакты между эндотелиальными клетками. Электроннограмма. X 20400.

плазматические выросты. Базальная мембрана в таких капиллярах отсутствовала.

Выявлено, что на следующем этапе развития капилляра начинала формироваться его базальная мембрана. Фрагменты осмиофильного материала депонировались со стороны базальной плазмалеммы эндотелиоцита. На 9-10 неделе фетогенеза диффузный хроматин в эндотелиоцитах печени и селезенки оставался высоким: в клетках печени – 58,4%, в клетках селезенки – 64,5%. В дальнейшем происходило постепенное расширение площади осмиофильного вещества (рис. 3). В клетках стромы, контактирующих с базальной мембраной формирующихся капилляров, отмечалась повышенная активность органелл. Морфологически это проявлялось тем, что каналцы эндоплазматического ретику-

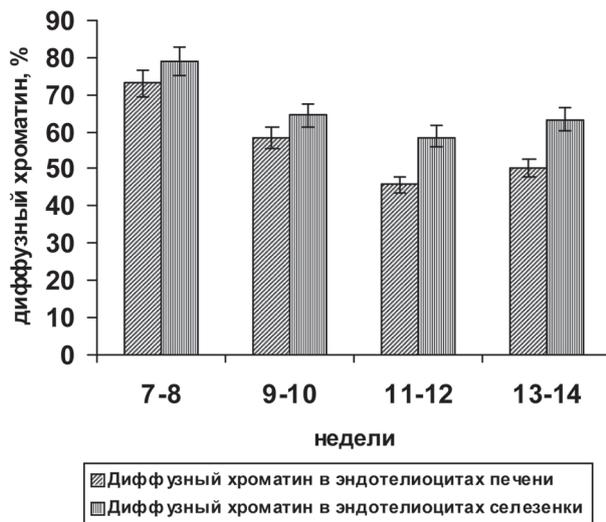


Рис. 2. Распределение диффузного хроматина в эндотелиоцитах печени и селезенки эмбрионов и плодов человека.

лума были заполнены мелкодисперсным содержимым с высокой электронной плотностью. Наблюдали крупные митохондрии, с матриксом средней электронной плотности, они проявляли тенденцию к почкованию

и были сосредоточены в той зоне клетки, которая обращена к стенке капилляра. Кроме того, в цитоплазме стромальных клеток встречались единичные лизосомы и вакуоли. В ядрах стромальных клеток отчетливо прослеживались крупные глыбки интенсивно окрашенного хроматина, который располагался у внутренней поверхности карิโอплазмы. Клетки, формирующие стенку капилляра, напротив, своими морфологическими признаками свидетельствовали о состоянии покоя. На 11-12 неделе фетогенеза в эндотелиоцитах печени и селезенки происходило снижение фракции диффузного хроматина. Эндоплазматическая сеть была представлена короткими гранулярными каналцами, не имеющими в просвете содержимого. Митохондрии мелкие с темным матриксом и слабо различимыми кристами. Свободные рибосомы в незначительном количестве равномерно распределялись по гиалоплазме. Пластинчатый ком-

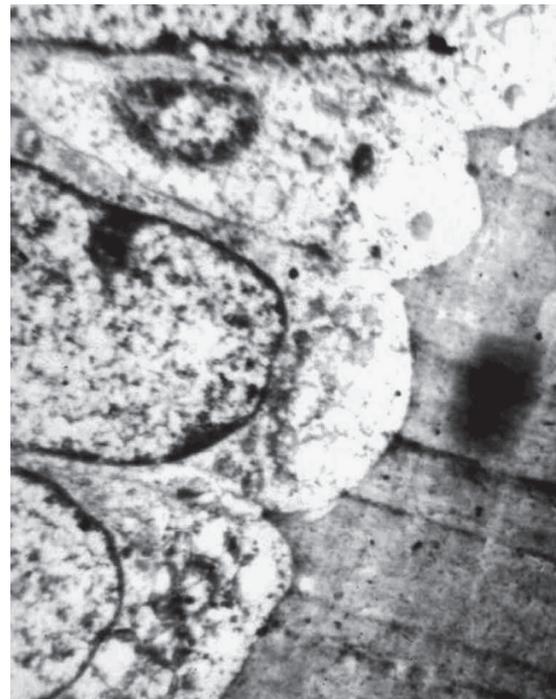


Рис. 3. Печень плода человека на 9-10 неделе эмбриогенеза. Формирование базальной мембраны кровеносного капилляра. Электроннограмма. X 21000.

плекс обнаруживался не во всех клетках и располагался, как правило, около ядра. Вакуоли выявлялись редко. Лизосомы в эндотелиоцитах отсутствовали. Ядра клеток имели округлую форму, с одним, реже двумя ядрышками. Ядерный хроматин располагался диффузно. Высота эндотелиоцитов на этой стадии формирования капилляра несколько снижалась, а межклеточные пространства становилось уже. Базальная мембрана капилляра прерывистая, ее небольшие фрагменты отсутствовали в области контакта двух эндотелиальных клеток (рис. 2). В эндотелиальных клетках наблюдалось увеличение мелких вакуолей и небольших пиноцитозных везикул. Последние сосредотачивались у основании клеток, примыкающих к базальной мембране. Митохондрии увеличивались в размерах, матриксы их несколько просветлялись. Располагались они, в основном, в базальной части эндотелиоцитов. Число каналцев гранулярного эндоплазматического ретикулама не увеличивалось, но в его просвете отмечалось мелкодисперсное осмиофильное содержимое. Аналогичное по структуре содержимое, но не столь интенсивно окрашенное, выявлялось в просвете пластинчатого комплекса. Ядра эндотелиоцитов имели расширенное перинуклеарное пространство, ядерный хроматин представлен небольшими компакт-

ными глыбками у внутренней поверхности кардиолема. Функциональная нагрузка в эндотелиоцитах разной степени зрелости микроциркуляторного русла наблюдается как в эмбриональном, так и в постэмбриональном периоде онтогенеза [1].

На следующей стадии развития осмиофильный слой базальной мембраны становится сплошным. Формирование базальной мембраны является той основой, благодаря которой сосуд приобретает черты, характерные для капилляров взрослого организма [4,8]. Эндотелиальные клетки резко уплощались. Соседние эндотелиальные клетки смыкались, кроме плотных контактов, межклеточные соединения осуществлялись с помощью десмосом. Ядра клеток овальной формы, они располагались параллельно базальной мембране. Ядерный хроматин был окрашен равномерно, в ядрах встречалось одно, реже два ядрышка. На апикальной поверхности эндотелиальных клеток возникали тонкие, извитые пальцевидные цитоплазматические выросты, снабженные перетяжками. Формирующийся капилляр по своему строению достигал дефинитивного уровня. Он имел все присущие капиллярам структурные компоненты: внутренний эндотелиальный слой, сформированную базальную мембрану и слой наружных клеток, которые выполняли роль адвентициальных. Следует

отметить, что если клеточные слои в своем строении тождественны клеточным элементам капилляров после рождения, то базальная мембрана еще не достигала структурных признаков, характерных для мембраны капилляров взрослого организма. Очевидно, что в последующий период развития базальная мембрана в капиллярах продолжает дифференцироваться.

Таким образом, образование капилляров в печени и селезенке происходит последовательно в три стадии. Вначале формируется слой эндотелиальных клеток, затем, на второй стадии, к новообразованному капилляру примыкают клетки стромы органа, после чего в области контакта обнаруживается осмиофильная субстанция, формирующая средний слой базальной мембраны. С 7 по 8 недели эмбриогенеза определено наибольшее содержание диффузного хроматина в эндотелиоцитах печени и селезенки, по сравнению, с последующими исследуемыми возрастными периодами ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что с 7 по 12 недели эмбриогенеза капилляр в печени и селезенке в своем становлении проходит преимущественно первые две стадии. У плодов человека на 9-10 неделе происходит активное внедрение кровеносных сосудов в паренхиму печени [6]. На 13-14 неделе в изучаемых органах плода имеются капилляры, находящиеся на различных стадиях формирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аверладзе Ю.Р. Оценка функционального состояния эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла у белых крыс // Морфология. – 2001. – Т. 120. №6. – С.27-29.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Идрисов А.А., Рашидов И.И. Гемомикроциркуляторное русло печени в пренатальном периоде онтогенеза человека и в эксперименте // Морфология. – 1998. – Т. 113. № 3. – С.52-53.
4. Пугасов А.Г. Морфофункциональные особенности микроциркуляторного русла иммунокомпетентной ткани // Актуальн. пробл. патол. человека. – Ташкент, 1990. – С.76-81.
5. Селезнев С.Б. Особенности морфологии органов иммунной системы кур // Вопросы интенсификации пр-ва с.-х.

продуктов: мат. научно-теоретич. конф. – М., 1989. – С.97-98.

6. Торбек В.Э. Морфогенез тимуса – М.: Изд-во Рос. университета Дружбы народов, 1995. – 116 с.

7. Худайбердыев Д. Антенатальный онтогенез селезенки // Здравоохранение Туркменистана. – 1984. – №6. – С.33-36.

8. Frank M., Kaneko Sheno, Joels Charies, et al. Microcirculation research, angiogenesis and microsurgery // Microsurgery. – 1994. – Vol. 15. №6. – P.399-404.

9. Saad A. H., Bassiouni W.M. Structure and histochemical organization of the spleen of Agama stellio (Sanria: Agamidae) and Chalcides ocellatus (Sauria: Scincidae) // J. Morphol. – 1993. – Vol. 216. № 2. – P.115-120.

10. Voboril J.D. Effect of bile duct ligation on the ultrastructural morphology of hepatocytes // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 70. – P.85-96.

**Информация об авторах:** 656038 г. Барнаул, пр. Ленина, 54-57, тел. 8(3852) 26-05-36, e-mail: liris@yandex.ru,

Пономарев Борис Лаврентьевич – профессор, д.м.н.; Обухова Лариса Евстигнеевна – доцент, к.м.н.; Высоцкий Юрий

Александрович – профессор, заведующий кафедрой, д.м.н.; Барсукова Наталья Ивановна – ассистент, к.м.н.;

Бородин Галина Николаевна – доцент, к.м.н.; Черданцева Татьяна Михайловна – доцент, к.м.н.;

Болгов Александр Андреевич – доцент, к.м.н.

© ШОЛОХОВ Л.Ф., КОЛЕСНИКОВА Л.И., ДУТОВА С.В., ШЕНИН В.А., ДОЛГИХ В.В., ДАРЕНСКАЯ М.А., ГРЕБЕНКИНА Л.А., ДОЛГИХ М.И., УРЫБИН И.Ю., ГУМЕННАЯ Е.Н., СКЛЯР Н.В., МАКАРОВ С.В. – 2010

#### СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ И ПРОЛАКТИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПОДРОСТКОВ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, С.В. Дутова, В.А. Шенин, В.В. Долгих, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих, И.Ю. Урыбин, Е.Н. Гуменная, Н.В. Скляр, С.В. Макаров

(Учреждение Российской академии медицинских наук научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск, директор – член-корр. РАМН, д.м.н. Л.И. Колесникова)

**Резюме.** Были обследованы девушки и юноши, проживающие в поселке Алыгджер Нижнеудинского района Иркутской области (этнические тофы). В качестве групп сравнения были девушки и юноши г. Иркутска (европеоиды). У девушек-тофов выявлено повышение активности гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции на фоне снижения пролактинергической активности. В группе юношей-тофов отмечено увеличение свободного трийодтиронина, при снижении свободного тироксина и широком диапазоне изменений тиреотропного гормона.

**Ключевые слова:** этнос, тофы, гормоны.

#### STATE OF HYPOPHYSIAL-THYREOID AND PROLACTENERGIC ACTIVITY AMONG YOUNGSTERS IN DIFFERENT ETHNIC GROUPS OF EASTERN SIBERIA

L.F. Sholokhov, L.I. Kolesnikova, S.V. Dutova, V.A. Shenin, V.V. Dolgikh, M.A. Darenkaya, L.A. Grebenkina, M.I. Dolgikh, I.Yu. Uribin, E.N. Gumennaya, N.V. Sklyar, S.V. Makarov

(Russian Academy of Medical Sciences Siberian Branch Establishment of RAMS Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk)

**Summary.** Were examined girls and boys living in Alygzher village of Nizhneudinskiy area of Irkutsk Region (ethnic Tofalars). Control group included girls and boys from Irkutsk city (Europeans). Tofalar girls revealed increment in activity of hypophysial-thyroid member of neuroendocrinal regulation on the back of lowering prolactenergic activity. Within the group of Tofalar boys was registered the increase of free triiodothyronine, during lowering of free thyroxine and wide range of alteration of thyrotropic hormone.

**Key words:** ethnoses, tofalars, hormones.

В настоящее время установлено, что представители этносов обладают различной резистентностью организма к действию стрессорных факторов. Адаптация к стрессу обусловлена образованием и усилением функциональных систем, ответственных за этот процесс [4]. Важную роль в этом играет состояние нейроэндокринной регуляции, и особенно, гипофизарно-тиреоидного звена, обеспечивающего пластическое и энергетическое снабжение этой функциональной системы [2].

Известно, что в определенные периоды онтогенеза, и, особенно, в подростковый период, регуляторные механизмы организма характеризуются высокой чувствительностью к данным факторам [3].

В связи с этим, изучение системных механизмов формирования ответных реакций эндокринной системы у различных по этнической и географической принадлежности популяций как в физиологических условиях, так и, особенно, при патологических состояниях, позволит выявить определенные особенности компенсаторных реакций, что, в свою очередь, позволит патогенетически обосновать способы повышения адаптационных возможностей у представителей данных групп. Все вышеизложенное и позволило сформулировать цель настоящего исследования, заключающуюся в оценке состояния гипофизарно-тиреоидной системы у здоровых подростков, проживающих в Тофаларии и в г. Иркутске.

### Материалы и методы

Обследованы 23 подростка 12-17 лет, проживающие в поселке Алыгджер Нижнеудинского района Иркутской области (этнические тофы) и 35 подростков соответствующего возраста г. Иркутска (европеоиды). Все подростки были разделены по половой принадлежности на 4 группы: 1 группа – девушки, проживающие в Тофаларии (n=13, средний возраст – 13,77±0,51 лет), 2 группа – девушки, проживающие в г. Иркутске (n=19, средний возраст – 14,74±0,41 лет), 10 юношей-тофов (средний возраст – 14,10±0,72 лет) – 3 группа и 16 юношей – европеоидов (средний возраст – 15,63±0,22 лет) – 4 группа.

В работе с группами подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000). В качестве материала исследования использовалась сыворотка крови. Забор крови осуществлялся с 8 до 9 ч утра, натощак. Определение концентраций трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов ООО «Диас» (Россия) и анализатора «Иммунотест», уровня свободного Т4 и свободного Т3 – иммуноферментным методом с использованием анализатора «Cobos» (USA) и наборов «Хема».

В исследовании использовались вычислительные процедуры методов математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc, США). Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее и стандартное отклонение –  $\sigma$ . Критический уровень значимости принимался равным 5%.

### Результаты и обсуждение

Нами было проведено исследование показателей гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции в группах подростков тофов и европеоидов. Было отмечено, что несмотря на то, что средние значения тиреоидных гормонов и ТТГ не выходили за рамки возрастных норм, в группе представительниц Тофаларии (рис. 1) установлено статистически значимое увеличение уровня Т3 на 31,5%, снижение концентрации ТТГ – на 44,8% и неизменное содержание Т4 по сравнению с девушками-европеоидами ( $p < 0,05$ ). Возможно, поддержание концентраций Т3 на более высоком уровне осуществляется за счет увеличения конверсии Т4 в Т3. Данный факт также подтверждается повышением значений соотношения Т3/Т4 на 43,8% в группе тофов ( $p < 0,05$ ). Сниженное же содержание ТТГ обусловлено тем, что тиреоидные гормоны тормозят

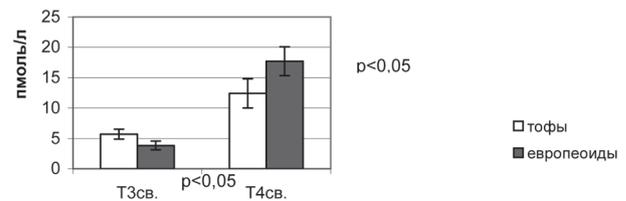


Рис. 1. Содержание тиреоидных гормонов в группах юношей 2 этнических групп.

его секрецию в силу своего влияния на тиреотрофные клетки аденогипофиза, а также в результате ингибирования продукции тиреолиберина [3]. Данные изменения могут свидетельствовать об относительной гиперфункции щитовидной железы в группе тофов, что в период пубертата приобретает особую значимость. Гиперфункция может свидетельствовать о начале формирования функциональной системы, ответственной за адаптацию [1]. Известно, что в период полового созревания тиреоидные гормоны активно влияют на процесс физической, половой, психической дифференцировки, способствуя установлению нормального двухфазного цикла [3].

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у девушек различных этнических групп

Показатели	Тофалары (n=13)	Европеоиды (г. Иркутск) (n=19)
	M±σ	M±σ
Т3 (нмоль/л)	2,4±0,6	1,8±0,3 *, **
Т4 (нмоль/л)	107,2±22,0	115,3±20,5
Т3/Т4	0,023±0,006	0,016±0,004 *, **
ТТГ (мЕД/мл)	1,5±0,6	2,1±1,0 *
ПРЛ (мЕД/мл)	198,9±74,5	276,8±76,1 *

Примечание: \* – значимые отличия по Т- критерию; \*\* – значимые отличия по F- критерию.

Кроме того, установлено снижение уровня пролактина в группе девушек-тофов (198,9±74,5 мЕД/мл) в

сравнении с европеоидами (276,8±76,1 мЕД/мл) ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Роль пролактина в развитии, становлении и нормальном функционировании репродуктивной системы девушек неоспорима.

Таблица 2  
Содержание гормонов в сыворотке крови у юношей различных этнических групп

Показатели	Тофалары (n=13)	Европеоиды (г.Иркутск) (n=19)
	M±σ	M±σ
T3 (нмоль/л)	2,4±0,4	2,4±0,4
T4 (нмоль/л)	108,1±16,0	115,1±14,9
T3/ T4	0,022±0,005	0,021±0,005
ТТГ (мЕД/мл)	1,6±0,9	1,6±0,5 **
ПРЛ (мЕД/мл)	202,8±63,6	238,6±96,7

Примечание: \* – значимые отличия по Т-критерию; \*\* – значимые отличия по F- критерию.

В группе юношей-тофов изменения функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы (табл. 2) носили несколько иной характер. Так, дисперсионный анализ показал более широкий диапазон изменений тиреотропного гормона по сравнению с европеоидами, что может указывать на определенную

реактивность организма у юношей-тофов. Отличий в содержании трийодтиронина, тироксина и пролактина между группами юношей 2 этнических групп обнаружено не было.

Однако, при исследовании свободных фракций трийодтиронина и тироксина (рис. 1) в группе юношей-тофов отмечалось увеличение Т3св. на 48,8% и снижение уровня Т4св. на 42,7% ( $p < 0,05$ ).

Увеличение содержания Т3св. как метаболически активного гормона при снижении Т4св. на фоне относительно стабильного ТТГ может свидетельствовать о мобилизации компенсаторно-адаптивных реакций щитовидной железы у юношей-тофаларов в период пубертата, способствующих мобилизации энергетических и метаболических ресурсов.

Таким образом, проведенные исследования выявили, что в группе юношей-тофов отмечено увеличение свободного трийодтиронина при снижении свободного тироксина и широком диапазоне изменений тиреотропного гормона, обеспечивающее адаптивную перестройку системы нейроэндокринной регуляции, направленной на обеспечение нормального функционирования организма в период пубертата.

В то же время относительно увеличение активности гипофизарно-тиреоидного звена и снижение уровня пролактина, наблюдаемые у девушек-тофов, свидетельствует о наличии резервов в эндокринной регуляции, обеспечивающих перестройку функциональных систем организма в период пубертата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дизрегуляционная патология: Рук-во для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия: эндокрино-

метаболические нарушения. – СПб.: Элби, 2007. – 688 с.

3. Коколина В.Ф. Эндокринология детей и подростков. – М.: Информатик, 2001. – 105 с.
4. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина. Концепция долговременной адаптации. – М., 1993. – 152 с.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: dutova\_irk@mail.ru, iphr@sbamsr.irk.ru, skljarov@mail.ru, Дутова Светлана Васильевна – м.н.с.; Шолохов Леонид Федорович – д.м.н., руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы; Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, д.м.н., проф., директор; Долгих Владимир Валентинович – д.м.н., профессор, заместитель директора; Шенин Владимир Анатольевич – д.б.н., заведующий лабораторией генетико-биохимических проблем онтогенеза; Даренская Марина Александровна – к.б.н.; Гребенкина Людмила Анатольевна – к.б.н.; Долгих Мария Игоревна – к.б.н. лаб. патофизиологии и репродукции Учреждения РАМН НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН; Урыбин Игорь Юрьевич – н.с.; Гуменная Елена Николаевна – м.н.с.; Скляр Наталья Владимировна – к.м.н.; Макаров Сергей Вячеславович – к.м.н., с.н.с.

© ЕПИФАНОВ В.Г., ДОЛГИХ В.Т. – 2010

#### ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

В.Г. Епифанов<sup>1</sup>, В.Т. Долгих<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>МУЗ «Станция скорой медицинской помощи», г. Омск, гл. врач – С.Б. Трифонов; <sup>2</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Проведено сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи 1051 больного с приступами фибрилляции предсердий и дана оценка тактики их ведения на догоспитальном этапе. Установлено, что антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий с применением диазепама способствует быстрому уменьшению симпатикотонии на догоспитальном этапе и повышает эффективность лечения в первый час наблюдения. В 96% случаев фибрилляция предсердий была устранена к концу первых суток независимо от основного заболевания и проводимой антиаритмической терапии. Предлагаемая тактика ведения больных с приступами фибрилляции предсердий длительностью до 24 часов после оказания неотложной медицинской помощи на догоспитальном этапе позволяет при снижении экономических затрат сократить время пребывания бригады скорой медицинской помощи на вызове, повысить ее оперативную оборачиваемость.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе, вегетативный тонус.

#### EMERGENCY ACTION PECULIARITIES AND AFTER CARE TACTICS FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AT A PREADMISSION STAGE

V.G. Yepifanov<sup>1</sup>, V.T. Dolgikh<sup>2</sup>

(Emergency Station, Omsk; Omsk State Medical Academy)

**Summary.** Comparative retrospective study of emergency action results for 1051 patients with atrial fibrillation attacks and their management tactics assessment at a pre-admission stage was done. It was found that antiarrhythmic therapy using diazepam for atrial fibrillation promotes fast decrease of sympatheticotonia at a pre-admission stage and improves treatment efficacy in the first hour of observation. Atrial fibrillation was eliminated to the end of the first day in 96% of the cases regardless of the principle disease and conducted antiarrhythmic therapy. Proposed aftercare tactics of patients with atrial fibrillation attacks until 24 hours of aduration after emergency action at a pre-admission stage allows by costs lowering to shortening an emergency team stay time and increasing its operative turnover.

**Key words:** atrial fibrillation, emergency action at a pre-admission stage, vegetative tonicity.

Фибрилляция предсердий (ФП) – это одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма, встречающихся в практике врача скорой медицинской помощи и являющихся причиной каждой третьей госпитализации в связи с нарушением ритма сердца [3]. Частота ФП с возрастом увеличивается, и при наличии органической патологии сердца достигает 6% и более среди лиц старше 80 лет, что свидетельствует о возрастающей роли ФП в структуре заболеваемости населения [12]. В последние два десятилетия частота госпитализаций больных с ФП увеличилась в 2-3 раза [16], что привело, с одной стороны, к удорожанию их лечения, а с другой – к разработке новых способов терапии этой категории пациентов [6].

Среди больных с ФП преобладают рецидивирующие персистирующие и пароксизмальные формы [17]. У 23,3% больных с наличием пароксизмальной и у 28,4% больных с постоянной формами ФП имеет место усиление уровня клинической тревоги и депрессии по сравнению с больными, не имеющими нарушений сердечного ритма [5,11]. Еще в 50-х годах прошлого века была описана связь между возникновением ФП и тономусом вегетативной нервной системы (ВНС) [14]. В последующих исследованиях было эмпирически доказано нарушение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов под влиянием ВНС и возникновение пароксизмов ФП в зависимости от изменений вегетативного тонуса [13]. В настоящее время считается, что вагусзависимая форма ФП чаще встречается у молодых (40-50 лет) мужчин, редко обращающихся за скорой медицинской помощью, отличается доброкачественным течением и рефрактерностью к  $\beta$ -адреноблокаторам и сердечным гликозидам. Адренергический вариант, напротив, чаще наблюдается у женщин среднего возраста [2,4]. Кроме того, доказана важная роль психоэмоциональных расстройств у больных с пароксизмальной формой ФП и показано несомненное сходство у ряда больных с пароксизмальной формой ФП субъективной симптоматики приступа ФП с симптоматикой панической атаки [10]. Медикаментозные методы лечения на догоспитальном этапе остаются основными для большинства больных с ФП. Вместе с тем, антиаритмическая терапия (ААТ) имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических или несердечных побочных эффектов [7].

Согласно стандартам Министерства здравоохранения и социального развития РФ, для лечения ФП на этапе скорой медицинской помощи применяют кордарон, верапамил, дигоксин, новокаинамид. Электроимпульсную терапию на догоспитальном этапе применяют только при осложненных приступах ФП (аритмический шок, синдром Морганьи-Адамс-Стокса, кардиогенный отек легких, вызванный тахикардией) [9]. Лечебные мероприятия по купированию неосложненного приступа ФП проводят при продолжительности пароксизма не более 48 часов [6]. В этой связи в условиях начавшейся реформы службы скорой медицинской помощи и постоянного дефицита времени на догоспитальном этапе актуальными представляются

вопросы неотложной терапии больных с фибрилляцией предсердий.

Цель работы – путем проведения сравнительного ретроспективного анализа результатов лечения больных с приступами фибрилляции предсердий изучить эффективность комбинированного применения антиаритмических препаратов и диазепама в оказании неотложной медицинской помощи данной категории пациентов и оценить тактику их ведения на догоспитальном этапе.

## Материалы и методы

Эффективность оказания неотложной медицинской помощи изучали у 1051 больного с приступами ФП, из них 945 больным (1 группа) помощь оказывали введением только антиаритмических препаратов (ААП), а 106 больным (2 группа) использовали комбинированное применение ААП и диазепама. Анализ проводили по картам вызовов бригад скорой помощи, амбулаторным картам поликлиник, историям болезни ЛПУ. Продолжительность отдельного эпизода ФП колебалась от 30 мин до 28 часов. Длительность «аритмического анамнеза» колебалась от 2-3 месяцев до 27 лет. Средний возраст больных составил  $68,2 \pm 10,91$  лет (от 22 до 96 лет).

Таблица 1

Возрастно-половой состав больных и частота фибрилляции предсердий при различной патологии ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	1 группа (n=945)	2 группа (n=106)	Fisher's Exact Test (2-tailed P)	Mann-Whitney Test
Возраст	$68,2 \pm 10,99$	$67,9 \pm 10,39$		0,6826
Мужчин/Женщин	339/945	32/74	0,4753	
ИБС	308	35	0,9182	
АГ	300	40	0,4153	
ПФП	247	21	0,2118	
Другие причины	90	10	0,2974	

Больные в основном предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение, слабость, боли в области сердца и головную боль. У всех обратившихся за скорой медицинской помощью отсутствовали электрокардиографические данные предвозбуждения желудочков и осложнения приступа аритмии, требовавшие немедленной электрической кардиоверсии. Больные обеих групп оказались сопоставимы по возрасту и полу, заболеваниям, вызывавшим ФП, основным клиническим и гемодинамическим показателям и использованию для оказания медицинской помощи ААП (табл. 1, 2).

Таблица 2

Проведенная антиаритмическая терапия ( $M \pm \sigma$ )

ААП	1 группа (n=945)	2 группа (n=106)	Fisher's Exact Test (2-tailed P)
Кордарон	295	32	0,9163
Верапамил	245	24	0,6467
Новокаинамид	93	17	0,1012
Дигоксин	285	29	0,7466
Не вводился	27	4	0,5468

Для лечения приступа ФП использовали внутривенное введение кордарона (амиодарон, «КРКА») в дозе 5 мг/кг, новокаинамида (прокаинамид, «Органика»)

в дозе 0,5-1 г, верапамила 5-10 мг (в среднем 0,1 мг/кг), дигоксина 0,25 мг («Никомед»), диазепам 10 мг (Седуксен, «Gedeon Richter», Релиум, «Сієх»), Сибазон, «Органика»). Антиаритмики применялись на фоне предварительного введения 10 мл панангина («Gedeon Richter»). Действие препаратов оценивали в течение 50-70 мин. (в среднем в течение  $64,1 \pm 3,2$  мин.). Для оценки исходного и конечного (после оказания помощи) вегетативного статуса больных рассчитывали вегетативный индекс Кердо (ВИ) [1]. Проводили электрокардиографический контроль и регистрацию артериального давления (АД) в течение всего периода наблюдения.

Поскольку распределение вызовов на бригаду скорой медицинской помощи в силу специфики ее работы носит случайный характер, то это дает основание считать выборку случайной, а исследование контролируемым и рандомизированным. Контрольные точки исследования: 1 ч (период пребывания бригады на вызове и наблюдения за больным), 12 ч и 24 ч. Значения представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Среднее время купирования приступа и значения вегетативного индекса Кердо представлены в виде «нижний квартиль – медиана – верхний квартиль» ( $LQ-M_e-UQ$ ). Статистическая обработка результатов проведена с использованием критериев Манна-Уитни, двустороннего точного критерия Фишера. Анализ связей между выборками выполняли методом ранговой корреляции по Спирмену ( $\rho$ ) с последующим сравнением коэффициентов корреляции, чтобы определить, случайны ли их различия. Величина доверительного интервала, который принят за статистически значимый в данном исследовании, 95% (уровень значимости  $p$  принят равным 0,05). Статистический анализ осуществлялся с помощью программ XLSTAT 2009 v. 3.02 (Addinsoft), STATISTICA v. 6.0 (StatSoft, Inc.), табличного процессора Microsoft Office Excel 2007.

### Результаты и обсуждение

За период пребывания на вызове и наблюдения за больным (табл. 4) синусовый ритм был восстановлен после оказания медицинской помощи у 198 (20,9%) больных в 1 группе, у 43 (40,6%) – во 2-й. В обеих группах наблюдалось отчетливое улучшение клинических показателей (табл. 3). Всем больным с некупированным приступом ФП была предложена госпитализация. Госпитализировано 362 больных, у остальных взята подпись об отказе от госпитализации, и они были переданы в поликлиники для активного посещения участ-

ковым врачом.

Среднее время ( $M_e$  час.) купирования приступа ФП в 1-й группе составило 6,0 час с интерквартильным размахом (RQ) от 2,0 до 10,0 час, во 2-й группе – 2,0 час с RQ от 1,0 до 7,0 час ( $p=0,0002$ ). В течение первого часа наблюдения за больными (табл. 4) ритм был восстановлен в 20,9% случаев среди пациентов 1-й группы и в 40,6% случаев во 2-й группе ( $p=0,001$ ). Возникновение приступа ФП в обеих группах сопровождалось выраженным изменением вегетативного тонуса (табл. 3). Уменьшение симпатикотонии во 2 группе, где ААП применялись совместно с диазепамом, к концу 1-го часа наблюдения за больным было более выражено по сравнению с 1 группой. ВИ составил в среднем 11,1 с RQ от 0,0 до 23,1 в 1-й

Таблица 4

Влияние ААП на время купирования приступа ( $M \pm \sigma$ )

Группы \ Ритм восстановлен	до 1 ч	к 12 ч.	к 24 ч.	Среднее время $LQ-M_e-UQ$
1-я группа (n=945)	198	771	916	2,0-6,0-10,0
%	20,9%	81,5%	96,9%	
2-я группа (n=106)	43	94	102	1,0-2,0-7,0
%	40,6%	88,7%	96,2%	
Fisher's Exact Test $p_{1,2}$	<b>0,0011</b>	0,5995	0,9999	
Mann-Whitney Test $p_{1,2}$				0,0002

группе и 4,7 с RQ от – 3,6 до 19,5 во второй ( $p=0,0064$ ). Между уменьшением ВИ и временем купирования приступа ФП во 2 группе наблюдалась значимая ( $p<0,0001$ ) умеренно выраженная прямая корреляция ( $\rho=0,447$ ). В 1 группе корреляционная связь отсутствовала ( $\rho=0,036$ ). Коэффициенты корреляции различны с высокой степенью статистической достоверности ( $p=0,0000$ ). К 12-му и 24-му часу наблюдения характеристики сравниваемых выборок по времени купирования приступа ФП совпадают на уровне значимости более 0,05 (табл. 4).

Такие результаты обусловлены, скорее всего, не только проведенной антиаритмической терапией, но и тем, что спонтанная конверсия пароксизма достигает 66% у больных в течение 24 ч после появления аритмии, и только у 17% аритмия может сохраняться более длительный срок [3].

Учитывая выше изложенное, следует отметить, что при оказании неотложной помощи больным с приступами ФП на догоспитальном этапе необходимо учитывать изменения вегетативного тонуса и принимать меры к его коррекции. Это позволяет добиться более быстрого, зачастую в течение 1-го часа наблюдения за больным, купирования приступа. При этом отпадает необходимость госпитализации больного.

Таблица 3

Влияние ААП на ЧСЖ, уровень артериального давления, частоту дыхания и вегетативный статус больных ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Этап исследования	1 группа (n=945)	2 группа (n=106)	Mann-Whitney Test
ЧСЖ, мин <sup>-1</sup>	исходный	135,6 $\pm$ 25,8	144,8 $\pm$ 27,9	0,4150
	конечный	96,9 $\pm$ 21,0	90,6 $\pm$ 19,6	<b>0,0527</b>
АД <sub>сис.</sub> , мм рт.ст.	исходный	148,5 $\pm$ 26,7	155,8 $\pm$ 25,8	0,2470
	конечный	133,9 $\pm$ 16,2	134,2 $\pm$ 15,8	0,2534
АД <sub>диаст.</sub> , мм рт.ст.	исходный	90,3 $\pm$ 13,9	92,5 $\pm$ 10,6	0,3619
	конечный	81,9 $\pm$ 8,1	80,7 $\pm$ 6,1	0,3976
ЧД, мин <sup>-1</sup>	исходный	17,1 $\pm$ 2,5	17,2 $\pm$ 2,2	0,3326
	конечный	15,5 $\pm$ 1,6	15,6 $\pm$ 1,6	<b>0,0025</b>
ВИ ( $LQ-M_e-UQ$ )	исходный	23,1-33,3-42,8	23,1-32,0-42,8	0,6773
	конечный	0,0-11,1-23,1	-3,6-4,7-19,5	<b>0,0064</b>

Примечание. ЧСЖ – частота сокращения желудочков, ВИ – вегетативный индекс.

Принятая в настоящее время тактика госпитализации больных с неустранимым на догоспитальном этапе приступом ФП длительностью до суток представляется нам не совсем правильной. Она ведет к росту числа необоснованных госпитализаций и нерациональному использованию госпитальных ресурсов, к увеличению времени обслуживания вызова бригадой скорой помощи и снижению оборачиваемости бригад, а следовательно, к увеличению времени ожидания обслуживания, количества опозданий и неоправданным экономическим затратам. Кроме того, при фибрилляции предсердий снижение частоты сердечных сокращений и восстановление синусового ритма в одинаковой степени улучшают состояние больных [8].

Наиболее оправданной, на наш взгляд, представляется следующая тактика оказания на догоспитальном этапе неотложной медицинской помощи больным с неосложненными приступами ФП длительностью до 24 ч. Больным без признаков шока, острого коронарного синдрома, отека легких и синдрома Морганьи-Адамс-Стокса проводят комбинированную с диазепамом антиаритмическую терапию, направленную на снижение частоты сокращения желудочков и возможное прекращение приступа. При сохраняющейся фибрилляции предсердий больных оставляют дома и передают в поликлинику для активного наблюдения участковым врачом.

На первичном вызове госпитализации подлежат больные с осложненным приступом ФП (острая коронарная или левожелудочковая недостаточность, коллапс, синкопальные состояния, частые или трудно купируемые пароксизмы ФП, рефрактерные к антиаритмической терапии и т.п.), с недостаточным после проведенной терапии снижением частоты сокращений желудочков, с впервые зарегистрированной ФП, с осложнениями антиаритмической терапии и длительностью приступа более 24 часов [9].

Учитывая склонность ФП к спонтанному восстановлению ритма более чем у половины больных [18], основ-

ной задачей проводимой антиаритмической терапии на догоспитальном этапе следует считать не устранение приступа аритмии, а снижение частоты сокращений желудочков сердца, как при пароксизмальной, так и при персистирующей формах ФП [15].

Таким образом, возникновение приступа ФП на догоспитальном этапе сопровождается выраженной симпатикотонией, что должно учитываться при проведении антиаритмической терапии. Комбинация диазепама с антиаритмическими препаратами позволяет добиться более быстрого купирования приступа. Независимо от основного заболевания и применяемых антиаритмических препаратов подавляющее число случаев ФП купируется к концу первых суток от начала лечения. Тактика оказания медицинской помощи при неосложненных приступах ФП длительностью до 24 часов на догоспитальном этапе должна быть направлена, в первую очередь, на нормализацию частоты сокращения желудочков сердца и вегетативного дисбаланса. Тактика обязательной госпитализации больных с некупируемым в результате лечения на догоспитальном этапе неосложненным приступом ФП длительностью до 24 часов при первичном вызове скорой медицинской помощи несостоятельна.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2003. – 752 с.
2. Ломакин В., Никитина Ю., Копылов Ф. Психосоматические аспекты фибрилляции предсердий // Врач. – 2008. – №12. – С.11-14.
3. Мазур Н.А., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Фибрилляция предсердий // Клиническая фармакология. – 2003. – Т.12. № 3. – С.32-35.
4. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психосоматические соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии // Тер. архив. – 2001. – № 9. – С.55-61.
5. Погосова Г.В. Признание значимости психоэмоционального стресса в качестве сердечно-сосудистого фактора риска первого порядка // Кардиология. – 2007. – № 2. – С.65-72.
6. Попов С.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В. Современные аспекты лечения фибрилляции предсердий // Болезни сердца и сосудов. – 2009. – №1. – С.30-34.
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А. и др. Фибрилляция предсердий: фармакологическая кардиоверсия // Consilium medicum. – 2004. – Т.5. №5. – С.283-288.
8. Прохорович Е.А., Талибов О.Б., Тополянский А.В. Лечение нарушений ритма и проводимости на догоспитальном этапе // Лечащий врач. – 2002. – № 3. – С.56-60.
9. Руководство для врачей скорой медицинской помощи / Под ред. С.Ф. Багненко, А.Г. Мирошниченко, А.Л. Вёрткина, М.Ш. Хубутя. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С.92-96.
10. Санькова Т.А., Соловьева А.Д., Недоступ А.В.

Сравнительный анализ симптоматики пароксизма мерцательной аритмии и панических атак // Кардиология. – 2004. – Т. 44. № 6. – С.26-30.

11. Скурихина О.Н., Миллер О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2009. – № 55. – С.14-18.

12. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P.1979-2030.

13. Bettoni M., Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P.2753-2759.

14. Cannata D., Narbone N.B. Clinical observations on the role of the vegetative nervous system in the pathogenesis of atrial fibrillation // Cardiologia 1958. – Vol. 32. – P.329-345.

15. Darbar D., Motala A.A., Al-Ahmad M.D., et al. Polymorphisms modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation // Heart. Rhythm. – 2007. – Vol. 4. №6. – P.743-749.

16. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14. – P.666-672.

17. Maisel W.H. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P.1269-1270.

18. Slavik R.S., Tisdale J.E., Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2001. – Vol. 44, №2. – P.121-152.

**Информация об авторах:** 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. Тел. (3821) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru,  
Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,  
Епифанов Вячеслав Георгиевич – старший врач, к.м.н.

© КАШАФЕЕВА А.А., ГАЙМОЛЕНКО С.Г., ХЫШИКТУЕВ Б.С. – 2010

### ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ НА ДИНАМИКУ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ «ПОЛ – АНТИОКСИДАНТЫ» БРЮШИНЫ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.А. Кашафеева, С.Г. Гаймоленко, Б.С. Хышиктуев

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Намоконов, кафедра хирургии детского возраста, зав. – к.м.н., доц. С.Г. Гаймоленко, кафедра биохимии с курсами биоорганической химии и клинической биохимии, зав. – д.м.н., проф. Б.С. Хышиктуев)

**Резюме.** При экспериментальном каловом перитоните у крыс, после орошения брюшной полости раствором гипохлорита натрия (ГХН) различной концентрации, исследованы параметры системы «перекисное окисление липидов – антиокислительная защита» в брюшине. Выявлено, что 0,09% раствор ГХН оказывает позитивное влияние

на дисбаланс в системе «ПОЛ-антирадикальная защита», характеризующееся стабилизацией антиокислительных ресурсов.

**Ключевые слова:** перитонит, эксперимент, гипохлорит натрия, перекисный стресс.

## INFLUENCE OF SODIUM HYPOCHLORIDE OF DIFFERENT CONCENTRATIONS ON DYNAMICS OF "LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANTS" SYSTEM OF PERITONEUM IN PERITONITIS IN EXPERIMENT

A.A. Kashafeeva, S.G. Gaimolenko, B.S. Khyshtuev  
(Chita State Medical Academy)

**Summary.** In experimental fecal peritonitis in rats after peritoneum cleansing with hypochloride sodium of different concentration "lipid peroxidation – antioxidant defence" system parameters in peritoneum have been studied. 0,09% solution of hypochloride sodium was stated to effect positively upon disbalance of "peroxidation – antiradical protection" system characterizing by antioxidant resources stabilization.

**Key words:** peritonitis, experiment, hypochloride sodium, ioxidative stress.

Значительное число осложнений перитонита и высокая смертность от них требуют дополнительно изучения различных аспектов патогенеза и поиск оптимальных методов лечения данного заболевания [11]. Одним из основных этапов хирургического лечения перитонита является санация брюшной полости, в том числе с использованием растворов различных антисептиков. Гипохлорит натрия является одним из таких препаратов, который воздействует как на грамположительную и грамотрицательную флору, так и на анаэробы. Индукция свободнорадикальных реакций при воздействии ГХН приводит к повышенной генерации активных форм кислорода, которые вызывают деструкцию патологических агентов (микробные тельца, токсины, детрит), окислительную модификацию белков и ферментов [10,12].

Известно, что увеличение концентрации ионов ГХН и времени экспозиции отрицательно влияет на жизнеспособность и функциональную активность нейтрофилов, продукцию фактора некроза опухоли мононуклеарными клетками периферической крови, активность ряда клеточных ферментов. При этом в клинических исследованиях установлено, что 3% раствор ГХН обладает выраженным некролитическим эффектом, а 5% – токсичен для клеток человеческого организма [10,12]. Рядом исследователей для обработки брюшной полости при перитонитах используется 0,06-0,09% раствор электролизного гипохлорита натрия [12], при этом отдаленные последствия и влияние его на перекисное окисление липидов изучены недостаточно.

Цель исследования – в эксперименте изучить влияние различных концентраций ГХН на локальный перекисный статус и антиокислительную защиту брюшины при перитоните.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 105 беспородных половозрелых крысах обоего пола с массой около 180 г, из них 24 животных служили контролем, 35 являлись группой сравнения (перитонит), у 46 крыс с перитонитом проводили санацию брюшной полости различными концентрациями раствора гипохлорита натрия с экспозицией 5 мин. Все эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIOMS) в 1985 г. Крысы содержались в условиях вивария, имели свободный доступ к пище и воде, на 7 сутки после отбора проб безболезненно усыплялись эфиром.

Животным под эфирным наркозом выполнялась срединная лапаротомия. В бессосудистой зоне брыжейки тонкого кишечника иссекался фрагмент брюшины площадью 1,5 см<sup>2</sup>, промывался в охлажденном физиологическом растворе. Каждый образец гомогенизировали в 0,05% трис-НСI-буфере (рН=7,8), центрифугировали по методу Н.Д. Ещенко, а супернатант использовали для

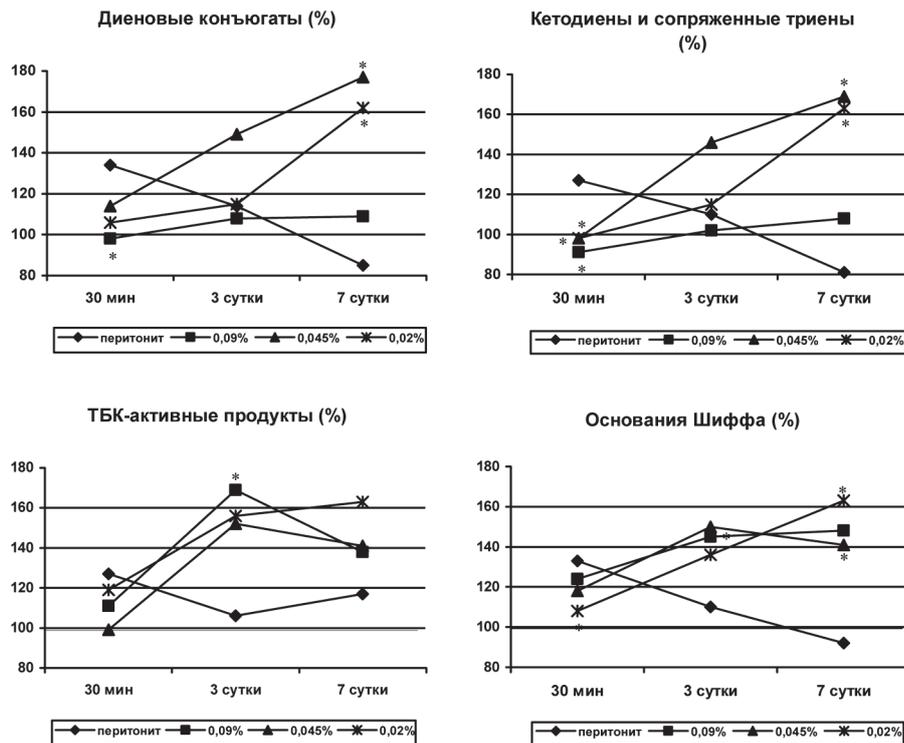
изучения параметров ПОЛ [4]. Для моделирования перитонита перед ушиванием раны проводилось механическое повреждение мезотелия петель тонкого кишечника марлевым шариком с последующим орошением брюшной полости 20% каловой взвесью в объеме 1 мл [7]. На следующие сутки после отбора проб для исследования (исходные данные – перитонит), брюшная полость у 16 животных обрабатывалась 0,09%, раствором электролизного ГХН (1 группа), у 14 животных – 0,045% раствором ГХН (2 группа), у 16 крыс – 0,02% раствором ГХН (3 группа), полученного на аппарате ЭДО-4. После этого выполнялось трехкратное промывание брюшной полости физиологическим раствором. Повторный отбор материала для исследования осуществляли через 30 мин после воздействия ГХН, а также на 3 и 7 дни эксперимента. В брюшине исследовали концентрацию начальных интермедиатов ПОЛ – ДК, КД и СТ [3], ТБК-активных продуктов [1], уровень оснований Шиффа [5], активность супероксиддисмутазы [2], каталазы [6], глутатионпероксидазы [9], глутатионредуктазы [2]. Содержание веществ с двойными связями, ДК, КД и СТ рассчитывалось на мг липидов, ТБК-активных продуктов – мкмоль/мг липидов, оснований Шиффа – УЕ на мг липидов, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы выражалась в мкмоль/с мг белка, каталазы – в нмоль/с мг белка, супероксиддисмутазы – в %. Полученные результаты обработаны методом с использованием пакета «Biostat» (S. Glantz, 1999) z-критерием. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$  [8].

### Результаты и обсуждение

У животных с каловым перитонитом в первые трое суток отмечались снижение двигательной активности, пищевого инстинкта, при повышенной потребности в воде. Летальность к 7 дню составила в 1 группе – 25%, во 2 – 29% случаев, в 3 группе – 38%, тогда как в группе сравнения она приближалась к 40%.

Макроскопически у всех животных при осмотре брюшной полости в 1 и 3 сутки эксперимента выявлены гиперемия и полнокровие сосудов париетальной брюшины, брыжейки, небольшое количество мутного с неприятным запахом выпота, наложения фибрина на петлях кишечника, паренхиматозных органах, брыжейке. У 75% животных отмечались признаки пареза кишечника: увеличение диаметра кишки в 1,5 и более раза, наличие в просвете жидкости, газа. К 7 суткам определяли увеличение размеров печени в 1 и 2 группе животных в 50% случаев, в 3 группе – в 60% и в группе сравнения – в 52% случаев, у всех животных сохранялись макроскопические признаки перитонита.

У животных 1 группы в брюшине (рис. 1) отмечено снижение содержания диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов после обработки раствором гипохлорита натрия в среднем в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) относительно исходных данных. На этом фоне уровень ТБК-активных продуктов и оснований Шиффа к 3 сут-



Примечание: \* - значимые различия по сравнению с перитонитом.

Рис. 1. Динамика показателей ПОЛ брюшины при экспериментальном перитоните после воздействия ГХН (100%-контроль).

кам повысился на 59% и 32% соответственно по отношению к перитониту.

Во 2 группе после обработки содержание кетодиенов и сопряженных триенов уменьшилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными. При этом к 7 дню эксперимента концентрация начальных интермедиатов перекисного окисления липидов увеличилась в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к перитониту и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 7 сутками 1 группы. В то время как уровень оснований Шиффа возрос на 53% ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения.

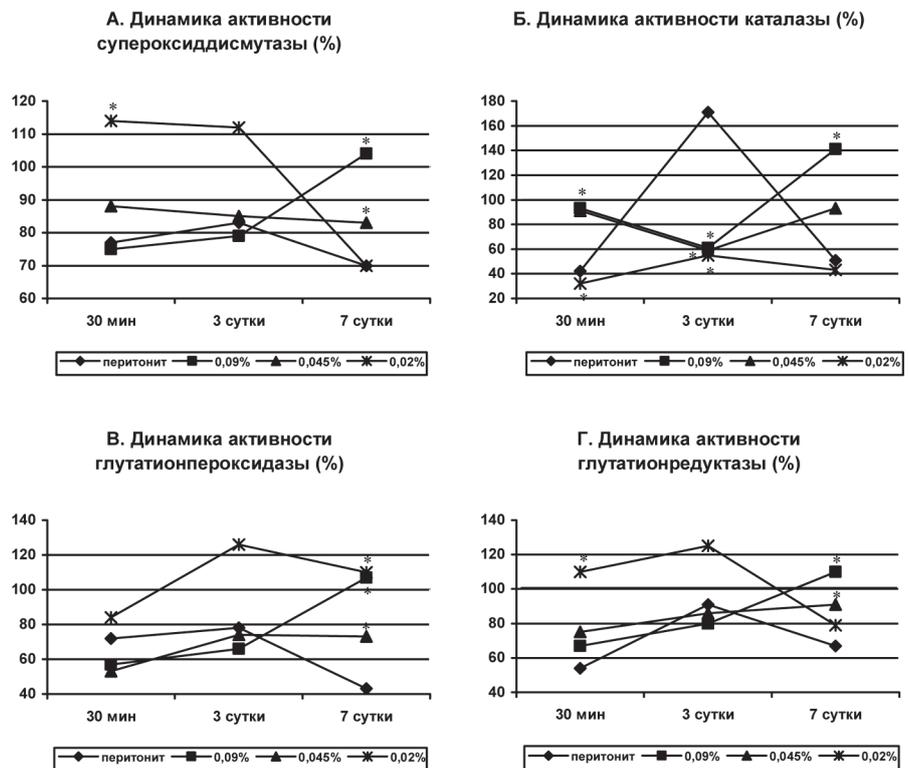
В 3 группе животных зарегистрировано снижение содержания кетодиенов и сопряженных триенов сразу после обработки на 22% ( $p < 0,05$ ) относительно исходных данных. К 7 суткам отмечался рост уровня начальных интермедиатов ПОЛ в среднем в 1,9 ( $p < 0,001$ ) раза по отношению к перитониту и в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 группой крыс. При этом наблюдалось снижение содержания оснований Шиффа в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) после обработки раствором гипохлорита натрия по сравнению с исходным уровнем и увеличение в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) на 7 день эксперимента относительно группы сравнения (рис. 1).

При исследовании параметров антирадикальной защиты брюшины (рис. 2) в 1 группе животных после воздействия раствора выявлено повышение активности каталазы на 121% ( $p < 0,05$ ) и уменьшение на 65%

( $p < 0,001$ ) на 3 сутки по отношению к группе сравнения. На 7 день эксперимента активность изучаемых ферментов возросла: супероксиддисмутазы в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), каталазы в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), глутатионпероксидазы в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) и глутатионредуктазы в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) относительно группы сравнения.

Во 2 группе на 3 день эксперимента отмечалось уменьшение активности каталазы в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с перитонитом соответствующих суток. При этом к 7 суткам выявлен рост активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в среднем на 41% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе сравнения.

В 3 группе после обработки раствором гипохлорита натрия повышалась скорость супероксиддисмутазной реакции в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными и 1 группой, а активность глутатионредуктазы в 2 раза ( $p < 0,05$ ) относительно перитонита. Также отмечалось уменьшение активности каталазы в среднем на 66% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с 1 и 2 группой. На 3 сутки цифры данного показателя оставались на 68% ( $p < 0,001$ ) ниже относительно группы сравнения. При этом к 7 дню отмечалось повышение активности глутатионпероксидазы в 2,6 ( $p < 0,001$ ) раза по сравнению с соответствующими сутками перитонита и в 1,5 ( $p < 0,001$ ) раза



Примечание: \* - значимые различия по сравнению с перитонитом.

Рис. 2. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты брюшины при экспериментальном перитоните после воздействия ГХН (100%-контроль).

по сравнению со 2 группой животных. Величина остальных показателей снижалась в среднем на 44% ( $p < 0,05$ ) относительно 1 группы животных (рис. 2).

Таким образом, обработка брюшной полости 0,09% раствором гипохлорита натрия приводит к мобилиза-

ции антиоксидантных ресурсов брюшины за счет активации ферментативного звена, что наряду с умеренной интенсификацией реакций липопероксидации может являться фактором адекватных репаративных процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С.41-43.
2. Верболович В.П., Подгорная Л.М. Определение активности глутатионредуктазы и супероксиддисмутаза на биохимическом анализаторе // Лабораторное дело. – 1987. – №2. – С.17-20.
3. Волчегорский И.А. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. – 1989. – №1. – С.127-131.
4. Еценко Е.Д. Выделение и очистка субклеточных и клеточных структур // Методы биохимических исследований. / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – С.29-53.
5. Каган В.Е. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов: итоги науки и техники. – М., 1986. – 248 с.
6. Королюк М.А. и др. Метод определения каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.

7. Магомедов М.А. Местная клеточная регуляция в образовании послеоперационных спаек при перитоните // Хирургия. – 2004. – №6. – С.9-11.

8. 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.

9. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лабораторное дело. – 1986. – №12. – С.724-727.

10. Петросян Э.А. и др. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран // Вестник хирургии им. Грекова. – 1991. – №1. – С.40-43.

11. Сажин В.П., Авдовенко А.П., Юришев В.А. Современные тенденции хирургического лечения перитонита // Хирургия. – 2007. – №11. – С.36-39.

12. Эвентов В.Л., Андрианова М.Ю. Использование электролизного гипохлорита натрия в клинической практике для детоксикации и дезинфекции // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – №2. – С.43-46.

**Информация об авторах:** 672000, г. Чита, ул. Балябина д.14, кв. 910, тел. (3022) 35-37-96, 35-63-06, e-mail:

Taskina.16@mail.ru, Кашафеева Алла Анатольевна – ассистент, Гаймоленко Сергей Григорьевич – заведующий кафедрой, к.м.н., доцент, Хышиктуев Баир Сергеевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ИНЖУТОВА А.И., ЛАРИОНОВ А.А., САЛМИНА А.Б., ПЕТРОВА М.М. – 2010

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СООБЩЕНИЕ 1)

А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, А.Б. Салмина, М.М. Петрова

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, НИИ Молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель – д.м.н., проф. А.Б. Салмина, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины ИПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

**Резюме.** В статье (сообщение 1, 2) представлены данные исследования молекулярно-клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих гипертонической болезнью, рефрактерной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и нейроциркуляторной дистонией (НЦД). Выявлены различия в патогенезе формирования дисфункции эндотелия в изучаемых группах больных. В сообщении 1 освещены результаты исследования межклеточных взаимодействий клеток крови (лимфоциты и тромбоциты), опосредованных молекулами межклеточной адгезии (CD38 и CD31), с эндотелием сосудов; дана оценка феномена бляббинга лимфоцитов в развитии дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция, мембран-высвобожденные микрочастицы, бляббинг.

### MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIFFERENT PATHOLOGY. REPORT 1.

A.I. Inzhutova, A.A. Larionov, A.B. Salmina, M.M. Petrova  
(Krasnoyarsk State Medical University)

**Summary.** In the article (report 1 and report 2) is presented a study of molecular and cell markers of endothelial dysfunction in patients with cardio-vascular pathology. The report 1 shows a results of studies of intercellular interactions of blood cells (lymphocytes and platelets) with the vascular endothelium mediated by intercellular adhesion molecules CD38 and CD31.

**Key words:** cardiovascular pathology, endothelial dysfunction, membrane-derived microparticles, blebbing.

Активное изучение эндотелиальной дисфункции как основного звена патогенеза кардиоваскулярных заболеваний за последние десять лет открыло и продолжает выявлять новые клеточно-молекулярные элементы каскада нарушения функции эндотелия; определение их содержания в периферической крови является общедоступным и информативным маркером патологии сосудистой стенки.

К общепризнанным маркерам эндотелиальной дисфункции относятся: косвенное определение содержания оксида азота (NO) в плазме периферической крови, растворимой формы тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии (sPЕСАМ-1) и количества слущенных эндотелиоцитов. Как известно, NO – основной фактор дилатации сосудистой стенки, вырабатываемый эндотелием; sPЕСАМ-1 – это раство-

ряжая форма рецептора CD31, экспрессируемого эндотелиоцитами, тромбоцитами и лейкоцитами. Молекула NO – нестойкое соединение, поэтому метод косвенного определения имеет ряд погрешностей, в то время как иммуноферментный анализ на sPECAM-1 является дорогостоящим и не позволяет исследовать кровь только одного пациента. Метод определения слущенных эндотелиоцитов относительно прост при использовании фазово-контрастной и люминесцентной микроскопии, но несет в себе погрешность, так как в периферической крови содержатся не только слущенные апоптотические эндотелиоциты, но также прогениторные клетки, функция которых состоит в закрытии дефекта сосудистой стенки. Тем не менее, обнаружено, что количество как слущенных эндотелиоцитов, так и прогениторных клеток в периферической крови коррелирует со степенью выраженности эндотелиальной дисфункции [4,5,6].

Наиболее изучаемыми маркерами нарушения функции эндотелия являются блеббинг лимфоцитов, содержание мембран высвобожденных микрочастиц в периферической крови и экспрессия клетками крови и эндотелиоцитами различных рецепторов, которые при межклеточном взаимодействии потенциально изменяют физиологический баланс эндотелия.

Блеббинг лимфоцитов как уникальный клеточный процесс, характеризующий измененное состояние иммунологической системы, проявляющийся в виде выпячивания плазматической мембраны лимфоцитов в результате диссоциации белков цитоскелета и экстернализации фосфатидил-серина. Блеббинг, возникающий как в ответ на клеточную активацию, так и в процессе апоптоза, имеет несколько физиологических предпосылок: рафтинг и кластеризация рецепторов для облегчения и усиления межклеточного контакта, высвобождение активных мембранных микрочастиц или апоптотических телец. Мембран-высвобожденные микрочастицы – биологически активные субстанции, которые вызывают самый разнообразный спектр патофизиологических реакций, обусловленных тем, что они репрезентируют на своей поверхности антигены, фосфолипиды, а также, обладая микроскопическими размерами, способны проникать в субинтиму сосудов [3,7,9].

С научно-практической точки зрения представляется, несомненно, важным понимание патогенеза формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне. Взаимодействие рецептор/лиганд и биологические эффекты такого контакта зависят напрямую от типа рецептора. Причем специфичность антигенов рецептора определяет уникальность клеточных изменений. Так, взаимодействие CD38, экспрессируемого лимфоцитами периферической крови или мембран-высвобожденными микрочастицами, с CD31 на поверхности эндотелиоцитов способствует не только ролингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиоцитарные щели, но и запускает каскад внутриклеточных процессов, заключающихся в стимуляции выделения цитокинов, увеличения содержания внутриклеточного кальция и запуску процессов апоптоза эндотелиоцитов, что в конечном итоге, может привести к формированию раневого дефекта сосудистой стенки [2,8].

Таким образом, изучение механизмов формирования эндотелиальной дисфункции должно носить комплексный характер, что позволит понять последовательность патогенеза нарушения функции эндотелия и выявить триггерные точки, воздействие на которые будет способствовать предупреждению возникновения эндотелиальной дисфункции или ее обратному развитию.

Вместе с тем, очевидно, что патогенез эндотелиальной дисфункции при различных кардиоваскулярных заболеваниях на фоне универсальности патологического процесса имеет ряд особенностей, что может быть обусловлено различным диаметром сосудов, физиологической нагрузкой и, наконец, доминирующим фактором

развития патологии и ее осложнений [1,10].

Целью проведенного исследования явилась идентификация различий в патогенезе эндотелиальной дисфункции при различной кардиоваскулярной патологии.

## Материалы и методы

В исследовании с информированного согласия приняли участие 110 пациентов обоего пола в возрасте 30-65 лет, находящиеся на амбулаторном лечении в МУЗ ГП №14, страдающие:

1) Гипертонической болезнью II стадии, риск 3 (30 человек, женщин 18, мужчин 12, средний возраст 46 лет);

2) ИБС: стенокардия напряжения II ф.к., ХСН1 (NYHA2) (20 человек, женщин 7, мужчин 13, средний возраст 39 лет);

3) Рефрактерной гипертонической болезнью (15 человек, женщин 13, мужчин 2, средний возраст 40 лет);

4) Нейроциркуляторной дистонией смешанного типа (15 человек, женщин 9, мужчин 6, средний возраст 32 года);

5) Контрольная группа: практически здоровые люди обоего пола соответствующего возрастного-полового состава (30 человек).

Все пациенты исследуемых групп обратились за медицинской помощью впервые или не получали регулярного терапевтического лечения по указанным заболеваниям в течение не менее 3 лет. Пациенты с сочетанной кардиоваскулярной патологией не были включены в проводимое научное исследование.

Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, ранее перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы, сахарный диабет, заболевания почек и соединительной ткани, иммунологические расстройства, онкологические заболевания.

У больных исследовалась иммуноцитохимия (оценка экспрессии и особенностей локализации CD38 и CD31 на лимфоцитах, тромбоцитах, мембран-высвобожденных микрочастицах; установление природы мембран-высвобожденных микрочастиц путем определения их связывания со специфическими антителами и корреляционным анализом). Выполнялась фазово-контрастная микроскопия (оценка феномена блеббинга лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови).

Статистические методы исследования с использованием для непараметрических показателей критерий W Уилкоксона, критерий Т Манна-Уитни, Wilcoxon Matched Pairs test; Levene and Brown-Forsythe tests; для исследования взаимосвязи коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Экспрессия лимфоцитами CD38 статистически значимо ( $p<0,05$ ) преобладала в группе пациентов, страдающих гипертонической болезнью и рефрактерной гипертонией (51,8% и 47,4%, соответственно), в то время как в группах пациентов с ИБС и НЦД статистически значимо повышена экспрессия CD31 (37,4% и 19,1%, соответственно,  $p<0,05$ ). Это может свидетельствовать о том, что развитие эндотелиальной дисфункции этих состояний носит различный характер. Так, если CD31 – играет основную роль в адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке, то CD38, как полипотентный рецептор-энзим, участвует в активации лимфоцитов и продуцировании ими цитокинов, а также запуске каскада апоптотических процессов в интактном эндотелиоците за счет изменения кальциевого баланса. Следовательно, лимфоциты CD31-позитивные вызывают локальное асептическое воспаление сосудистой стенки, в то время как CD38-позитивные лимфоциты способны разрушать апоптотическим путем эндотелий сосудов (рис. 1).

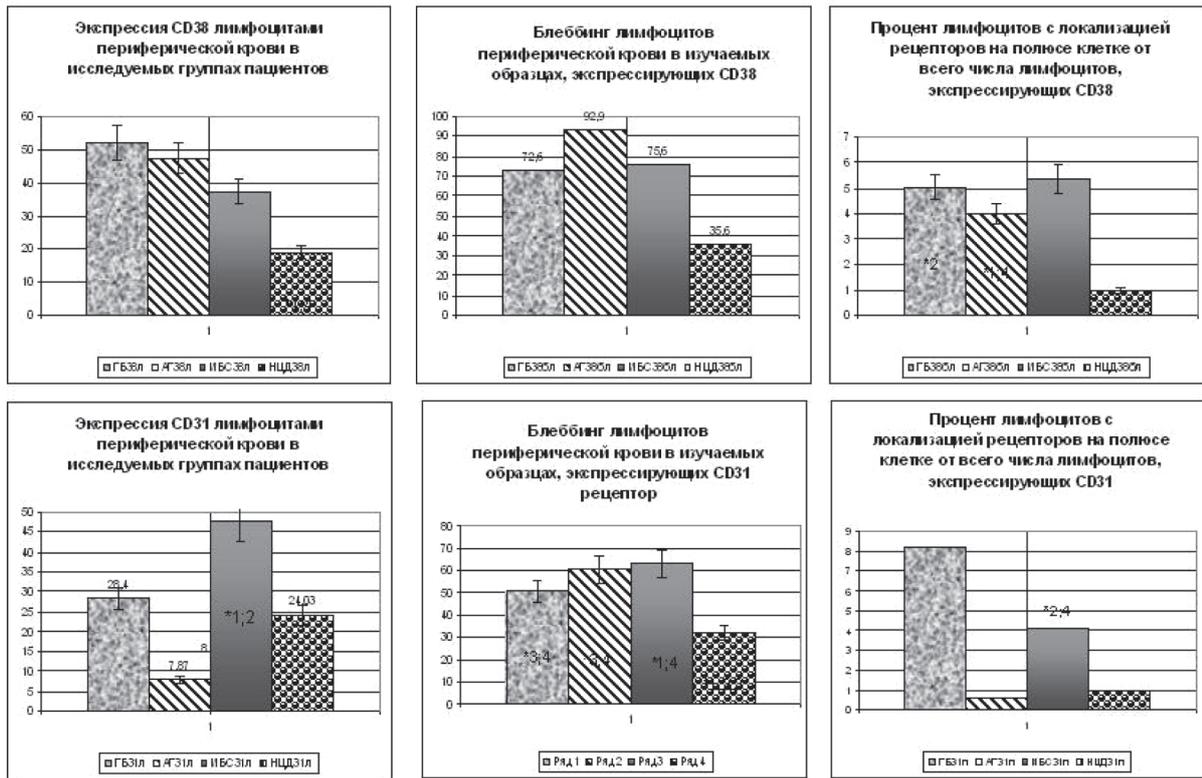


Рис. 1.

Во всех исследуемых группах лимфоциты, экспрессирующие CD38 и CD31, преобладающе находились в блеббинге. Однако, процент блеббингующих CD38-позитивных лимфоцитов был значимо ( $p < 0,01$ ) выше по сравнению с CD31-позитивными лимфоцитами. Так же следует отметить, что в группе с рефрактерной артериальной гипертензией был значимо выше процент блеббингующих CD38-позитивных лимфоцитов по сравнению с другими группами (рис. 1).

Во всех группах процент экспрессии рецептора на одном полюсе клетки был не высок. Однако, блеббинг – это волнообразное перемещение мембраны, в ходе которого происходит кластеризация рецептора, в то же время, для активного рафтинга и кластеризации рецептора необходима клеточная активация. Этот процесс был показан для больных с ишемическим инсультом, когда в острой фазе клеточная активация лимфоцитов достигала максимума, в течение хронической патологии порог активации лимфоцитов повышен, а, следовательно, процесс кластеризации рецептора снижен. Показательно это подтверждает самый низкий процент кластеризации рецептора в группе больных с рефрактерной гипертензией, когда хроническое высокое артериальное давление значимо повышает порог активации лимфоцитов. При НЦД – воздействие этиологического фактора активации лимфоцитов незначительное, а, следовательно, уровень кластеризации рецептора низкий (рис. 1).

Мы исследовали содержание CD38 и CD31-позитивных тромбоцитов. Обнаружено, что CD31-позитивных тромбоцитов было значимо больше ( $p < 0,05$ ) в группах с рефрактерной гипертензией (44,4%), ИБС (12,78%), НЦД (29,05%). При этом значимо выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с остальными процент содер-

жания CD31-позитивных тромбоцитов был в группе пациентов с рефрактерной гипертензией. В то же время доля содержания CD38-позитивных тромбоцитов преобладал в группе пациентов с гипертонической болезнью (24,28%,  $p < 0,05$ ). Преобладание тромбоцитов CD31-позитивных – это физиологическая норма. Так как CD31 обеспечивает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. На что здесь стоит обратить внимание, что у больных ИБС уровень содержания CD31-позитивных тромбоцитов был ниже, чем в остальных группах пациентов. Возможно, это свидетельствует, что при ИБС эндотелиальная дисфункция носит локальный характер, затрагивая только коронарные сосуды (необходимо отметить, что при дуплексном сканировании сосудов шеи у этих пациентов не было обнаружено атеросклероза сонных артерий) (рис. 2).

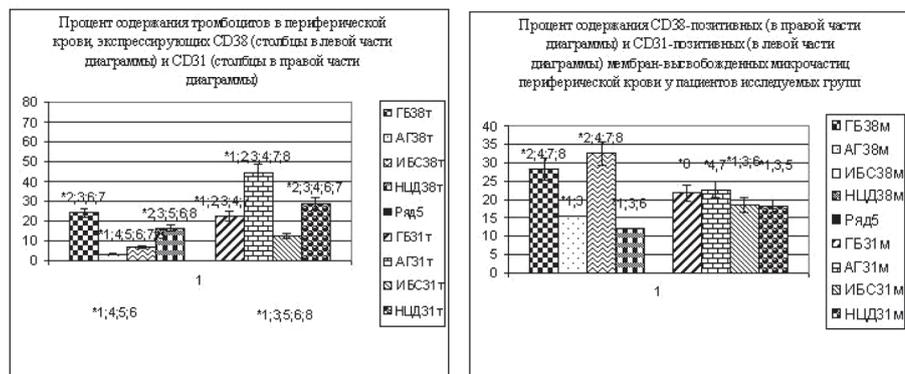


Рис. 2.

Преобладание CD38-позитивных тромбоцитов в группе пациентов с гипертонической болезнью может быть обосновано эндотелиальной дисфункцией сосудов и повышенной их хемоаттрактантной способностью. В то же время, это указывает на риск развития осложнений в этой группе пациентов. Что интересно, в группе пациентов с рефрактерной гипертензией был самый

низкий уровень содержания CD38-позитивных тромбоцитов (3,1%). В то время как, в группе НЦД содержание CD38-позитивных тромбоцитов (16,5%) преобладало по сравнению с другими группами. Для рефрактерной гипертензии это свидетельствует о том, что длительное и хроническое устойчивое высокое артериальное давление формирует патологический клеточно-гуморальный баланс. Вместе с тем, уровень CD38-позитивных тромбоцитов явно свидетельствует об эндотелиальном дис-

балансе при НЦД (рис. 2).

Таким образом, в исследуемых группах заболеваний существенно различаются механизмы межклеточной коммуникации в патогенезе дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать в назначении сердечно-сосудистой терапии. Корреляционный анализ и принципиальная таблица параметров патогенеза дисфункции эндотелия приведены в Сообщении 2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции – ключ к успеху лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2000. – №1 – С.22.
2. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М., Ларионов А.А. Роль CD38 в межклеточных взаимодействиях при эндотелиальной дисфункции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. №6. – С.648-652.
3. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. и др. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – Т. 123. №1. – С.6-10.
4. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. – 2004. – №1. – С.315-316.
5. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. Гуморальные

маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии // Кардиология. – 2003. – №7. – С.61-64.

6. Cines D.B., Pollak E.S. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. – 1998. – Vol. 91. №10. – P.3527-3561.

7. Corp van M.A.R., Broers J.L.V., Reutelingsperger Ch.P.M. Peroxide-induced membrane blebbing in endothelial cells associated with glutathione oxidation but not apoptosis // AJR. – Cell. Physiology. – 1999. – Vol. 277, №1. – P.20-28.

8. Deaglio S., Morra M., Mallone R. Human CD38 (ADP-ribosyl cyclase) is a counter-receptor of CD31, an Ig superfamily member // The J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P.395-402.

9. VanWijk M.J., VanBavel E., Sturk A. Microparticles in cardiovascular diseases // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59. – P.277-287.

10. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist // Circulation. – 2002. – №105. – P.46-49.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта КрасГМУ (2008г) и гранта ККФПН и НТД (2009г), Красноярск

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, кафедра биохимии, alyonainzhutova@gmail.com, Инжутова Алёна Ивановна – научный сотрудник, старший преподаватель, к.м.н.; Ларионов Алексей Анатольевич – студент 6 курса лечебного факультета; Салмина Алла Борисовна – проректор по международной деятельности, зав. кафедрой, руководитель НИИ, д.м.н., профессор; Петрова Марина Михайловна – проректор по научной работе, зав. кафедрой, д.м.н., проф.

© ТРАЩЕНКО А.С., АХМЕДОВ В.А. – 2010

### ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1В, ИЛ-6) У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q НА ФОНЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.С. Тращенко, В.А. Ахмедов

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

**Резюме.** Обследовано 64 больных первичным инфарктом миокарда с зубцом Q, с целью изучения динамики концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в разные временные интервалы в зависимости от начала проводимой тромболитической терапии. Установлено, что у больных, которым тромболитиз проводился до 90 минут от начала болевого приступа на 7-е сутки заболевания наблюдалось значительное снижение медианы ИЛ-1β (p=0,041) в 1,9 раза в сравнении с исходным уровнем, которое продолжилось и на 14-е сутки до 2 раз (p=0,001), в то время как у больных, которым тромболитиз проводился до 3-х часов от начала болевого приступа отмечена противоположная тенденция. Снижение концентрации интерлейкина-1β и интерлейкина-6 может свидетельствовать об эффективном проведении тромболитической терапии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, провоспалительные цитокины.

### DYNAMICS OF CYTOKINES (IL-1B, IL-6) CONCENTRATION IN THE PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION ON THE BACKGROUND OF THROMBOLYTIC THERAPY

A.S. Traschenko, V.A. Akhmedov

(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** 64 patients with transmural myocardial infarction were investigated in different periods after thrombolytic therapy. The aim of the study was to estimate the serum levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6). There was established that on the 7 day after infarction in group of patients with early thrombolytic therapy (till 90 minutes after pain onset) 1,9 decrease of IL-1β mediane, (p=0,041) compared with the first day, took place. In the group with later thrombolytic therapy (till 3 hours) the contrary tendency was noticed. In the patients with myocardial infarction the increase in concentration of cytokines was noticed. The decrease of IL-1β, IL-6 activity allows to conclude about successful thrombolytic therapy of patients with transmural myocardial infarction.

**Key words:** myocardial infarction, thrombolytic therapy, pro-inflammatory cytokines.

Одно из ведущих мест в патогенезе иммуновоспалительных изменений различных органов и систем отводится цитокиновым механизмам [7,9]. Установлено, что ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в острейший период инфаркта миокарда (ИМ) активно продуцируются кардиомиоцитами и даже клетками эндотелия сосудистой стенки коронарных артерий, достигая наибольшего пика через 24 час от появления симптомов, при этом установлена зависимость между сывороточной концентрацией данных провоспалительных цитокинов и стабильностью атеросклеротической бляшки [6,8].

Основными факторами, определяющими конечный размер инфаркта миокарда, являются время до реперфузии миокарда и развитость коллатерального кровотока. Это определяет лечебную тактику, цель которой – достижение ранней и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда, результатом чего будут сохранение миокарда, уменьшение распространения инфаркта и снижение электрической нестабильности миокарда [2,3].

Тромболитическая терапия остается ведущим методом лечения при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [1]. Однако реперфузия миокарда достигается не более чем у 60-70% больных, даже при использовании современных фибрин-специфичных тромболитиков [10]. В отличие от внутрикоронового, системный тромболитизис не требует каких-либо сложных манипуляций и специального оборудования. Показаниями к проведению тромболитизиса служат наличие болевого синдрома более 30 минут, стойкий подъема сегмента ST более чем на 1 mV по крайней мере в двух стандартных отведениях ЭКГ и более чем на 2 mV в двух смежных грудных отведениях или остро возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса при сроке, прошедшем с начала заболевания, более 30 мин, но не превышающем 12 ч [4]. С учетом имеющихся сведений об участии иммунологических механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца представляет интерес изучение влияния тромболитической терапии на характер изменений показателей провоспалительных цитокинов у больных инфарктом миокарда с зубцом Q.

Цель работы: изучение динамики концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) у больных инфарктом миокарда с зубцом Q в разные временные интервалы в зависимости от начала проводимой тромболитической терапии.

### Материалы и методы

Нами было обследовано 64 больных с документированным первичным инфарктом миокарда с зубцом Q, поступивших по неотложной медицинской помощи в 1-ое кардиологическое отделение МУЗ ГКБ № 4 г. Омска. Возраст больных находился в пределах от 49 до 70 лет – средний возраст составил 57,4 $\pm$ 8,2 лет. Среди обследованных больных преобладали лица мужского пола 75% (48 больных), а на долю женского пола приходилось 25% (16 больных). Наличие ИМ устанавливали согласно критериям Европейского общества кардиологов (2003) на основании клинических, электрокардиологических и энзимологических данных [10].

Дополнительные лабораторные исследования, направленные на определение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$  и 6), проводились стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской академии (заведующая – д.м.н., профессор Т.И. Долгих). Биологическим материалом для лабораторного исследования слу-

жила сыворотка крови. Исследования проведены на тест-системах производства «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Постановка реакции проводилась согласно прилагаемой к каждому набору инструкции с построением калибровочного графика и обязательным контролем стандартных позитивных и негативных сывороток, входящих в состав тест-системы. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 1, 7, 14 сутки инфаркта миокарда.

Всем больным назначалась стандартная терапия, включающая в себя системный тромболитизис, прямые антикоагулянты, антиагреганты, инфузию нитратов, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины.

В качестве тромболитического агента у всех больных использовалась стрептокиназа – «Стрептаза» (ОАО Белмедпрепараты). Препарат вводили внутривенно капельно 1,5 млн. МЕ (международных единиц) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в течение часа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (версия 6.0). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 7.0. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Непрерывные переменные представлены в виде Me (25-75%) (медиана, 25-75 перцентиль). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни [5]. Различия считали значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Тромболитическая терапия всем больным проводилась на стационарном этапе, у 23 больных была начата в первые 90 мин от начала болевого приступа, у 41 больного до 3-х часов от болевого приступа.

Косвенно об эффективности тромболитического лечения судили по быстрой положительной динамике ЭКГ – в виде возвращения элевации сегмента ST к изолинии, формирования комплекса QS или QrS, а также значительном повышении активности ферментов в крови и появлению реперфузионных аритмий [4]. В нашем наблюдении тромболитизис был эффективен у 43 (67%) больных. Реперфузионные аритмии отмечались у 40 (62%) больных в виде: суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии (60%), фибрилляции предсердий (11%), АВ блокады I-III степени (9%), пароксизмальной желудочковой тахикардии (7%) и фибрилляции желудочков (4%). Сочетанные нарушения ритма развились у 19 (25%) больных. Лечение аритмий осуществлялось по тем же принципам, как и аналогичные нарушения ритма и проводимости, не связанные с реперфузией.

Для оценки характера иммунологических нарушений у обследованных больных они были разделены на 2 группы в зависимости от времени до начала тромболитизиса. Первую группу составили 23 больных, у которых тромболитическая терапия была начата в первые 90 мин от начала болевого приступа. Вторую группу составили 41 больной, у которых она проводилась до 3-х часов от начала болевого приступа.

Как показали результаты исследования, у обеих групп больных с ОИМ с зубцом Q в первые сутки за-

Таблица 1  
Выраженность изменений показателей ИЛ-1 $\beta$  в зависимости от времени начала тромболитической терапии

Время от начала тромболитической терапии	Уровень ИЛ-1 $\beta$ (медиана и интерквартильный размах), пкг/мл			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
	1 Исходно	2 Через 7 суток	3 Через 14 суток		
До 90 минут	165 (95-198)	86 (50-118)	81 (43-106)	0,041	0,001
До 3-х часов	217 (102-298)	270 (196-298)	246 (201-194)	НД	НД

болевания отмечалось значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (табл. 1). На 7-е сутки заболевания у больных 1-й группы отмечено значительное снижение медианы ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,041$ ) в 1,9 раза в сравнении с исходным уровнем, которое продолжилось и на 14-е сутки до 2 раз ( $p=0,001$ ).

В литературе имеются данные о том, что высокий уровень цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови является значимым и независимым предиктором развития инфаркта миокарда, а максимальное увеличение их концентраций связывают с летальным исходом [9]. Выявленное в нашем исследовании положительное влияние раннего применения тромболитической терапии на снижение показателей ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 позволяет сделать заключение о том, что тромболитическая терапия оказывает также и противовоспалительный эффект у больных с острым инфарктом миокарда и имеет четкий времязависимый эффект.

Выраженность изменений показателей ИЛ-6 в зависимости от времени начала тромболитической терапии

Время от начала тромболитической терапии	Уровень ИЛ-6 (медиана и интерквартильный размах), пкг/мл			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
	1 Исходно	2 Через 7 суток	3 Через 14 суток		
До 90 минут	23 (12-39)	29 (18-38)	16 (9-29)	НД	0,001
До 3-х часов	28 (16-37)	35 (19-36)	42 (28-49)	НД	НД

Что касается второй группы больных, то у них отмечалась противоположная тенденция к дальнейшему повышению медианы ИЛ-1 $\beta$  на 7-е сутки до 1,2 раз, и лишь к 14-м суткам отмечалось некоторое снижение его медианы до уровня в 1,1 раз выше исходных. Анализируя изменения динамики ИЛ-6 (табл. 2) было отмечено, что у обеих групп также на 1-е сутки отмечалось увеличение его показателей, а на 7-е сутки был выявлен рост медианы данного цитокина в 1,2 раза выше исходных у больных обеих групп. На 14-е сутки было отмечено значимое снижение медианы ИЛ-6 у больных первой группы в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), в то время как у больных второй группы продолжился рост медианы данного цитокина в 1,5 раза выше исходного уровня.

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q отмечается повышение активности системного воспаления, что отражается в увеличении концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6. Снижение содержания ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 свидетельствует об эффективности тромболитической терапии, что проявляется в подавлении системного воспаления. Динамическое определение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 на 1-е, 7-е и 14-е сутки у больных инфарктом миокарда с зубцом Q может быть применено в клинической практике в качестве дополнительного диагностического критерия, свидетельствующего об эффективности тромболитической терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий В.В. Инфаркт миокарда // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2. №9. – С.5-9.
2. Крыжановский В.А. Тромболитиз при инфаркте миокарда // Кардиология. – 2001. – Т. 41. № 6. – С.67-79.
3. Пархоменко А.Н., Соколов Ю.Н., Иркин О.И. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: новые возможности восстановления коронарной и тканевой перфузии // Сб. Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины. – Киев, 2003. – С.15-19.
4. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда // Сердце. – 2002. – №1. – С.9-12.
5. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
6. Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B., et al. Risk factor

analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 125. №6. – P.906-913.

7. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity // Nutr. Rev. – 2007. – Vol. 65. – P.253-259.

8. Srinivas G., Anversa P., Frishman W.H. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction // Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 17. №1. – P.1-9.

9. Turner N.A., Mughal P., Warburton R.S., et al. Mechanism of TNF $\alpha$ -induced IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 expression in human cardiac fibroblasts: Effects of statins and thiazolidinediones // Cardiovascular Research. – 2007. – №76. – P.81-90.

10. Van de Werff, Ardissino D., Betrin A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P.28-66.

**Информация об авторах:** 644010, г. Омск, ул. Масленникова, д. 21, кв. 11; e-mail: traschenko@bk.ru; Тращенко Андрей Сергеевич – ассистент, Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор кафедры.

© ШАРОЙКО В.В., ЧУРКИН В.А., КЕРШЕНГОЛЬЦ Б.М. – 2010

### ГЛЮКОЗОСТИМУЛИРОВАННОЙ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА В В-КЛЕТКАХ ПРИ УСИЛЕНИИ ГЛИКОЛИЗА И ПОДАВЛЕНИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА

В.В. Шаройко, В.А. Чуркин, Б.М. Кершенгольц  
(Институт биологических проблем криолитозоны ЯНЦ СО РАН, Якутск,  
директор – к.б.н., доц. П.А. Ремигайло)

**Резюме.** Молекулярные механизмы, лежащие в основе глюкозостимулированной секреции в панкреатических  $\beta$ -клетках, до конца не выяснены. С целью обнаружения метаболических нарушений, ослабляющих глюкозостимулированную секрецию инсулина, мы провели сравнительный анализ клональных  $\beta$ -клеток линии INS-1 – глюкозочувствительных (832/13) и глюкозонечувствительных (832/2). Были измерены следующие параметры: глюкозостимулированная секреция инсулина, скорость утилизации глюкозы (т.е. гликолиз), скорость клеточного дыхания, отражающая активность электронно-транспортной цепи, скорость митохондриальной продукции АТФ, активность комплексов I, III и IV электронно-транспортной цепи. Было установлено, что сопряженная метаболическая регуляция, усиливающая митохондриальный метаболизм и ограничивающая гликолиз в  $\beta$ -клетках 832/13, требуется для стабильной глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетки.  $\beta$ -клеточные линии 832/13 и 832/2 могут быть также информативной моделью для изучения метаболических нарушений, развивающихся при СД2.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -клетки, гликолиз, метаболизм, секреция инсулина.

## INTERSIFICATION OF GLYCOLYSIS AND SUPPRESSION OF MITOCHONDRIAL METABOLISM CAUSE THE LOSS OF GLUCOSE-STIMULATED INSULIN SECRETION IN $\beta$ -CELLS

V.V. Sharoyko, V. A. Churkin, B.M. Kershengolts  
(The Institute of Biological Problems of Cryolithozone, Yakutsk)

**Summary.** The molecular mechanisms underlying glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells are not completely understood. To identify metabolic disturbances in  $\beta$ -cells that impair glucose-stimulated insulin secretion, we compared two INS-1-derived clonal  $\beta$ -cell lines, which are glucose-responsive (832/13) or glucose-unresponsive (832/2). We analysed insulin secretion, stimulated by glucose; rates of glucose utilization and glycolysis; rates of respiration reflecting electron transport chain activity; rates of mitochondrial ATP production; activities of complexes I, III and IV of the electron transport chain. We conclude that tight metabolic regulation enhancing mitochondrial metabolism and restricting glycolysis in 832/13 cells is required for clonal  $\beta$ -cells to secrete insulin in response to glucose. The 832  $\beta$ -cell lines may be helpful tools to resolve metabolic perturbations occurring in Type 2 Diabetes.

**Key words:**  $\beta$ -cells, glycolysis, metabolism, insulin secretion.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе глюкозостимулированной секреции инсулина в панкреатических  $\beta$ -клетках, до конца не выяснены. Для исследования метаболических нарушений в  $\beta$ -клетках, которые ослабляют глюкозостимулированную секрецию инсулина мы сравнили две клональные линии  $\beta$ -клеток INS-1: глюкозочувствительные (832/13) и глюкозонечувствительные (832/2). Данные клоны были получены из одного родительского клона инсулиномы крысы INS-1 путем трансфекции плазмиды, стабильно экспрессирующей кДНК человеческого инсулина под контролем цитомегаловирусного промотора. Впоследствии были изолированы клоны INS-1 832/13 и INS-1 832/2 с использованием маркера – гена резистентности к неомицину [3]. Целью работы было выяснить как гликолитический и митохондриальный метаболизм в глюкозочувствительных (832/13) и глюкозонечувствительных (832/2)  $\beta$ -клеток влияют на глюкозостимулированную секрецию инсулина.

### Материалы и методы

Клетки линии INS-1 (клоны 832/13 и 832/2) культивировались в инкубаторе при 37°C во влажной атмосфере воздуха 95% и концентрацией CO<sub>2</sub> 5%, в среде RPMI1640. Среда RPMI 1640 содержала 11 mM D-глюкозы, 10% эмбриональной сыворотки теленка, 100 U/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 10 mM L-глутамин, 1 mM пирувата натрия, 10 mM HEPES и 50 мкM  $\beta$ -меркаптоэтанол [3].

Секреция инсулина в  $\beta$ -клетках 832/13 и 832/2, достигших плотности  $\geq 90\%$ , измерялась в 24-луночных планшетах. Для измерения секреции инсулина клетки в течение 2 ч инкубировались в буфере, содержащем 114 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,16 mM MgSO<sub>4</sub>, 20 mM HEPES, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 25,5 mM NaHCO<sub>3</sub>, 0,2% БСА; pH 7,2 и 2,8 mM глюкозы. Затем добавлялся буфер того же состава, содержащий 2,8 или 16,7 mM глюкозы для измерения глюкозостимулированной секреции инсулина в течение 1 ч. Концентрация инсулина в супернатантах измерялась радиоиммунным методом, используя набор реактивов Coat-a-Count (DPC, Los Angeles, USA) [3].

Выделение и очистка интактных митохондрий  $\beta$ -клеток проводились с использованием метода дифференциального центрифугирования [4].

Измерение активности комплексов I, III, и IV цепи переноса электронов в присутствии субстратов НАДН/убихинона1, цитохрома C(III)/убихинола, и цитохрома

C(II), соответственно, осуществлялась по методу [1].

Скорость потребления кислорода (клеточное дыхание) измерялась на приборе Seahorse Extracellular Flux Analyzer XF24.

Измерение скорости утилизации глюкозы проводилось с использованием [5-<sup>3</sup>H]-глюкозы [2].

Концентрация лактата измерялась спектрофотометрическим методом (Biovision, Mountain view, CA, USA).

Кинетика накопления АТФ регистрировалась люцинометрическим методом с использованием люциферазы светляков [5].

Концентрации белка измерялась с помощью бицинониновой кислоты (Thermo, Rockford, USA).

Статистическая обработка данных проводилась с вычислением t-критерия Стьюдента и использованием пакета программ Sigma Plot для Windows (версия 7.1016 SPSS, INC), Statistica (версия 5.0, Statsoft, Inc). Корреляционный анализ проводился, используя непараметрический тест Спирмена. Результаты представлены как среднее  $\pm$  SE для указанного числа экспериментов. Разницу между средними считали значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

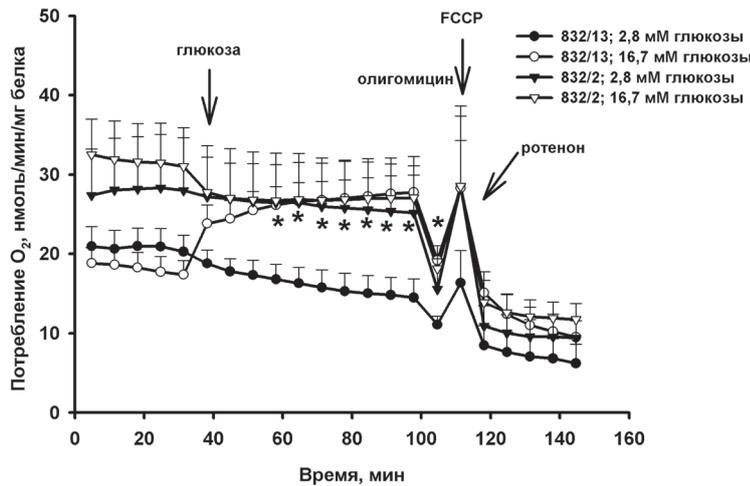
Результаты, представленные таблице 1, показывают, что глюкозостимулированная секреция инсулина значительно отличается между двумя клонами  $\beta$ -клеток. Глюкозочувствительные клетки (832/13) в 11,9 раз увеличивают секрецию инсулина при повышении концентрации глюкозы с 2,8 mM до 16,7 mM ( $p < 0,01$ ), тогда как глюкозонечувствительные клетки (832/2) не секретизируют инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы.

Гликолиз оценивался по скорости продукции [<sup>3</sup>H]ОН из D-[5-<sup>3</sup>H]-глюкозы; одна молекула [<sup>3</sup>H]ОН образуется, когда 2-фосфоглицерат превращается в фосфо-

Таблица 1  
Секреция инсулина и активность гликолиза в глюкозочувствительных (832/13) и глюкозонечувствительных (832/2)  $\beta$ -клетках

Параметры	2,8 mM глюкозы		16,7 mM глюкозы	
	832/13	832/2	832/13	832/2
Секреция инсулина, нг/ч/мг белка	9,1 $\pm$ 2,4	13,1 $\pm$ 2,5	101,8 $\pm$ 14,2	12,3 $\pm$ 2,3
Активность гликолиза, нмоль/ч/мг белка	21,7 $\pm$ 3,4	236,0 $\pm$ 28,6	76,7 $\pm$ 12,2	276,2 $\pm$ 36,0
Лактат, нмоль/ч/мг белка	не обнаружен	130,3 $\pm$ 35,2	не обнаружен	142,8 $\pm$ 37,3

нолпируют под действием енолазы. Примечательно, что базальная скорость утилизации D-[5-<sup>3</sup>H]-глюкозы (2,8 mM глюкозы) в 832/2 клетках была уже в 11,6 раза больше, чем в 832/13 клетках (табл. 1;  $p < 0,001$ ). Более того, в



Результаты четырех независимых экспериментов представлены как среднее ± стандартная ошибка (\* $p < 0,05$  относительно 2,8 мМ глюкозы в клетках 832/13).

Рис. 1. Скорость поглощения кислорода (дыхание) в 832/13  $\beta$ -клетках возрастает с увеличением концентрации глюкозы, а в 832/2  $\beta$ -клетках скорость поглощения кислорода не изменяется с увеличением концентрации глюкозы.

832/2 клетках, стимуляция глюкозой далее не увеличивала скорость утилизации глюкозы, как это происходило в 832/13 клетках; при 16,7 мМ глюкозы 832/13 клетки использовали в 3,8 раза больше глюкозы, чем при 2,8 мМ (табл. 1). Высокая скорость гликолиза в 832/2 клетках, требующая регенерации НАД<sup>+</sup> для поддержания гликолиза (т.е. превращение глицеральдегид-3-фосфата

лактата отражает скорость утилизации глюкозы и поэтому, активность гликолиза в этих клетках.

Было измерено клеточное дыхание как следующая стадия клеточного метаболизма, относящаяся к секреции инсулина. Глюкозочувствительные клетки 832/13 продемонстрировали прогрессирующее увеличение клеточного дыхания после добавления 16,7 мМ глюкозы по сравнению с базальной скоростью потребления кислорода при 2,8 мМ глюкозы. Это свидетельствует об увеличении доступности субстратов, образовавшихся в ходе гликолиза, для ЦТК и стимуляции окислительного фосфорилирования (рис. 1;  $p < 0,05$ ). С другой стороны, глюкозонечувствительные клетки 832/2 демонстрировали повышение базальной скорости клеточного дыхания в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), а увеличения скорости дыхания не наблюдалось при повышении концентрации глюкозы до 16,7 мМ (рис. 1).

В  $\beta$ -клетках важной функцией митохондриального метаболизма является продукция АТФ – главного триггера секреции инсулина. Для оценки способности клеток 832/13 и 832/2 синтезировать АТФ, была измерена скорость митохондриальной продукции АТФ в пермебиализованных дигитонном клетках в присутствии 15 мМ глутамата и 15 мМ сукцината. При таких условиях не учитываются респираторные ограничения ввиду лимитирующих концентраций субстратов. Таким образом, была измерена стадия 3 синтеза АТФ, которая была в 2,5 раза выше в глюкозочувствительных клетках 832/13 по сравнению с глюкозонечувствительными 832/2 (табл. 2;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2  
Активность митохондриального метаболизма в глюкозочувствительных (832/13) и глюкозонечувствительных (832/2)  $\beta$ -клетках

Параметры	832/13	832/2
Производство митохондриальной АТФ, нмоль/мин/мг белка	15,4±2,1	6,5±1,5
Активность комплекса I, мкмоль НАДН/мин/мг белка	5,6±0,9	2,2±0,2
Активность комплекса III, мкмоль цитохрома С (III)/мин/мг белка	12,5±0,3	4,7±1,1
Активность комплекса IV, мкмоль цитохрома С (II)/мин/мг белка	33,3±2,4	11,6±1,4

Для выяснения причины различий в скоростях митохондриальной продукции АТФ были измерены активности комплексов I, III и IV электронно-транспортной цепи в выделенных митохондриях. С ослаблением респираторного ответа на повышение концентрации глюкозы в глюкозонечувствительных клетках 832/2 активность комплексов была в 2,7-, 3,0- и 2,9-раза, соответственно, ниже по сравнению с глюкозочувствительными клетками 832/13 (табл. 2;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ , соответственно).

в 1,3-бифосфоглицерат), может сопровождаться восстановлением пирувата в лактат, катализируемое лактатдегидрогеназой. Действительно, было обнаружено образование лактата, который высвобождался в инкубационную среду в 832/2 клетках, но не детектировался в 832/13 клетках (табл. 1). В 832/2 клетках продукция

В результате исследования было показано, что митохондриальный метаболизм играет ключевую роль в секреции инсулина. Сопряженная метаболическая регуляция, усиливающая митохондриальный метаболизм и ограничивающая гликолиз в  $\beta$ -клетках, требуется для стабильной глюкозозависимой секреции инсулина. Приоритизация митохондриального метаболизма необходима для функционирования здоровой  $\beta$ -клетки.  $\beta$ -клеточные линии 832/13 и 832/2 могут быть также информативной моделью для изучения метаболических нарушений, развивающихся при СД2.

### ЛИТЕРАТУРА

- Birch-Machin M.A., Turnbull D.M. Methods in molecular biology // Clifton, N.J. – 2001. – Vol. 65. – P.97-117.
- Hirose H., Lee Y.H., Inman L.R., et al. Defective fatty acid-mediated beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes // The Journal of biological chemistry. – 1996. – Vol. 271. №10. – P.5633-5637.
- Hohmeier H.E., Mulder H., Chen G., et al. Isolation of

- INS-1-derived cell lines with robust ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel-dependent and -independent glucose-stimulated insulin secretion // Pharmacol Ther. – 2000. – Vol. 49. №3. – P.424-430.
- Rabilloud T. Methods in molecular biology // Clifton, N.J. – 2008. – Vol. 432. – P.83-100.
- Wibom R., Hagenfeldt L., Döbeln U. Measurement of ATP production and respiratory chain enzyme activities in mitochondria isolated from small muscle biopsy samples // Anal. Biochem. – 2002. – Vol. 311. – P.139-151.

**Информация об авторах:** 677000, г. Якутск, пр. Ленина, 41; e-mail: sharoyko@gmail.com; Шаройко Владимир Владимирович – к.б.н., научный сотрудник лаборатории экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии Института биологических проблем криолитозоны ЯНЦ СО РАН; Чуркин Владимир Александрович – доцент кафедры анатомии медицинского института при Якутском государственном университете, к.м.н.; Кершенгольц Борис Моисеевич – зав. лабораторией экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии Института биологических проблем криолитозоны СО РАН, д.б.н., профессор.

## ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КОРТИЗОЛА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В КОМАТОЗНОМ СОСТОЯНИИ

О.В. Онысько<sup>1,2</sup>, В.А. Сороковиков<sup>3,4</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; <sup>2</sup>МУЗ «Городская клиническая больница №3», Иркутск, гл. врач – А.И. Кузнецов; <sup>3</sup>Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев; <sup>4</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Исследование выполнено у 34 пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы, находящихся в коме. Проведенные исследования показали, что при тяжелой черепно-мозговой травме направленность реакции выработки кортизола в остром периоде имеет общую закономерность, отражающую реакцию организма в ответ на стрессорное воздействие. Однако продолжительность реакции активации и ее интенсивность зависят от вида черепно-мозговой травмы и степени структурных повреждений мозга (наличия очагов размозжения или диффузные аксональные повреждения), а также глубины коматозного состояния.

**Ключевые слова:** пациент с черепно-мозговой травмой, коматозное состояние, уровень кортизола.

## STUDY OF HYDROCORTISONE LEVEL IN BLOOD OF PATIENTS WITH SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA IN COMATOSE STATE

O.V. Onys'ko<sup>1,2</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>3,4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Municipal Clinic №3, Irkutsk, <sup>3</sup>Scientific Center of Reconstructive and Regenerative Surgery of SD RAMS, Irkutsk, <sup>4</sup>Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

**Summary.** 34 patients in acute period of severe craniocerebral trauma, being in coma have been studied. The investigations conducted have shown that in severe craniocerebral trauma reaction of hydrocortisone production in acute period has general regularity, reflecting reaction of an organism in response to stress influence. However duration of reaction of activation and its intensity depend on type of craniocerebral trauma and degree of structural damages of brain (presence of foci of crushing or diffuse axonal lesions), as well as depths of the comatose condition.

**Key words:** patients with craniocerebral trauma, comatose condition, hydrocortisone level.

Особое место в патогенезе черепно-мозговой травмы занимают стрессовые реакции с участием симпатико-адреналовой системы, а также системы кортизола [2,3], однако клиническое и прогностическое значение качественных и количественных изменений этой системы при различных нарушениях сознания при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) изучено недостаточно.

Цель исследования: изучить результаты исследований экскреции кортизола в крови в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) пациентов, находящихся в коме.

### Материалы и методы

Исследование проведено у 34 пациентов в остром периоде ТЧМТ находящихся в коме. Женщин было 11 (%), мужчин – 23 (%). Преобладали лица молодого и трудоспособного возраста, *средний возраст – лет.* ТЧМТ у 56% пострадавших была обусловлена бытовой травмой. При поступлении 35% пациентов находились в глубокой, 46% – умеренной коме и 19% – в сопоре по шкале комы Глазго.

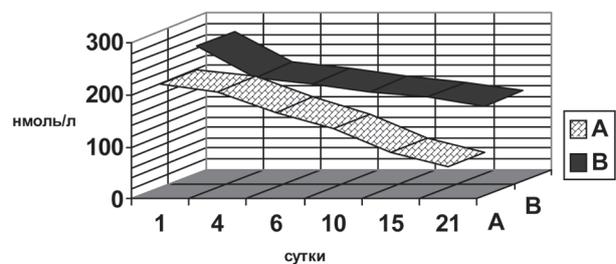
Уровень кортизола в сыворотке крови пациентов определялся с использованием набора реагентов (стероид ИФА-кортизол-01) флуорометрическим методом.

В результате клинических и компьютерно-томографических исследований пациенты были распределены на три основные группы: 1 группа – 11 пациентов с очагами ушибов и размозжений мозга (ушибы 2-4 типов); 2 группа – 14 с внутричерепными гематомами и сопутствующими ушибами 1-4 типов; 3 группа – 9 с диффузным аксональным повреждением (ДАП) мозга. Средние величины кортизола были рассчитаны отдельно для пациентов с очагами ушибов 1, 2, 3 и 4 типов.

Статистическая обработка данных производилась с использованием критерия Манна-Уитни, значимы различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

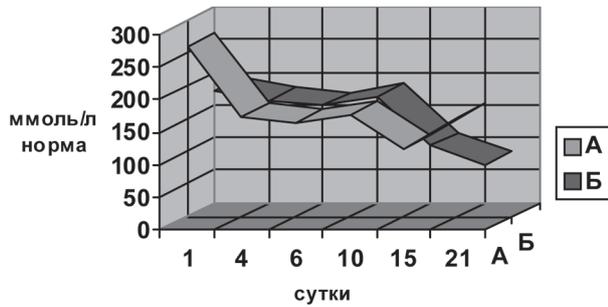
У пациентов с очагами размозжения (ушибы 3-4 типов) отмечалась значительно более высокая экскреция кортизола в первые сутки после травмы по сравнению с пациентами, у которых были очаги ушибов 1-2 типов (рис. 1).



Примечание: А – ушибы 1-2 типов, В – ушибы 3-4 типов.  
Рис. 1. Динамика кортизола у пациентов с ушибами мозга.

Результаты исследования этого показателя в динамике выявили, что средние величины нормализовались при различных видах ушибов мозга к 10-13 суткам, однако при ушибах и размозжениях мозга к 17 суткам отмечалось значимое снижение его экскреции (период истощения). В течение всего периода исследований при ушибах 3-4 типов сохранялось высокое содержание кортизола ( $p < 0,05$ ), превышающее норму, и снижение этого показателя не наблюдалось даже к 18-21 суткам. Не было выявлено также существенных различий в средних величинах концентрации кортизола при различных видах ушибов мозга.

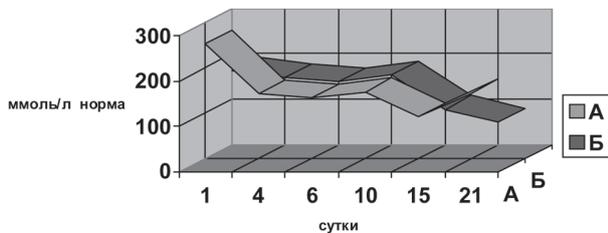
Сравнительный анализ выявил, что в первые сутки после травмы и операции наиболее высокие показатели кортизола отмечались у пациентов с внутричерепными гематомами в сочетании с очагами размозжений мозга и они значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от аналогичных показателей у пациентов с очагами ушибов (I группа), од-



Примечание: А – ушибы 1-2 типов и гематома, Б – ушибы 3 типа и гематома, В – 4 типа и гематома.

Рис. 2. Динамика экскреции кортизола у пациентов с внутричерепными гематомами и ушибами мозга.

нако уже на 2-3 сутки они снижались и приближались к норме. Вместе с этим наблюдалось значимое снижение экскреции кортизола, а к 14-17 суткам его величина достигала 50% нормы. Средние величины экскреции кортизола у пациентов с гематомами и очагами ушибов 1-2 видов на протяжении всего периода исследований не превышали физиологических величин, а нормализация экскреции отмечалась к 14-21 суткам (рис. 2). У пациентов с гематомами и очагами размозжений (ушибы 3-4 видов) к 14-18 суткам наблюдалось значимое снижение экскреции кортизола ниже нормы ( $p < 0,05$ ).



Примечание: А – диффузное аксональное повреждение, Б – диффузное увеличение мозга.

Рис. 3. Динамика кортизола у пациентов с диффузным повреждением мозга.

У пациентов с ДАП мозга реакция активации выработки кортизола отмечалась только в первые сутки. Она была более выраженной у пациентов с наличием на КТ мелких геморрагических очагов в глубинных структурах мозга. У всех пациентов с ДАП наблюдалось самое значительное снижение экскреции кортизола (в 3 раза ниже нормы) на 4-6 сутки после травмы и у выживших пациентов ее нормализация отмечалась только к 20 суткам и больше (рис. 3).

Для выявления причинно-следственных связей между клиническими показателями и данными био-

химических исследований были использованы методы корреляции по Кенделу и Спирману, а также многофакторный анализ с использованием процедуры экстремальной группировки показателей.

Продолжительность реакции активации выработки кортизола обратно коррелировала с уровнем угнетения сознания и длительностью комы у выживших пациентов ( $p < 0,005$ ). Продолжительность периода истощения значимо коррелировала с выраженностью двигательного возбуждения и экстрапиримидных нарушений ( $p < 0,02$ ), наличием в анамнезе хронического алкоголизма и других хронических заболеваний ( $p < 0,03$ ). С увеличением возраста пострадавших нарастал период истощения кортизола ( $p < 0,05$ ). Степень инвалидизации после ЧМТ обратно коррелировала с продолжительностью активации кортизола в остром периоде, т.е. чем лучше был исход, тем дольше удерживался уровень экскреции ( $p < 0,005$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали, что при ТЧМТ направленность реакции выработки кортизола в остром периоде имеет общую закономерность, отражающую реакцию организма в ответ на стрессорное воздействие, что подтверждается данными и других авторов [1,4]. Однако продолжительность реакции активации и ее интенсивность зависят от вида ЧМТ и степени структурных повреждений мозга (наличия очагов размозжения или ДАП), а также глубины коматозного состояния. Наиболее выраженная по интенсивности реакция выработки кортизола крови была обнаружена у пациентов с очагами размозжения мозга, а также при их сочетании с внутричерепными гематомами. Вместе с тем степень его истощения значимо коррелировала со степенью паренхиматозного повреждения: чем тяжелее травматическая деструкция мозга, тем значительнее и продолжительнее истощение этой системы и соответственно глубже расстройство сознания.

Выявленная корреляция между выраженностью двигательного возбуждения и экстрапиримидной симптоматикой, с одной стороны, а также степенью и продолжительностью истощения выработки кортизола – с другой, может свидетельствовать о том, что нарушение его обмена является одной из причин двигательных нарушений после тяжелой черепно-мозговой травмы (экстрапиримидных синдромов и акинетико-ригидных состояний).

Проведенный многофакторный анализ позволил выделить наиболее информативные в прогностическом отношении показатели стрессовой реакции. К ним относятся продолжительность реакции кортизола и длительность периода его истощения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что лечебные мероприятия должны быть направлены, прежде всего, на подавление избыточных реакций кортизола с целью предупреждения ее истощения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Верховский А.И., Джурко Б.И., Мазуркевич Г.С., Тюковин А.И. Черепно-мозговая травма, сопровождающаяся травматическим шоком // Шок: терапия, клиника, организация протившоковой помощи. – СПб.: Политехника, 2004. – 534 с.
2. Маневич А.З., Потапов А.А., Брагина Н.Н. Патфизиологические основы интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник АМН СССР. – 1986. – №5. – С.60-64.

3. Мидленко А.И., Горбунов М.В., Мидленко М.А. Дополнительные дифференциально-диагностические критерии тяжести черепно-мозговой травмы у детей в ранние сроки острого периода // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2005. – №1. – С.106-109.

4. Музлаев Г.Г. Клинико-патогенетические стереотипы острого периода ушибов головного мозга и их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. – СПб., 1995. – 40 с.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. тел. (3952) 29-03-36, Онысько Олег Васильевич – заведующий курсом, к.м.н., Сороковиков Владимир Алексеевич – д.м.н., заместитель директора НЦРВХ по науке – директор ИТО НЦРВХ, профессор, д.м.н.

## ТРОФОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И РЕГУЛЯЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА, ОПОСРЕДОВАННОГО ЛЕПТИНОМ

Л.А. Акимова, Э.И. Белобородова, А.В. Асанова, Е.В. Семенов, В.А. Бурковская

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – д.м.н., профессор, академик РАМН В.В. Новицкий, кафедра терапии факультета повышения квалификации и последиplomной подготовки специалистов, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Белобородова; <sup>2</sup>Томский военно-медицинский институт, начальник – С.В. Полковов, кафедра усовершенствования врачей, зав. – к.м.н., доцент Т.С. Агеева)

**Резюме.** У больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий установлено снижение абсорбционной функции тонкой кишки в отношении жиров, прогрессирующей с тяжестью заболевания и коррелирующей со снижением относительного содержания жира в структуре массы тела (МТ). Определение относительного содержания жира в структуре МТ методом биоэлектрического импеданса у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий может быть наиболее ранним показателем развития трофологической недостаточности в сравнении с показателем индекса МТ и служит предупредительным сигналом для стратегии дифференцированной корректирующей терапии. У больных ХОБЛ II, III стадий определяется понижение уровня лептина сыворотки крови в сравнении с представителями группы контроля и больными ХОБЛ I стадии, коррелирующее с прогрессированием тяжести ХОБЛ и снижением относительного содержания жира в структуре МТ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, трофологическая недостаточность, пищеварение, лептин.

## TROFOLOGIC THE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND LEPTIN REGULATION OF THE ENERGY EXPENDITURE

L.A. Akimova, E.I. Beloborodova, A.V. Asanova, E.V. Semenenko, V.A. Burkovskaja  
(Siberian State Medical University, Tomsk, Tomsk Military-Medical Institute)

**Summary.** At patients chronic obstructive pulmonary disease (COPD) average degree of gravity and heavy stages decrease absorption functions of a thin gut is established concerning fats, progressing with weight of disease and correlating with decrease in the relative maintenance of fat in structure of weight of body. Definition of the relative maintenance of fat in structure of weight of body a method of a bioelectric impedance at patients COPD average degree of gravity and heavy stages can be the earliest parameter development of trofologic insufficiency in comparison with a parameter of body mass index and serves as a warning signal for strategy differentiated correction to therapy. At patients COPD II, III stages downturn of a level leptin wheys of blood in comparison with representatives of group of the control and patients COPD I of the stage, correlating with progressing weight COPD and decrease in the relative maintenance of fat in structure of weight of body is defined.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, trofologic insufficiency, digestion, leptin.

Одним из проблемных аспектов клинического течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является снижение питательного статуса больных, которое диагностируется в 10-15% случаев в легкой и среднетяжелой стадиях и в 50% случаев в тяжелой стадии заболевания [3,7]. Трофологическая недостаточность (ТН) у больных ХОБЛ отягощает функционирование дыхательной и скелетной мускулатуры [3,6], является одной из причин костного ремоделирования [3,7], ассоциируется с увеличением частоты нарушений ритма сердца [1], декомпенсаций легочного сердца [8], снижает качество жизни больных [7,13], способствует прогрессированию заболевания, увеличивает риск летальных исходов [3,9]. С учетом важности статуса питания для течения и прогноза ХОБЛ, относительно недавно, пересмотрены методы клинической оценки больных. В. Celli и соавт. разработали шкалу «BODE», в которую одним из оценочных параметров тяжести заболевания включен показатель индекса массы тела (ИМТ) [5]. Трофологический статус – совокупный показатель, отражающий не только количество массы и структуры тела, но и состояние процессов как в различных звеньях метаболизма, так и внутри всей трофической цепи, обеспечивающих устойчивый гомеостаз. Механизмы, приводящие к развитию ТН при данной патологии, многофакторные и по многим аспектам остаются в стадии изучения. По данным литературы, ведущими триггерными факторами развития ТН у больных ХОБЛ, являются хроническая калорийная недостаточность и энергетический дисбаланс [16]. При этом, важно отметить, что поступление калорий у больных ХОБЛ не представляется сниженным, за исключением случаев обострения [3], но ответная реакция организма на усиленное питание часто неудовлетворительная [3]. Масса тела (МТ) – один

из важнейших параметров трофологического статуса. Клинические исследования показали, что изменения в структурных компонентах МТ у больных с ХОБЛ могут происходить в отсутствие клинического снижения веса [3], асимптомная потеря массы скелетной мускулатуры может достигать до 25% у больных с нормальной массой тела. Обнаружение таких изменений в статусе питания важно, так как помогает диагностировать ТН на ранних фазах её развития и определять дифференцированный подход в питательной поддержке. Более 90% энергии депонированной в теле, составляет энергия, заключенная в триглицеридах жировой ткани, выполняющей роль важнейшего энергетического депо. Белок составляет значительно меньшую часть депонированной энергии. Лептин, гормон жировых клеток (адипоцитов), выступает как чувствительный датчик нарушений баланса энергии: при положительном энергетическом балансе его уровень повышается, при отрицательном балансе энергии – снижается [4]. Концентрация лептина повышается при некоторых патологических состояниях, характеризующихся повышенными энергетическими затратами, что, в свою очередь, проявляется выраженными метаболическими эффектами у больных, прежде всего, потерей МТ [3,14]. Однако, имеются четкие данные о низких уровнях плазменной концентрации лептина у больных ХОБЛ, в сравнении с представителями группы контроля, несмотря на повышенные энергетические затраты, характеризующие данное заболевание [7,14]. Вовлеченный в Т-клеточный, опосредованный, иммунитет [11], лептин, при низкой сывороточной концентрации, может вносить вклад в высокую частоту легочной инфекции, что утяжеляет течение болезни. Таким образом, изучение процессов в звеньях метаболизма жиров и их потенциально физиологическое значение на

продукцию лептина, расширяет знания о механизмах, влияющих на величину массы тела и обмена энергии, и имеет важное научно-практическое значение.

Цель исследования – изучение трофологического статуса больных ХОБЛ стабильного течения во взаимосвязи с оценкой функции пищеварения и абсорбции жиров, относительного содержания жира в структуре массы тела и гормонорегулирующей функцией энергетического обмена, опосредованного лептином.

### Материалы и методы

Обследованы 93 больных ХОБЛ (65 мужчин, 28 женщин) в возрасте 42-71 года (средний возраст 56,8±7,2 года) длительностью заболевания от 8 до 35 лет. Контрольная группа была сформирована из практически здоровых лиц (40 человек), сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ХОБЛ. Больные с ХОБЛ составляли однородную группу по нозологической форме заболевания. Постановка диагноза ХОБЛ и рандомизация больных по группам в зависимости от стадии заболевания осуществлялась в соответствии с основными положениями программы GOLD 2006 (уровень снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)) [7].

По клинико-функциональным данным у 22 больных диагностировалась I стадия ХОБЛ, легкое течение (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80% от должного) – 1-я группа; у 36 больных определялась II стадия, среднетяжелое течение (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%, 50% ≤ ОФВ<sub>1</sub> < 80% от должного) – 2-я группа; у 35 больных – III стадия ХОБЛ, тяжелое течение (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 70%, 30% ≤ ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должного) – 3-я группа.

В исследование не включались больные IV стадии ХОБЛ – с очень тяжелым течением, декомпенсацией легочного сердца (функцию правого желудочка оценивали методом ультразвуковой доплерографии), с сопутствующими заболеваниями, нарушающими процессы пищеварения. Исключались больные, у которых были состояния, влияющие на уровни сывороточного лептина: прием глюкокортикостероидов, проявления острого инфекционного воспаления.

Больные ХОБЛ находились в стабильной фазе заболевания, не имели манифестирующих признаков энтеральной недостаточности. В 42% случаев в группе обследованных больных ХОБЛ (преимущественно тяжелой стадии) выявлялись клинические признаки трофологической недостаточности: сухость кожи, истончение подкожно-жирового слоя, мышечное истончение разной степени, определяемое визуально по состоянию квадратной мышцы бедра и дельтовидной мышцы плеча.

Оценка трофологического статуса больных осуществлялась соматометрическими методами – определением фактической массы тела (кг) и длины (м) тела. Процент отклонения фактической массы тела (МТ<sub>факт</sub>) от реко-

мендуемой (МТ) определяли по формуле: %<sub>откл. факт.</sub> МТ = (МТ<sub>факт.</sub>/МТ)100%. Степень дефицита МТ или степень ТН оценивали по критериям: 10-20% – легкая; 21-30% – средняя; более 30% – тяжелая степень недостаточности питания. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Quetelet: ИМТ = МТ/Р<sup>2</sup>, где МТ – масса тела, кг; Р – рост, м. Интерпретацию значений ИМТ проводили по классификационным критериям для этого показателя Е. Karlan и соавт. [10].

Относительное содержание жира в структуре МТ определяли методом измерения биоэлектрического импеданса в стандартных позициях между ладонными поверхностями при помощи аппарата «OmRon» BF-302 (Япония). Показатели длины (см) и массы (кг) тела, возраста (годы) обследуемого вводили в электронную систему аппарата.

Абсорбционную функцию тонкой кишки, в отношении жиров, оценивали химическим методом по суммарной величине суточных потерь жира с калом в граммах [15] и методами радиоиндикации с применением <sup>131</sup>I-триолеат-глицерина и <sup>131</sup>I-олеиновой кислоты (в дозе 10 мкКи). Измерения проводились до полного прекращения выделения радионуклеида с калом [2]. Обследуемые находились на стандартной диете (стол №15), разработанной институтом питания РАМН (г. Москва), содержащей 65-75 г жиров в суточном рационе.

Определение сывороточной концентрации лептина (нг/мл) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системе (DSL) производства США, согласно прилагаемой к набору инструкции. Регистрацию результатов анализов осуществляли на спектрофотометре при длине волны 450 нм, на иммуноферментном анализаторе «Multiskan» (Финляндия), с последующим построением калибровочных кривых с помощью специальной компьютерной программы.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 for Windows с вычислением среднего арифметического значения М и стандартной ошибки – m. Для оценки статистической связи между изучаемыми показателями проводился линейный корреляционный анализ с использованием парного коэффициента корреляции r Спирмена. Статистическая значимость различий средних значений в сравниваемых группах оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. При проверке статистических гипотез критическим принимался уровень значимости p ≤ 0,05.

### Результаты и обсуждение

Изучение показателей статуса питания больных ХОБЛ (табл. 1) выявило, что в 44% случаев он не нарушен, избыток массы тела диагностирован в 14% случаев (в легкой и среднетяжелой стадиях ХОБЛ), ТН диагностирована в среднетяжелой (33% случаев) и преимущественно тяжелой (77% случаев) стадиях заболевания.

Таблица 1

Показатели состояния трофологического статуса больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Стадии болезни /группы, n-кол-во больных	Кол-во больных с нормальной МТ	Кол-во больных с увеличенной МТ от >10% и более от должной	Кол-во больных с деф. МТ от 10% и более	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) в среднем по группе (M±m)	p	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) больных с дефицитом должной МТ (M±m)	p
I (n-22)	12	10	0	26,89±0,77	p <sub>I-III</sub> < 0,001 p <sub>I-II</sub> < 0,001	0	
II (n-36)	21	3	12	23,13±0,41	p <sub>I-I</sub> < 0,001 p <sub>II-III</sub> = 0,001	20,49±0,34	p <sub>II-III</sub> = 0,001 p <sub>I-II</sub> = 0,001
III (n-35)	8	0	27	20,08±0,39	p <sub>III-I</sub> < 0,001 p <sub>III-II</sub> = 0,001	18,89±0,26	p <sub>III-I</sub> = 0,001 p <sub>III-II</sub> = 0,001

Примечание: МТ-масса тела, ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2  
Показатели: ИМТ, концентрации лептина в сыворотке крови и относительного содержания жира в структуре массы тела больных ХОБЛ в зависимости от стадии болезни и показателя трофологического статуса

Показатели контр. гр. (M ± m)	Больные ХОБЛ (n=93)												
	Стадии / группы ХОБЛ			Степени трофологического статуса						III стадия ХОБЛ – тяжелая, (n=35)			p
	I	II	III	Нет ТН	Легкая ст. ТН, деф. МТ от 10-20%	Средняя ст. ТН, деф. МТ >20% до 30%	Т. ст. Т деф. МТ >30%	p	Нет ТН	Легкая ст. ТН, деф. МТ 10-20%	Средняя ст. ТН, деф. МТ >20% до 30%	Тяжелая ст. ТН, деф. МТ >30%	
n-кол-во больных	22	36	35	24	10	2	0		8	10	12	5	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,89±0,77	23,13±0,41	20,08±0,39	24,45±0,39	20,86±0,28	18,67±0,56	0		24,15±0,39	20,61±1,02	18,35±0,15	16,70±0,17	
Лептин нг/мл, n – 15, 15,54±0,78	24,28±1,16	11,18±0,65	4,38±0,51	12,78±0,87	8,44±0,70	5,49±0,46	0		10,15±0,91	4,13±0,45	2,26±0,35	0,72±0,09	
% соде- жира в структуре МТ, n=15, 26,34±0,68	M ± m у б-х ХОБЛ 11,72 ± 0,92*	18,48±0,94	8,44±0,96	22,62±0,89	10,06±0,72	8,10±0,13	0		14,62±2,26	8,20±0,41	6,08±0,35	4,72±0,25	

Примечание \* - p=0,001.

Анализ данных частоты развития различных степеней тяжести ТН у больных ХОБЛ (табл. 2) показал преимущественное распространение легкой степени ТН в среднетяжелой стадии ХОБЛ. При этом определение процента дефицита МТ представляется более ранним критерием её диагностики, в сравнении с нормальным показателем ИМТ у этих больных, и может быть предупредительным сигналом об изменении состояния их трофологического статуса. В тяжелой стадии ХОБЛ, в 6 раз чаще, чем в среднетяжелой, диагностировалась частота средней степени ТН. Тяжелая недостаточность питания диагностирована у 5,4% обследованных больных ХОБЛ и только в тяжелой стадии болезни.

Показатели относительного содержания жира (табл. 2) в структуре МТ больных ХОБЛ I стадии – 32,63±2,68% превышали средневыворочный показатель группы контроля (26,34±0,68%) в 1,2 раза. Снижение средневыворочных показателей относительного содержания жира в структуре МТ, по сравнению с представителями группы контроля, определялось у больных ХОБЛ II стадии (18,48±0,94%) в 1,4 раза и в большей степени у больных ХОБЛ III стадии (8,44±0,66%) в 3,1 раза. При этом, средневыворочный показатель ИМТ больных ХОБЛ II и III стадий характеризовался нормальными значениями. При внутригрупповом анализе показателей относительного содержания жира в структуре МТ больных ХОБЛ II и III стадий установлено, что его снижение прогрессирует с тяжестью заболевания и определяется как в подгруппах больных, не имеющих ТН, так и в большей степени у больных с различной степенью ТН. Наибольшее истощение жировой ткани определялось у больных с ХОБЛ III стадии с тяжелой степенью ТН – 4,72±0,25%.

Результаты исследований показали, что прогрессирование тяжести течения ХОБЛ характеризуется увеличением частоты развития ТН и тяжести её проявления. При этом, изменения в структурных компонентах МТ, характеризующиеся истощением жировой ткани, определяются и прогрессируют у больных ХОБЛ по мере утяжеления заболевания и происходят как в отсутствие клинического снижения веса, так и в большей степени при его наличии. Метод измерения биоэлектрического импеданса у больных с ХОБЛ показал возможность наиболее раннего выявления развития ТН и применения стратегии дифференцированной корректирующей терапии. Хорошо известно, что потеря массы тела – результат отрицательного энергетического баланса и для его восстановления необходимо, в первую очередь, адекватное поступление питательных веществ в организм через функцию пищеварения.

Изучение в звеньях метаболизма жиров: их пищеварение (липолиз), всасывание по данным количественной экскреции жиров по Камеру, <sup>131</sup>I-триолеат-глицерина, <sup>131</sup>I-олеиновой кислоты (табл. 3) показало, что в I стадии ХОБЛ средневыворочные показатели этих параметров не имеют статистически значимых отличий от представителей группы контроля. Во II (среднетяжелой) стадии ХОБЛ, по сравнению с представителями группы контроля и с I-ой группой больных, количественная экскреция жира (по Камеру) увеличилась в среднем 1,5 раза (p=0,001) или на 51-50%. Результаты подтверждались методами радиоиндикации, при этом, снижение абсорбции жирных кислот проявлялось в большей степени, чем нарушения липолиза нейтрального жира по данным повышенной экскреции <sup>131</sup>I-триолеат-глицерина. В III (тяжелой) стадии ХОБЛ по сравнению с группой контроля и с I-ой группой больных, суточная экскреция жира по Камеру нарастала в среднем в 2,4 раза (p=0,001) или на 144-142%; экскреция <sup>131</sup>I-триолеат-глицерина увеличилась в среднем 2,2 раза (p=0,001) или на 120%; экскреция <sup>131</sup>I-олеиновой кислоты нарастала в среднем в 2,6 раза (p=0,001) или на 159-154%. Результаты исследования показали, что в среднетяжелой и в большей степени в тяжелой стадии ХОБЛ нарушается функция кишечно-

го пищеварения (липолиза) нейтрального жира. При этом, в большей степени снижается абсорбционная функция тонкой кишки в отношении жирных кислот. Установленные прогрессирующие энтеральные потери жиров у больных ХОБЛ II, III стадий, вследствие нарушений в звеньях их метаболизма, характеризуются стеатореей кишечного типа. Статистически достоверны и межгрупповые отличия – II и III групп больных по параметрам методов исследования абсорбционной функции тонкой кишки.

Анализ средневыворочных показателей лептина сыворотки крови у больных ХОБЛ (табл. 2) выявил значительное его снижение в сравнении с группой контроля (11,72±0,92 против 15,54±0,78, p=0,001), что согласуется с данными литературы [13]. При этом, внутригрупповой анализ в зависимости от стадии заболевания показал, что у больных ХОБЛ I стадии уровень лептина в 1,6 раза выше, чем в группе контроля. Этому значению соответ-

ствовали повышенные выборочные средние показатели: ИМТ и относительного содержания жира в структуре МТ (до 33%). По трофологическому статусу больные I стадии ХОБЛ в 45% случаев имели избыточную массу тела, более 10% (табл. 1) Доказано, что уровень лептина крови повышается при увеличении ИМТ, массы жировой ткани [12,14]. Дальнейший анализ показал, что выборочные средние показатели лептина сыворотки крови снижаются у больных ХОБЛ среднетяжелой и, преимущественно, тяжелой стадий в 1,4 и 3,5 раза соответственно, по отношению группы контроля. С целью интерпретации этих показателей, была проанализирована концентрация лептина в зависимости от структуры трофологического статуса больных в этих стадиях заболевания (табл. 2). Результаты показали, что у больных без ТН уровень лептина также снижался по мере прогрессирования заболевания – в 1,2 раза во II стадии и в 1,5 раза в III стадии в сравнении с группой контроля. У больных с наличием ТН, при равнозначных степенях её развития, уровень лептина достоверно в большей степени снижался в III стадии ХОБЛ в сравнении с группой контроля и больными II стадии. Чрезвычайно низкой концентрация лептина определялась у больных с тяжелой степенью ТН в тяжелой стадии ХОБЛ – в 21,6 раза ниже в сравнении с группой контроля и этому соответствовало низкое относительное содержание жира в структуре МТ. Результаты исследований позволили установить ряд закономерностей: 1) степени снижения уровня лептина сыворотки крови у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий определяются и прогрессируют в соответствие с тяжестью течения ХОБЛ, в том числе, независимо от статуса питания. Это дает основание предполагать о нарушениях в продукции и экспрессии лептина, пептидного гормона, опосредованных патофизиологическими механизмами ХОБЛ в условиях прогрессирующего нарушения функции внешнего дыхания и хронического системного воспаления. По данным литературы, низкие уровни лептина у больных ХОБЛ с гипоксемией в своих исследованиях отмечали N.Takabatake и соавт. [14]. В ряде исследований было показано, что некоторые цитокины, например: фактор некроза опухоли – альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6 подавляют экспрессию информационной РНК (и-РНК) гена *ob*, кодирующего синтез белка, названного лептином, и снижают уровень циркулирующего лептина [12].

2) Степень истощения жировой ткани у больных ХОБЛ II и III стадий коррелирует с прогрессирующей степенью снижения уровня циркулирующего лептина.

Установлена прямая корреляционная зависимость между снижением абсорбции жирных кислот и сниженными показателями относительного содержания жира в структуре МТ  $r=0,74\pm0,13$  (p=0,001), n-39, а также между повышенными показателями экскреции жиров (по Камеру) и пониженными показателями лептина сыворотки крови:  $r=0,64\pm0,18$  (p=0,001), n-39; между снижением концентрации лептина сыворотки крови и сниженными показателями относительного содержания жира в структуре МТ  $r=0,88\pm0,12$  (p=0,001), n-39.

Установлена прямая корреляционная зависимость между дефицитом МТ больных ХОБЛ и повышенными показателями экскреции жиров (по Камеру):  $r=0,55\pm0,12$  (p=0,001), n-39; а также между дефицитом МТ больных ХОБЛ и снижениями % содержания жира в структуре тела:  $r=0,66\pm0,24$  (p=0,001), n-39.

Проведенные исследования показали, что у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий прогрессирующие нарушения в процессах пищеварения и всасывания жира приводят к снижению массы тела, истощению жировой ткани, что коррелирует с пониженными показателями лептина сыворотки крови. Степень истощения жировой ткани, увеличивающаяся по мере прогрессирования ХОБЛ, обусловлена не только возрастающими энтеральными потерями жиров, вследствие нарушения пищеварения, она связана с повышенным энергетиче-

Таблица 3

Показатели экскреции жиров у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Группа контроля, метод исследования, нормы экскреции М±m	Степень тяжести заболевания							
	I группа (n = 22), стадия легкая (ОФВ1/ФЖЕЛ ≥ 70% от должного), М±m	% изменения М от группы контроля, p>0,05	II группа (n = 36), стадия средняя-тяжелая (ОФВ1/ФЖЕЛ <70% ≤ 50% от должного), М±m	% изменения М от группы контроля, p<0,05	III группа (n = 35), стадия тяжелая (ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, 30% ≤ ОФВ1 <50% от должного), М±m	% изменения М от группы контроля, p<0,05	% изменения М от I группы, p<0,05	% изменения М от II группы, p<0,05
жир по методу Камера 2,65±0,11г	1,95-3,85 2,67±0,11	+2 0,5	2,57-5,34 4,01±0,12	+51 0,001	+50 0,001	+144 0,001	+142 0,001	+61 0,001
131I-триолеат-глицерина 3,30±0,23%	2,65-3,84 3,29±0,07	0 0,5	2,98-6,54 4,29±0,18	+30 0,012	+30 0,012	+120 0,001	+120 0,001	+69 0,001
131I олеиновая кислота 3,18±0,22%	2,81-3,84 3,24±0,06	+2 0,5	2,81-8,57 4,88±0,24	+53 0,001	+51 0,001	+159 0,001	+154 0,001	+68 0,005

ским расходом, который не компенсируется их поступлением в организм. Нарушения, происходящие в метаболизме жиров на уровне интестинального тракта у больных ХОБЛ, являются дополнительно важными в понимании механизмов нарушений гормоналирующей функции энергетического обмена, опосредованного лептином. Исследования показывают также, что лептин не играет важной роли в потере веса у больных с ХОБЛ. Аналогичные выводы, по результатам исследований, отметили N.Takabatake и соавт. (1999) [14]. Пониженный уровень лептина у больных ХОБЛ II-III стадий, стабильной фазы, выполняет роль физиологического сигнала, отражающего снижение суммарного энергетического резерва жировой ткани и существующие нарушения в энергетическом обмене, характерные для отрицательного энергетического баланса.

Таким образом, нарушения пищеварения и абсорбции жиров у больных ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадий коррелируют с дефицитом массы тела, подчер-

кивая значимую роль этого механизма в развитии трофологической недостаточности. Изменения в структурных компонентах МТ, характеризующиеся истощением жировой ткани, определяются и прогрессируют у больных ХОБЛ по мере утяжеления заболевания и происходят как в отсутствие клинического снижения веса, так и в большей степени при его наличии. 3. Сниженная абсорбция жиров, коррелирующая со снижением относительного содержания жира в структуре массы тела больных с ХОБЛ и сниженными показателями лептина в сыворотке крови характеризует патофизиологические взаимоотношения между нарушением функции пищеварения жиров и нарушениями регуляции энергетического обмена, опосредованного лептином. 4. Функциональная недостаточность гормоналирующего механизма энергетического обмена по лептину у больных ХОБЛ II-III стадий сигнализирует о недостаточном запасе жировой ткани и ее сниженном энергетическом резерве.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими obstructивными болезнями легких // Пульмонология. – 2003. – №6. – С.88-92.
2. Ишмухаметов Л.И. Радиоизотопная диагностика заболеваний органов пищеварения. – М.: Медицина, 1979. – С.71-135.
3. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J., et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. №2. – P.347-360.
4. Basdevant A., Ciangura C. Leptin: from to energy balance // Bul. Acad. Nat. Med. – 2007. – Vol. 191. №4-5. – P.887-895.
5. Celli B.R., Cote C.C., Marin J.M., et al. The body-mass, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. №10. – P.1005-1012.
6. Debigare R., Cote C.H., Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P.485-489.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2006. www.goldcopd.org.
8. Gosker H.R., Wouters E.F.M., Van der Vusse G.L., Schols A.M. W.J. Skeletal muscle dysfunction in COPD and chronic heart

failure: underlying mechanisms and therapy perspectives // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P.1033-1047.

9. Gray-Donald K., Gibbons L., Shapiro S.H., et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153. – P.961-966.

10. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P.457-481.

11. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // Nature. – 1998. – Vol. 394. – P.897-901.

12. Mantzoros C.S., Moschos S., Avramopoulos I., et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P.3408-3413.

13. Shoup R., Dalsky G., Warner S., et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P.1576-1580.

14. Takabatake N., Nakamura H., Abe S., et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P.1215-1219.

15. Van De Kamer J.H., The Bokkel Hunink H., Weyer H. A rapid method for the determination of fat in feces // J. Biol. Chem. – 1949. – Vol. 177. – P.347-355.

16. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P.492-501.

**Информация об авторах:** г. Томск, 634003, улица Партизанская, дом №2, кв. 19, e-mail: Akimova LA @ yandex.ru

Акимова Лидия Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры УВ ТВМедИ; Белобородова Эльвира Ивановна – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры терапии ППС и ФПК СибГМУ; Бурковская Вера Антоновна – к.м.н., доцент, кафедры терапии ППС и ФПК СибГМУ; Асанова Анна Владимировна – врач городской больницы №3 г. Томска, заочный аспирант; Семененко Елена Владимировна – врач городской больницы №3 г. Томска, заочный аспирант.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АРТЮХОВ И.П., ИЛЬЕНКОВА Н.А., ШУЛЬМИН А.В., СТЕПАНОВА Л.В. – 2010

## АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГУЛЯРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ВРАЧОМ-АЛЛЕРГОЛОГОМ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.П. Артюхов<sup>1</sup>, Н.А. Ильенкова<sup>1</sup>, А.В. Шульмин<sup>1</sup>, Л.В. Степанова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра управления, экономики здравоохранения и фармации ИПО ПО, зав. – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра детских болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., доц. Н.А. Ильенкова, кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом ПО, зав. – к.м.н., доц. А.В. Шульмин; <sup>2</sup>МУЗ Городская детская больница №4, гл. врач – Е.Г. Корепина)

**Резюме.** В работе представлены результаты анализа клинико-экономической эффективности организации регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с бронхиальной астмой путем динамической оценки уровня контроля заболевания и сравнительного анализа прямых затрат на лечение 102 детей с бронхиальной астмой при ведении больных участковыми педиатрами и врачом-аллергологом. Установлено, что осмотры больных с бронхиальной астмой каждые три месяца врачом-аллергологом с коррекцией терапии обеспечивают достоверное увеличение доли больных с контролируемой бронхиальной астмой на 54,0% и способствуют сокращению среднего уровня прямых затрат здравоохранения на 4190,14±269,35 руб. на больного в год.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, уровень контроля, прямые затраты, аллерголог.

## THE ANALYSIS OF CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF REGULAR MONITORING CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA BY ALLERGIST

I.P. Artyuhov<sup>1</sup>, N.A. Ilenkova<sup>1</sup>, A.V. Shulmin<sup>1</sup>, L.V. Stepanova<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Krasnoyarsky State Medical University named in after V.F. Voyno-Yasensky)

**Summary.** There have been presented the results of analysis of clinical and economic effectiveness of organization of regular monitoring of children with bronchial asthma by allergist, and assessment of the level of disease dynamic control and comparative analysis of direct cost for treatment of 102 children with bronchial asthma in the management of patients by district pediatrician and allergist. It was found that examinations of patients with bronchial asthma every three months by allergist with therapy correction provide significant increase in the proportion of patients with controlled bronchial asthma to 54.0% and reduce the average level of cost by 4190,14 ± 269,35 rubles for a patient per year.

**Key words:** bronchial asthma, children, the level of control, direct cost, allergist.

Главную роль в оказании помощи больным бронхиальной астмой (БА) играет амбулаторно-поликлинический этап, от работы которого зависит своевременная диагностика БА, диспансерное наблюдение больных, обследование и лечение в специализированных амбулаторно-поликлинических учреждениях [1,5]. Наиболее слабым звеном в длительном лечении больных с БА является отсутствие должного контроля за течением заболевания и эффективностью терапии на амбулаторном этапе [5,7]. Вместе с тем, хронический характер заболевания, постоянная угроза обострений диктуют необходимость динамического наблюдения за больными, которая должна стремиться не к «улучшению состояния», а к «контролю» над БА у больных, т.е. к состоянию, когда БА абсолютно не беспокоит больного [2,3,4,6,7,8].

Современные подходы к терапии позволяют добиться контроля БА в большинстве случаев [2,3,4,6,8]. Однако отсутствие контроля БА приводит к нерациональному расходованию ресурсов здравоохранения (ЗО) на внеплановые визиты к врачу, в связи с ухудшением состояния, стационарное лечение обострений БА и вызовы «Скорой медицинской помощи» (СМП), что сопровождается значительными материальными затратами [5,7].

Цель работы: оценить влияние регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с БА на уровень контроля заболевания и прямые затраты ЗО.

### Материалы и методы

В исследование было включено 102 ребенка с бронхиальной астмой, средний возраст которых составил

9,8±2,1 лет. На базе детской поликлиники Городской детской больницы №4 г. Красноярск была организована система амбулаторных плановых визитов больных к детскому аллергологу. При каждом визите осуществлялось мониторирование состояния детей с БА, что позволяло своевременно выявлять изменения в состоянии больного и принимать необходимые меры – коррекцию текущего лечения, согласно принципам ступенчатой терапии БА [2,3] и диагностику осложнений. При стабильном состоянии больного интервал между плановыми визитами не превышал трех месяцев.

Оценка уровня контроля осуществлялась согласно материалам GINA, 2006 и теста по контролю над астмой у детей (АСТ для детей) с 4-летнего возраста, рекомендованных Союзом педиатров России и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) [2,3,6]. Анализ выполнялся в 5 визитов с контрольными точками: старт – 3 мес. – 6 мес. – 9 мес. – 12 мес., и все показатели сравнивались со стартовым.

Экономическая эффективность регулярного наблюдения врачом-аллергологом оценивалась путем сравнительного анализа среднего уровня прямых затрат на лечение БА у детей на 2 этапах исследования: *первый этап* – с 01.09.06 г. по 31.08.07 г. – при ведении больных участковыми педиатрами и *второй этап* – с 01.09.07 г. по 31.08.08 г. – при наличии регулярного наблюдения врачом-аллергологом в рамках проспективного исследования. Источником информации об удельной стоимости ресурсов здравоохранения служили Постановление Правительства РФ №286 от 15 мая 2007 г. «О программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи

щи на 2008 год» и установленные тарифы ФОМС медицинской помощи на территории Красноярского края на 2008 г. Стоимость лекарственных средств определялась по единому прайс-листу центра внедрения «ПРОТЕК» №11 за июнь 2008 г.

Затраты на лечение сопутствующих заболеваний и диагностические мероприятия на всех этапах исследования не учитывались.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических прикладных программ Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc. 1999 г.) и пакета программ «Biostat». Значимость различий анализировалась с помощью непараметрических критериев согласия  $\chi^2$  и Вилкоксона и принималась при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ уровня контроля БА у больных на фоне регулярного наблюдения врачом-аллергологом установил, что на старте доля детей с контролируемой БА составила 43,1% (95%ДИ 33,9-52,8) при Ме показателей АСТ=20,0 (p25; 75=20,0; 26,0), с увеличением до 65,7% (95%ДИ=56,0-74,2) при Ме показателей АСТ=20,0 (p25; 75=20,0; 25,0) через 3 месяца ( $p < 0,05$ ), до 82,4% (95%ДИ=73,8-88,5) при Ме показателей АСТ=25,0 (p25; 75=20,0; 26,0) через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ), до 94,1% (95%ДИ=87,8-97,2) при Ме показателей АСТ=23,5 (p25; 75=21,0; 26,0) через 9 месяцев ( $p < 0,001$ ) и до 97,1% (95%ДИ=91,7-98,9) при Ме показателей АСТ=24,0 (p25; 75=22,0; 26,0) через 12 месяцев ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Динамический анализ уровня контроля бронхиальной астмы у детей на фоне регулярного наблюдения врачом-аллергологом (n=102)

Визит	Есть контроль БА			Нет контроля БА		
	абс.	% (95%ДИ)	показатели АСТ Ме (p25; 75)	абс.	% (95%ДИ)	показатели АСТ Ме (p25; 75)
1	44	43,1 (33,9-52,8)	20,0 (20,0; 26,0)	58	56,9 (47,2-66,1)	16,5 (15,0; 17,0)
2	67	65,7 (56,0-74,2)	20,0 (20,0; 25,0)	35	34,3 (25,8-43,9)	17,0 (15,0; 17,0)
3	84	82,4 (73,8-88,5)	25,0 (20,0; 26,0)	18	17,6 (11,5-26,2)	17,0 (16,0; 17,0)
4	96	94,1 (87,8-97,2)	23,5 (21,0; 26,0)	6	5,9 (2,8-12,2)	18,5 (18,0; 19,0)
5	99	97,1 (91,7-98,9)	24,0 (22,0; 26,0)	3	2,9 (1,1-8,5)	19,0 (18,0; 19,0)
P		$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$ $p_{1,5}=0,0001$			$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$ $p_{1,5}=0,0001$	

Примечание: Визиты: 1 – старт, 2 – через 3 месяцев, 3 – через 6 месяцев, 4 – через 9 месяцев, 5 – через 12 месяцев; p – значимость различий со стартовыми показателями (критерий  $\chi^2$ ).

Сравнительная экономическая оценка прямых затрат на лечение детей с БА позволила выявить, что на первом этапе исследования на одного больного приходилось 0,5±0,1 плановых осмотров аллергологом со средним уровнем затрат 136,3±15,1 руб./год. На втором этапе в рамках реализуемых мероприятий плановые осмотры осуществлялись каждые три месяца, что определило увеличение среднего числа осмотров до 5,0 в год и соответственно средних затрат до 1362,6 руб./год ( $p < 0,001$ ). Плановые осмотры педиатрами регистрировались только на втором этапе с частотой – 0,8±0,2 на больного/год и средним уровнем затрат – 103,5±8,5 руб./год.

Анализ базисной терапии (БТ) установил, что ее получали на первом этапе 74 больных – 72,5% со средней длительностью приема лекарственных средств 171,1±10,9 дней/год. На втором этапе количество детей, которые получали БТ, увеличилось лишь на 5 больных

(79 детей – 77,5%), но при этом лечение проводилось на протяжении всего этапа с регулярной коррекцией, что определило увеличение среднего уровня затрат с 2247,7±235,1 руб./год до 5281,6±337,8 руб./год ( $p < 0,001$ ). При сравнительном анализе структуры БТ, между этапами наблюдения показано, что на втором этапе отмечалось снижение расхода ДАИ «Тайлед» с 126,5±23,3 доз на больного/год до 60,3±13,3 доз/год и соответственно средних затрат с 757,8±139,7 руб./год до 359,4±79,9 руб./год ( $p < 0,05$ ). Регистрировалось сокращение расхода ДАИ «Беклазон эко легкое дыхание» 100 с 147,1±34,6 доз на больного/год со средним уровнем затрат 402,9±94,9 руб./год до 78,8±17,9 доз со средними затратами 188,6±49,1 руб./год ( $p < 0,05$ ). Расход ДАИ «Фликсотид» 125 на первом этапе составил 28,2±12,2 дозы на больного/год при средних затратах 242,3±104,9 руб./год с тенденцией к снижению до 10,5±5,5 доз на больного/год при затратах 90,8±47,3 руб. на больного/год на втором этапе. Отмечалось увеличение расхода ДАИ «Фликсотид» 50 на втором этапе с 23,5±10,4 доз на больного/год до 277,1±32,6 доз/год и соответственно среднего уровня затрат с 150,8±66,7 руб./год до 1549,7±181,5 руб./год ( $p < 0,001$ ). Расход на одного больного ДАИ «Серетид» 25/125 на первом этапе составил 45,9±15,8 доз на больного в год при средних затратах 627,7±216,1 руб./год с увеличением до 112,9±24,9 доз/год при средних затратах 1545,0±341,2 руб./год на втором этапе ( $p < 0,05$ ). Использование ДАИ «Серетид» 25/50 отмечалось только на втором этапе с расходом 81,2±17,3 дозы на больного/год со средним уровнем затрат 647,8±138,1 руб./год. Следует отметить, увеличение препарата «Симбикорт» с 4,7±3,7 доз на больного/год на первом этапе до 51,2±18,1 доз/год на втором этапе и средних затрат с 61,9±48,9 руб./год до 673,9±239,0 руб./год, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Установлено увеличение частоты осмотров аллергологом больных в приступе БА на втором этапе с 0,2±0,1 до 0,5±0,1 на больного/год с соответствующим увеличением уровня прямых затрат с 53,4±18,6 до 149,6±20,7 руб./год ( $p < 0,001$ ) и сокращение частоты осмотров педиатрами больных в приступе БА с 5,1±0,5 до 0,5±0,1 на больного/год со снижением средних затрат с 669,8±67,7 до 64,7±10,0 руб./год ( $p < 0,001$ ). Отмечалось снижение среднего уровня затрат на бронхолитическую терапию на втором этапе с 32,9±3,9 до 22,7±4,2 руб./год ( $p < 0,05$ ).

Наблюдалось сокращение средней длительности стационарного лечения обострений БА у больных на втором этапе с 15,3±1,8 до 4,1±0,8 дней/год и соответствующее снижение среднего уровня затрат с 8384,8±923,4 до 2097,9±431,2 руб./год ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, снижение частоты вызовов СМП на втором этапе с 1,3±0,4 со средним уровнем затрат 1629,6±152,6 руб./год до 0,07±0,03 вызовов на больного/год при средних затратах 83,6±30,5 руб./год ( $p < 0,001$ ).

Сравнительная оценка среднего уровня прямых затрат на лечение БА у детей позволила установить его снижение с 13252,54±1162,4 до 9062,4±726,6 руб. на больного/год ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование показало, что тактика регулярного наблюдения врачом-аллергологом детей с БА позволяет достоверно увеличить долю детей с контролируемой БА и сократить затраты 30 на 4190,14±269,35 руб. на больного в год.

Анализ прямых затрат на лечение детей с бронхиальной астмой, М±m (n=102)

	При отсутствии регулярного наблюдения аллергологом (n=102)		При наличии регулярного наблюдения аллергологом (n=102)	
	Расход услуги на больного/год	Затраты на больного/год (руб.)	Расход услуги на больного/год	Затраты на больного/год (руб.)
Плановые осмотры аллергологом	0,5±0,1	136,3±15,1	5,0**	1362,6**
Плановые осмотры педиатрами	0,8±0,2	103,5±8,5	-	-
Базисная терапия	-	2247,7±235,1	-	5281,6±337,8**
ДАИ «Тайлед» (доза)				
ДАИ «Беклазон эко легкое дыхание» 100 (доза)				
ДАИ «Фликсотид» 125 (доза)				
ДАИ «Фликсотид» 50 (доза)				
ДАИ «Серетид» 25/125 (доза)				
ДАИ «Серетид» 25/50 (доза)				
«Симбикорт» Турбухаллер 4,5/80 (доза)				
Осмотры аллергологом в приступе БА	0,2±0,1	53,4±18,6	0,5±0,1**	149,6±20,7**
Осмотры педиатрами в приступе БА	5,1±0,5**	669,8±67,7**	0,5±0,1	64,7±10,0
Бронхолитическая терапия	-	32,9±3,9*	-	22,7±4,2
Стационарное лечение обострений БА (дней)	15,3±1,8**	8384,8±923,4**	4,1±0,8	2097,9±431,2
Вызовы СМП	1,3±0,4**	1629,6±152,6**	0,07±0,03	83,6±30,5
Общие затраты на лечение БА	-	13252,54±1162,4**	-	9062,4±726,6

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,001 – значимость различий между этапами наблюдения (критерий Вилкоксона).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бекезина Н.Ю., Косенкова Т.В., Мизерницкий Ю.Л. Стационарозамещающие технологии в комплексной реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой // Медицина и качество жизни. – 2008. – №4. – С.10-11.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. – 3-е изд-ние, исправ. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2008. – 108 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
4. Горячкина Л.А. Исследование GOAL: достижимы ли цели лечения, сформулированные в GINA? // Аллергология. – 2005. – №1. – С.40-46.
5. Мецзяков В.В., Маренко Е.Ю., Маренко А.Г. Уровень

знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники // Пульмонология. – 2007. – №4. – С.41-45.

6. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов // Рос. аллергологический журн. – 2006. – №2. – С.53-59.

7. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения и медицинского наблюдения при неконтролируемой бронхиальной астме // Экономика здравоохранения. – 2003. – №11-12. – С.72-79.

8. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y., et al. Asthma control in the Asia Pacific region: the asthma insights and reality in Asia-Pacific Study // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. №2. – P.263-268.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, КрасГМУ, e-mail: rektorKGMU@rambler.ru, ilenkova1@mail.ru, gydwin@bk.ru, ludok83@yandex.ru; Артюхов Иван Павлович – зав. кафедрой, д.м.н., профессор; Ильенкова Наталья Анатольевна – зав. кафедрой, д.м.н., доцент; Шульмин Андрей Владимирович – зав. кафедрой, к.м.н., доцент; Степанова Людмила Викторовна – врач-аллерголог.

© ХАНТАЕВА Н.С., ГАЛИМОВ С.А. – 2010

#### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Н.С. Хантаева, С.А. Галимов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Т.М. Гайдаров)

**Резюме.** Основой повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации является формирование единого правового пространства системы охраны здоровья населения. Смена социально-экономической фармации в стране, реформы в системе отечественного здравоохранения, особенности развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу обуславливают совершенствование региональной нормативно-правовой базы по организации противотуберкулезной помощи населению с учетом современных достижений медицинской науки и техники.

**Ключевые слова:** Иркутская область, туберкулез, нормативно-правовая база, организация противотуберкулезной помощи на региональном уровне.

## PERFECTING THE NORMATIVE-LEGAL BASE OF UNTI-TUBERCULOUS MEASURES AT REGIONAL LEVEL

*N.S. Khantaeva, S.A. Galimov*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The base of the efficient measures against tuberculosis in Russian Federation is forming of united legal space of the system of protection of population's health. The change in social-economic formation in the country, reforms in the system of home public health, the features of the development of epidemiological situations associated with tuberculosis stipulate for the improvement of regional normative-legal base on organization of unti-tuberculous care for population taking into consideration the modern achievements of the medical science and technique.

**Key words:** Irkutsk region, tuberculosis, normative-legal base, organization of unti-tuberculous care at regional level.

Основной целью государственной политики в области реформирования здравоохранения является улучшение состояния здоровья населения на основе обеспечения доступности медицинской помощи путем создания правовых, экономических и организационных условий предоставления медицинских услуг, виды, качество и объемы которых соответствуют уровню заболеваемости и потребностям населения, современному уровню развития медицинской науки, а также ресурсам, которыми располагает государство и граждане [5,10].

Одним из условий достижения указанной цели является формирование единого правового пространства системы охраны здоровья населения. В современных условиях развитие и совершенствование законодательной базы здравоохранения является приоритетным направлением реформирования здравоохранения [3,4,5]. Смещение полномочий и управления здравоохранением на уровень субъекта Российской Федерации в определенной степени привело к смещению акцентов на особенности каждого региона, к их методическому и организационно-правовому закреплению. Таким образом, региональные правовые акты являются важным компонентом регулирования вопросов охраны здоровья населения субъектов РФ [1,11].

В настоящее время наиболее остро реализация данного направления обозначилась в борьбе с социально-значимыми заболеваниями. Управленческий опыт работы во фтизиатрии последнего десятилетия позволяет говорить о сравнительно новых сложностях функционирования противотуберкулезной службы, возникших в последние годы и связанных с недостатками нормативно-правовой базы [1,4,8].

Основой формирования государственной политики в области противотуберкулезной помощи населению России является Конституция РФ, в которой закреплено право гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь. Исходя из Конституции РФ, приняты «Основы законодательства об охране здоровья граждан Российской Федерации», которые регулируют отношения граждан, органов государственной власти и органов местного самоуправления, хозяйствующих субъектов, субъектов государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения в области охраны здоровья граждан. Данный документ устанавливает правовые, организационные и экономические принципы в области охраны здоровья граждан.

В связи с принятием Федеральных Законов №95-ФЗ от 04.07.2003 г. «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и №122-ФЗ от 22.08.2004 г. «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» внесены изменения в Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, касающиеся разграничений полномочий между федеральными органами государственной власти, органами государственной власти субъектов РФ и органами местного самоуправления. В частности, к полномочиям органов государственной власти отне-

сено формирование расходов бюджетов субъектов РФ на здравоохранение в части оказания специализированной медицинской помощи в противотуберкулезных медицинских организациях, в том числе обеспечение лекарственными и иными средствами, изделиями медицинского назначения, иммунобиологическими препаратами и дезинфекционными средствами, донорской кровью и ее компонентами, а также установление порядка и объема предоставляемых отдельным группам населения мер социальной поддержки в оказании медико-социальной помощи и лекарственном обеспечении. Следует обратить внимание на то, ни в полномочия органов государственной власти субъектов РФ, ни в полномочия органов местного самоуправления не попали организация и финансирование специализированной медицинской помощи в муниципальных организациях здравоохранения [2,7]. Вследствие, возникли трудности при организации и финансировании противотуберкулезных мероприятий в муниципальных учреждениях здравоохранения, не был определен статус противотуберкулезных учреждений в составе муниципальных учреждений здравоохранения и статус фтизиатров сельских районов. Во многих субъектах РФ прекратилось финансирование противотуберкулезных учреждений в составе муниципальных учреждений здравоохранения и районных фтизиатров из бюджетов муниципальных образований [8].

Во исполнение федерального законодательства в Иркутской области постановлением правительства администрации области от 07.06.2004 г. №13-па утвержден план мероприятий по реализации полномочий и реорганизации противотуберкулезной службы, с анализом, проверкой и корректировкой экономического обоснования бюджета вновь формируемых областных противотуберкулезных учреждений. В настоящее время структура противотуберкулезной службы Иркутской области представлена ГУЗ «Иркутский областной противотуберкулезный диспансер», имеющий в своем составе территориальные филиалы: Иркутский №1, Иркутский №2, Иркутский №3, Ангарский, Усольский, Черемховский, Шелеховский, Братский, Усть-Илимский и Саянский; ГУЗ «Областная детская туберкулезная больница»; Областное государственное учреждение здравоохранения «Окружной противотуберкулезный диспансер», 4 противотуберкулезными диспансерами (Нижнеудинский район, г. Тулун, Усть-Кутский район, Тайшетский район; 10 противотуберкулезными отделениями и 14 противотуберкулезными кабинетами в составе муниципальных учреждений здравоохранения).

Таким образом, вопросы организации и финансирования противотуберкулезной помощи в 28 противотуберкулезных учреждениях, в составе муниципальных учреждений здравоохранения остается открытым и требует своего неотложного решения. Необходимо разработка и принятие региональных нормативно-правовых документов, регулирующих взаимоотношение субъекта РФ (Иркутской области) и муниципальных образований в оказании специализированной противотуберкулезной помощи.

В настоящее время осуществлению необходимых для безопасности общества комплекса диагностических и лечебных мероприятий препятствует отсутствие четкого законодательного регулирования порядка обязательного обследования и лечения больных, опасных в эпидемиологическом отношении [9].

Конституция РФ в статье 55 предусматривает возможность ограничения федеральным законом прав и свобод человека в интересах здоровья других лиц. Основываясь на этом, федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (ч. 1, ст. 33) предписывает обязательную госпитализацию или изоляцию больных инфекционными заболеваниями, представляющими опасность для окружающих, в порядке, установленном законодательством РФ. В соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. №715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих», туберкулез отнесен к группе социально опасных заболеваний. «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» регламентируют, что для установления диспансерного наблюдения за больным без согласия последнего закон предусматривает необходимость решения комиссии врачей-специалистов, а принудительная госпитализация осуществляется только при наличии санкции суда. Также в действующем Федеральном Законе №77-ФЗ от 18.06.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» говорится о принудительной госпитализации в судебном порядке бациллярных больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения.

Однако практическая реализация законодательно закрепленных прав и обязанностей противотуберкулезной службы в отношении этих больных крайне затруднена по следующим основным причинам: отсутствие регламентации порядка транспортировки больных в ЛПУ; не определена возможность применения мер физического воздействия и привлечения сотрудников милиции; не предусмотрена какая-либо ответственность больных, нарушающих режим лечения или уклоняющихся от него; установленный статус учреждения открытого типа противотуберкулезных стационаров не позволяет осуществлять принудительной госпитализации; отсутствие алгоритма действий персонала ЛПУ в столь сложной юридической ситуации.

Озабоченность проблемой распространения туберкулеза и необходимостью принятия в связи с этим более эффективных мер, защищающих более здоровое население, привела в ряде стран ближнего зарубежья к ужесточению порядка госпитализации лиц, представляющих эпидемиологическую опасность для окружающих. Эти меры уже нашли свое отражение в законе республики Казахстан «О принудительном лечении граждан, больных заразной формой туберкулеза», в законе Украины «О борьбе с заболеванием туберкулезом», в законе Республики Беларусь «О здравоохранении» [9].

Одним из основных недостатков существующих законодательных документов являются устаревшие приказы о штатных расписаниях противотуберкулезных учреждений. Основу расчета штатных расписаний составляют приказы Минздрава СССР №97 от 02.03.1964 г. «О штатных нормативах медицинского персонала и работников кухонь туберкулезных больниц» и №25 от 12.01.1971 г. «О штатных нормативах медицинского, фармацевтического, педагогического персонала и работников кухонь противотуберкулезных диспансеров, отделений и кабинетов». В последние годы они не соответствуют по многим пунктам требованиям сертификации и лицензирования противотуберкулезных учреждений. Смена социально-экономической фармации в стране, реформы в системе отечественного здравоохранения, современные достижения медицинской науки и техники, особенности развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу обуславливают совершенство-

вание нормативной базы по следующим направлениям: современное обеспечение деятельности противотуберкулезных учреждений, пересмотр штатных должностей и расчета нагрузки на медицинский персонал, медико-социальная защита медицинских работников.

Для успешного противодействия распространению туберкулеза и организации многокомпонентной противотуберкулезной работы очень важно определение охраны здоровья граждан как совокупности мер политического, экономического, правового, социального, культурного, научного, медицинского, санитарно-гигиенического и противоэпидемического характера. Это служит основанием для разработки комплексных программ противотуберкулезной работы и вовлечения в борьбу с туберкулезом органов исполнительной власти всех уровней, учреждений государственного, муниципального и частного здравоохранения, МВД, ГУФСИН, миграционной службы, Роспотребнадзора, Министерства образования, общественных организаций.

В настоящее время проблема распространения туберкулеза требует внимания с точки зрения полноценного использования ресурсного, трудового и рекреационного потенциала Иркутской области. Туберкулез выполняют барьерную функцию при анализе перспектив финансовой и инвестиционной политики в Иркутской области, а также всерьез рассматривается как препятствие различных проектов международного и российского бизнес-сообщества.

Следовательно, приоритетным направлением в борьбе с туберкулезом в сложившихся условиях является понимание сложности и социальной обусловленности данного заболевания, консолидации усилий органов и учреждений всех уровней власти, общественных организаций и населения Иркутской области. Безусловно ведущим является система мер медико-социальной защиты населения, которая может достаточно эффективно и оперативно противостоять неблагоприятным социальным условиям, способствующим распространению туберкулеза.

Таким образом, в настоящее время противотуберкулезная служба функционирует в условиях несовершенной нормативно-правовой базы. В действующей региональной законодательной базе по оказанию противотуберкулезной помощи населению Иркутской области отсутствуют стратегические документы, координирующие борьбу с туберкулезом в регионе, в котором необходимо обозначить место и роль противотуберкулезной службы и нормативно-правовые документы, определяющие административную и социально-экономическую поддержку планируемых противотуберкулезных мероприятий.

С целью совершенствования мероприятий по борьбе с туберкулезом и повышения эффективности противотуберкулезной службы Иркутской области на законодательном уровне необходимо разработать и принять следующие нормативно-правовые акты:

- Закон Иркутской области «О защите населения Иркутской области от туберкулеза»;

- Закон Иркутской области о наделении частичными полномочиями субъекта РФ в оказании специализированной медицинской помощи (диспансерное наблюдение и лечение больных туберкулезом) органов местного самоуправления;

- План межведомственных мероприятий по обеспечению взаимодействия и преемственности по выявлению и предупреждению распространения туберкулеза, оказанию помощи больным туберкулезом на территории Иркутской области;

- комплексный план по оптимизации проведения противотуберкулезных мероприятий и достижения стабилизации эпидемиологической обстановки по туберкулезу в Иркутской области на среднесрочный период.

Для совершенствования механизма координации

противотуберкулезными мероприятиями в регионе необходимо создание Координационного совета по проблеме туберкулеза при администрации Иркутской

области, основной задачей которого будет являться разработка и согласование необходимых нормативно-правовых документов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. Нормативная, инструктивная и методическая база противотуберкулезной работы в Российской Федерации // Материалы Всероссийского совещания главных врачей и руководителей организационно-методических отделов противотуберкулезных учреждений РФ (12-13 декабря 2007 г., Москва). – М.: Медикал Маркетинг, 2007. – С.35-41.
2. Герасименко Н.Ф., Александрова О.Ю. Новое в Российском законодательстве в сфере охраны здоровья // Экономика здравоохранения. – 2004. – №11-12. – С.5-16.
3. Герасименко Н.Ф., Александрова О.Ю., Григорьев И.Ю. Законодательство в сфере охраны здоровья граждан / Под ред. В.И. Стародубова. – М.: МНЦФЭР, 2005. – 320 с.
4. Концептуальные основы реформирования Российского здравоохранения // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2007. – Т. 71. № 8. – С.4-12.
5. Краткий обзор основных направлений реформирования Российского здравоохранения // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2008. – Т. 80. №5. – С.8-16.
6. Михайлова Ю.В., Скачкова Е.И., Матинян Н.С., Шестаков М.Г. Национальная стратегия борьбы с туберкуле-

- зом в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – №4. – С.33-35.
7. Найговзина Н.Б. Организация медицинской помощи и источники финансирования в здравоохранении. Разграничение полномочий по уровням власти // Экономика здравоохранения. – 2005. – №5-6. – С.5-11.
8. Сазыкин В.Л. Вопросы совершенствования организации работы противотуберкулезной службы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – №7. – С.33-35.
9. Филиппов Ю.Н., Абаева О.П., Барболина С.Ф. Медико-правовое обеспечение борьбы с туберкулезом // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – №4. – С.36-38.
10. Цели и задачи деятельности Минздравсоцразвития России на 2007 год и на период до 2009 года в области здравоохранения // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2007. – Т. 67. №4. – С.4-20.
11. Щепин О.П., Купеева И.А., Щепин В.О., Какорина Е.П. Современные региональные особенности здоровья населения и здравоохранения России. – М.: Медицина, Шико, 2007. – 360 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутская область, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра общественного здоровья и здравоохранения; Хантаева Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент; Галимов Сергей Азгатович – к.м.н., доцент, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГУЗ – Иркутский областной противотуберкулезный диспансер, главный фтизиатр-эксперт Министерства здравоохранения Иркутской области

© КОРЕЦКАЯ Н.М., ГРИНЬ Е.Н. – 2010

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ПО АКТИВНОМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА В ЗАКРЫТОМ АДМИНИСТРАТИВНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ ГОРОД ЖЕЛЕЗНОГОРСК (1981-2007 ГОДЫ)

Н.М. Корецкая<sup>1</sup>, Е.Н. Гринь<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Корецкая; <sup>2</sup>ФГУЗ Клиническая больница №51 ФМБА России, г. Железнодорожный, гл. врач – д.м.н. Г.Я. Мельников)

**Резюме.** Изучены количественные и качественные показатели активного выявления туберкулеза в закрытом административно-территориальном образовании г. Железнодорожный за 28-летний период, установлено их влияние на величину и структуру показателей заболеваемости, смертности. Показано, что снижение охвата флюорообследования населения с 88,5% в 1981-1984 гг. до 49,9% в 2001-2007 гг. привело к уменьшению доли активно выявленного туберкулеза с 64% до 45,9%, к росту показателя смертности с 1,8 до 4,3 на 100000 населения, в том числе до 1 года наблюдения (с 0 до 5,4%). Сделано заключение о необходимости интенсификации мероприятий по активному выявлению туберкулеза даже при невысоких показателях заболеваемости и смертности путем не однократного, а постоянного, в течение длительного периода, увеличения охвата населения проверочным флюорографическим обследованием с учетом факторов риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** туберкулез, активное выявление.

#### ASSESSMENT OF THE EFFICIENT WORK IN REVEALING OF TUBERCULOSIS IN THE CLOSED ADMINISTRATIVE TERRITORIA ZHELEZNOGORSK-CITY (1981-2007)

N.M. Koretskaya<sup>1</sup>, E.N. Grin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; <sup>2</sup>Hospital №51 FMBA Russia, Zheleznogorsk)

**Summary.** Quantitative and qualitative indexes of revealing tuberculosis have been studied in Zheleznogorsk. There has been studied their influence on quantity and structure of disease and mortality rates for the 28 year period. It has been shown that the decrease of fluorography investigations in population from 88,5% in 1981-1984 to 49,9% in 2001-2007 resulted in reduction of amount of actively detected tuberculosis from 64% to 45,9%. The index of mortality increased from 1,8 to 4,3 per 100000 people, including those of first year of supervision (from 0 to 5,4%). We come to the conclusion that in despite of its low rate it is necessary to provide the intensification of tuberculosis revealing. The measures should be complex and constant, during the long period of time, covering all the population with observation, directed to tuberculosis revealing.

**Key words:** tuberculosis, revealing.

Туберкулез в России остается неуправляемой инфекцией в силу не решенных на государственном уровне социальных, экономических и других проблем; наличия бациллярного ядра и дефектов активного выявления [1,7,12], ведущим ме-

тодом которого остается проверочное флюорографическое обследование (ПФЛГО) [1,6,9], а его нерегулярное проведение приводит к несвоевременному и запущенному выявлению заболевания [15], что приобретает особое значение в

условиях снижения охвата этим обследованием населения [7]. Оценивать эффективность работы по активному выявлению туберкулеза необходимо не только по количественным, а в первую очередь по качественным показателям [10]. Для их повышения в последнее время все чаще приходят к выводу о необходимости возобновления ежегодного массового ПФЛГО населения [2,13], что является неперенным условием надежного контроля распространенности туберкулезной инфекции, успешного лечения больных [5,14] и влияет на уровень показателей заболеваемости и смертности [4,13]. В свою очередь величина показателя заболеваемости зависит не только от истинной распространенности туберкулеза, но и от уровня организации его активного выявления [3]. На фоне общего неблагополучия по туберкулезу в целом по стране основные эпидемиологические показатели в закрытых административно-территориальных образованиях (ЗАТО) значительно ниже, чем на сопредельной территории и средних по России [8,11]. Так, в 2007 г. показатель заболеваемости в ЗАТО г.Железнодорожск был ниже такового по Красноярскому краю в 4,1 раза, а показатель смертности – в 5 раз.

Цель исследования – оценка эффективности работы по активному выявлению туберкулеза в ЗАТО г.Железнодорожск за 28-летний период (1981-2007 гг.) с учетом показателей заболеваемости и смертности.

### Материалы и методы

За период с 1981 по 2007 г. анализировались амбулаторные карты, истории болезни 606 впервые выявленных больных туберкулезом легких в возрасте старше 18 лет, годовые отчеты противотуберкулезной службы (показатель заболеваемости, показатель смертности и состояние работы по активному выявлению заболевания). Последнее оценивалось по проценту охвата населения ПФЛГО (количественный показатель); доле больных, выявленных при них, удельному весу фиброзно-кавернозного туберкулеза в структуре заболеваемости, доле умерших больных до 1 года наблюдения и посмертной диагностики туберкулеза легких (качественные показатели). Параллельно изучались динамические изменения клинической структуры впервые выявленного туберкулеза легких и его характеристики.

### Результаты и обсуждение

Наибольший охват населения ПФЛГО, равно как и удельный вес больных туберкулезом легких, выявленных активно, был в период с 1981 по 1988 г., соответствующий времени применения методики массовых обследований в стране (рис. 1). Исключение составили 1981 и 1987 гг., когда доля выявленных активно больных была 56,0% и 43,5% при охвате ПФЛГО 86,7% и 92,3% соответственно. Следует выделить 1987 г., в который при невысоком показателе заболеваемости (31,5 на 100000) клиническая структура и характеристика впервые выявленного туберкулеза легких была наименее благоприятной по сравнению с предыдущими годами: инфильтративный туберкулез легких – 50%, диссеминированный – 10%, с наличием бактериовыделения – 60%, деструкции – 45%, при отсутствии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в структуре заболеваемости. Учитывая динамику показателей заболеваемости и смертности, мы пришли к заключению, что в 1987 г. за счет максимального охвата населения ПФЛГО (92,3%) были диагностированы случаи туберкулеза легких, своевременно не выявленные в 1985-1986 гг. Ежегодное ПФЛГО населения с максимальным его охватом с 1981 по 1987 гг. способствовало улучшению эпидемиологической обстановки и в 1988 г. была достигнута наиболее оптимальная клиническая структура и характеристика впервые выявленного туберкулеза легких за весь 28-летний период: очаговый туберкулез легких – 65%, инфильтративный – 35%, ограниченные 1-2 сегментами процессы – 90%; наименьшей была доля бациллярных (25%) и деструктивных (20%) форм. Зарегистрированный в 1988 г. показатель заболеваемости – 33,7 на 100000 следует считать наиболее точным на тот период, в отличие от аналогичных показателей 1985 и 1986 гг., заниженных в силу недовыявления туберкулеза.

С 1989 г., в связи с выходом из строя передвижной установки, ПФЛГО стало проводиться только на стационарных аппаратах в городской поликлинике и больнице, что привело к резкому снижению охвата им населения до 44% за этот год. До 2007 г. охват населения ПФЛГО не поднимался выше 58,9%; параллельно с этим снижился и удельный вес больных, выявленных активно (рис. 1). В настоящее время ПФЛГО проводится в группах риска – ежегодно с периодичностью, определенной нормативными документами; остального населения, начиная с возраста 15 лет, – 1 раз в 2 года.

Для установления результативности работы по актив-

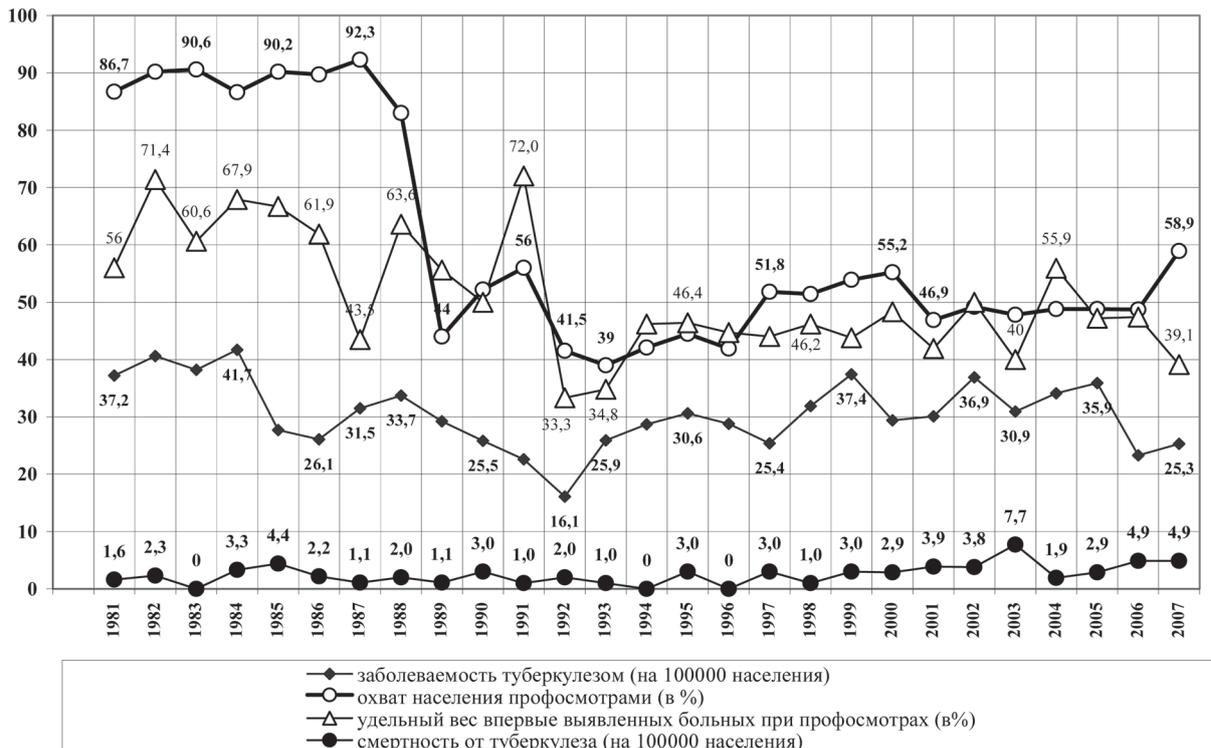


Рис. 1. Заболеваемость, смертность от туберкулеза и показатели его активного выявления в ЗАТО Железнодорожск в динамике (1981-2007 гг.).

ному выявлению заболевания в динамике мы разделили 28-летний срок наблюдения (1981-2007 гг.) на отдельные периоды в зависимости от изменения охвата населения ПФЛГО и сопоставили средние количественные и качественные показатели активного выявления, показатели заболеваемости и смертности за соответствующие периоды (табл. 1).

Средние показатели заболеваемости, смертности (на 100000 населения), количественные и качественные показатели работы по активному выявлению туберкулеза (%) в ЗАТО Железногорск в различные периоды

Показатели	Периоды наблюдения, годы					
	1981-1984	1985-1988	1989-1991	1992-1996	1997-2000	2001-2007
Заболеваемость	39,4	29,8	25,8	26,0	31,0	30,9
Смертность	1,8	2,4	1,7	1,2	2,5	4,3
Смертность до 1 года наблюдения и посмертная диагностика (%)	-	2,7	-	2,2	3,2	5,4
Охват населения ПФЛГО (%)	88,5	88,8	50,7	41,8	53,1	49,9
Выявлено при ПФЛГО (%)	64,0	58,9	59,2	41,1	45,6	45,9

В 1989-1991 гг. средний охват населения ПФЛГО составил 50,7%, что в 1,8 раза ниже, чем в 1985-1988 гг. (табл. 1). Однако с 1989 по 1991 г. увеличение охвата профосмотрами сопровождалось снижением показателя заболеваемости (рис. 1), что свидетельствовало об улучшении эпидобстановки. Невысок был и показатель смертности (рис. 1), летальные исходы были обусловлены хроническими формами. В 1991 г. доля больных, выявленных активно, была самой высокой (72%) (рис. 1), но впервые в структуре заболеваемости появился фиброзно-кавернозный туберкулез легких (рис. 2).

В 1992-1996 гг. охват населения ПФЛГО снизился, снизилась и доля активного выявления туберкулеза легких (табл. 1), дойдя до минимума в 1992-93 гг. за весь 28-летний период (рис. 1). Однако, при увеличении охвата ПФЛГО (1991-1995 гг.) доля активного выявления также увеличивалась и, наоборот, снижение первого показателя приводило к снижению второго (рис. 1). С 1993 г. начался подъем показателя заболеваемости, особенно выраженный в этот год (+60,9%), и в 1995 г. он увеличился по сравнению с 1992 г. на 90,1%, достигнув первого пика – 30,6 на 100000 (рис. 1). Случаи смерти больных до 1 года наблюдения и посмертной диагностики в 1993 г. и в 1995 г. совпали по времени с самым низким охватом ПФЛГО и ростом показателя заболеваемости (рис. 1,2). Таким образом, значительное снижение активности работы по выявлению туберкулеза легких в 1992-1996 гг. привело к ухудшению эпидобстановки.

В 1997-2000 гг., увеличение охвата населения ПФЛГО (средний показатель 53,1%) (табл. 1) уже не способствовало повышению доли больных, выявленных активно, и она осталась на уровне таковой в 1994-1996 гг. (рис. 1). Отмечались дальнейший подъем показателя заболеваемости с максимумом в 1999 г. (37,4 на 100000), тенденция к росту показателя смертности (рис. 1), продолжали регистрироваться случаи смерти до 1 года наблюдения и посмертной диагностики, ежегодно выявлялся фиброзно-кавернозный туберкулез легких (рис. 2). Логично предположить, что низкие показатели

активного выявления в эти годы стали результатом дефектов в работе за предыдущие годы, что подтверждено анализом случаев впервые выявленного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких: все больные более 3-х лет не проходили ПФЛГО и не посещали поликлинику; при обращении заболевание выявлено у 71,4% больных. Немаловажно и то обстоя-

тельство, что все больные не относились к обязательным в отношении регулярного ПФЛГО контингентам: большинство из них – неработающие (безработные – 57,1%, пенсионеры – 14,3%); остальные 28,6% работали, и только они были выявлены активно; 57,1% проживали отдаленно от поликлиники – в селах и поселках городского типа. Большинство больных было отягощено вредными привычками (курение, злоупотребление алкоголем) – 85,7%, фактор миграции отмечен у 42,9%, контакт с туберкулезной инфекцией – у 28,6%; лица БОМЖ составили 14,3%.

В 2001-2007 гг., по сравнению с предыдущим периодом, охват населения ПФЛГО снизился, но средний показатель доли больных, выявленных активно, практически не изменился (табл. 1). При этом частота выявления при профосмо-

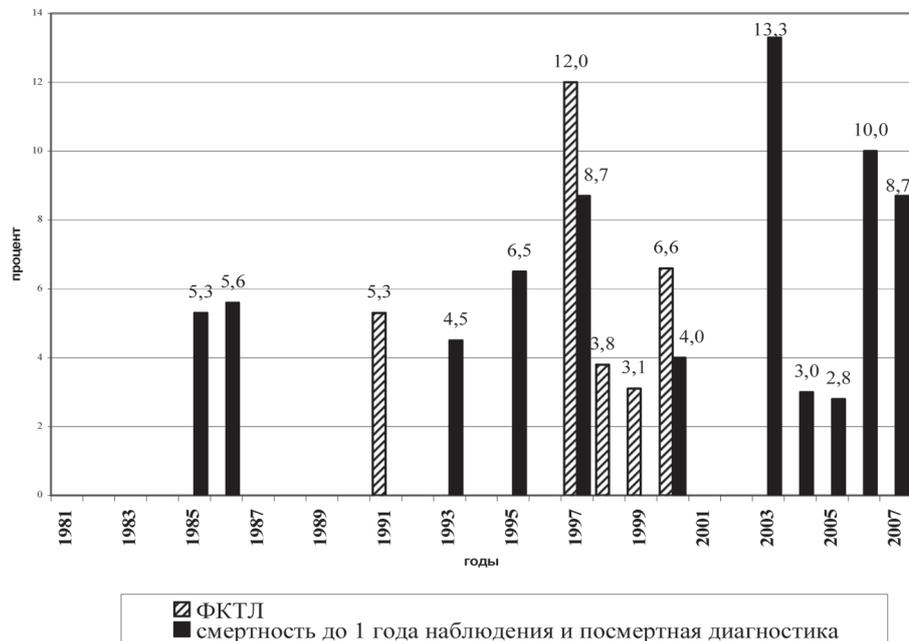


Рис. 2. Качественные показатели активного выявления туберкулеза в ЗАТО Железногорск в динамике (1981-2007 гг.).

трах значительно варьировала в разные годы от 40,0 до 55,9% и, также как в 1997-2000 гг., не коррелировала с изменениями охвата населения ПФЛГО (за исключением 2005-2006 гг.) (рис. 1). О неблагоприятных тенденциях в эпидобстановке свидетельствует два пика подъема показателя заболеваемости: в 2002 и 2005 гг. (36,9 и 35,9 на 100000 населения) и повышение показателя смертности, причем его максимум (7,7 на 100000), а также наибольшая доля умерших до 1 года наблюдения и посмертной диагностики туберкулеза легких (13,3%) были зарегистрированы в 2003 г. (рис. 1, 2). Несоответствие работы по выявлению туберкулеза сложившейся эпидситуации в

2003 г. подтверждается также низким показателем активного выявления (40%) и снижением показателя заболеваемости до 30,9 на 100000 (рис. 1). С 2003 г. случаи смерти от туберкулеза легких до 1 года наблюдения и посмертной диагностики стали регистрироваться ежегодно. Следовательно, несмотря на отсутствие фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в структуре заболеваемости, работа по выявлению туберкулеза легких в 2001-2007 гг., как и в предыдущие 1997-2000 гг., находилась на недостаточном уровне. Снижение показателя заболеваемости в 2006 г. при росте показателя смертности и доле умерших до 1 года наблюдения и посмертной диагностики (рис. 1, 2), очевидно, не может расцениваться как показатель улучшения эпидобстановки, а свидетельствует о позднем выявлении туберкулеза легких и накоплении резервуара инфекции. В 2007 г. при увеличении охвата населения ПФЛГО до 58,9% зарегистрировано хотя и небольшое, но повышение показателя заболеваемости и стабилизация показателя смертности (рис. 1), снижение доли умерших до 1 года наблюдения и посмертной диагностики (рис. 2), т.е. имел место рост как количественных, так и качественных показателей активного выявления (за исключением доли больных, выявленных при ПФЛГО).

Таким образом, отсутствие устойчивой корреляции между охватом населения ПФЛГО, долей больных, выявленных активно и уровнем показателя заболеваемости, свидетельствует о несвоевременном обследовании той части населения, которая имеет повышенный риск заболевания, что подтверждено результатами анализа социального состава заболевших фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, путей и сроков его выявления. Более того, данные анализа летальных случаев туберкулеза легких, наступивших в сроки до 1

года наблюдения, и посмертной диагностики в 1993-2007 гг. аналогичны таковым при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких: большинство злоупотребляли алкоголем или страдали хроническим алкоголизмом (88,2%), ранее пребывали в местах заключения (29,4%), были бездомными (11,8%), не работали (94,1%), длительно не посещали поликлинику и в 76,5% не обследовались более 3-х лет; каждый третий проживал отдаленно от городской поликлиники. Следует отметить и их низкий образовательный уровень: средне-специальное образование имели 11,8%, остальные 88,2% – среднее и незаконченное среднее, что наряду с асоциальным образом жизни, очевидно, обусловило низкую санитарную культуру и грамотность, а также небрежное отношение к своему здоровью.

Таким образом, существующие в настоящее время количественные показатели активного выявления туберкулеза недостаточны для обеспечения сокращения резервуара инфекции. Кратковременное увеличение охвата населения ПФЛГО без учета факторов риска способствует только выявлению накопившихся невыявленных своевременно в предыдущие годы более тяжелых и запущенных случаев туберкулезного процесса, которые чаще всего диагностируются у неработающих лиц, не посещающих поликлинику, имеющих факторы социальной дезадаптации. Несмотря на невысокие статистические показатели заболеваемости и смертности в ЗАТО Железногорск, необходима интенсификация мероприятий по активному выявлению туберкулеза, путем не однократного, а постоянного, в течение длительного периода, увеличения охвата населения ПФЛГО с учетом факторов риска развития заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Н., Морозова Т.И. Заболеваемость туберкулезом в Самарской области и ее связь с контрольными флюорографическими обследованиями населения // Туберкулез в России год 2007: Матер. VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С.7.
2. Бартник Л.М., Рыжков С.И. Об актуальности профилактических флюорографических осмотров // Туберкулез в России год 2007: Матер. VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С.146.
3. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Гордина А.В. и др. Новые информационные технологии и мониторинг туберкулеза. – М., 2000. – С.10-30.
4. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Дергачев А.В. и др. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №7. – С.4-11.
5. Борисов С.Е., Гунтупова Л.Д., Дергачев А.В. и др. Выявление и диагностика больных туберкулезом органов дыхания по данным системы эпидемиологического мониторинга // Туберкулез в России год 2007: Матер. VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С.147-148.
6. Волошина Е.П., Адамович Н.В., Заховаева Е.Н. и др. Некоторые вопросы организации борьбы с туберкулезом в Юго-Восточном административном округе г. Москвы // Сб. науч. тр. Московского городского научно-практ. центра борьбы с туберкулезом. – М., 2007. – С.7-81.
7. 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.
8. Корецкая Н.М., Гринь Е.Н. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в условиях закрытого города

// 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С.388.

9. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Горбунов А.В. и др. Реализация подпрограмм «Целевая диспансеризация населения г. Москвы по раннему выявлению туберкулеза» // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб., 2003. – С.22-28.

10. Нечаев В.И., Хованов А.В., Милев А.А. Оценка эффективности флюорографических осмотров населения // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2005. – С.181.

11. Пономарева Т.А., Асаинова Н.К., Михайлова И.В. и др. Оценка эпидемиологической ситуации туберкулезной инфекции г. Северска // Проблемы туберкулеза и современные пути их решения: Сб. трудов международной научно-практической конференции. – Томск, 2004. – С.38.

12. Приймак А.А. Размышления о туберкулезе // Пульмонология. – 2005. – №5. – С.35-38.

13. Резолюция Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза» Москва, 17-18 июня 2009г. // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – №9. – С.62.

14. Хрулева Т.С., Ильичева Е.Ю., Кучеров А.Л. Влияние системы активного выявления больных туберкулезом на эффективность их лечения и эпидемиологические показатели // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №12. – С.19-22.

15. Чистовский Е.А., Колесников А.И. Организация выявления туберкулеза с применением компьютерных технологий в условиях городской поликлиники // Туберкулез в России год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С.162.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 тел. (3912) 61-76-82, e-mail: kras-kaftuber@mail.ru; Корецкая Наталия Михайловна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.; Гринь Елена Николаевна – заведующая противотуберкулезным отделением

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ

В.А. Хаптанова

(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.** Проведена оценка степени воздействия социально-экономических факторов на качество здоровья населения и демографические процессы, происходящие в одном из крупных промышленных центров Восточной Сибири. Для решения поставленной задачи были проанализированы социально-экономические, экологические и медико-демографические процессы в городе Иркутске за период 1974-2008 гг. Анализ заболеваемости населения по отдельным классам г. Иркутска позволил выделить некоторые классы заболеваний, которые можно отнести к так называемым «социально значимым» или «социально зависимым» от воздействия экономических преобразований в обществе. Они характеризуются в этот период либо резким ростом, либо резким снижением показателей. Стресс и ухудшение социально-экономической составляющей причина такого изменения.

**Ключевые слова:** состояние медико-демографической ситуации, социально-экономическое развитие, индикаторные классы заболеваемости.

## THE STUDY OF INFLUENCE OF SOME SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON PUBLIC HEALTH

V.A. Khaptanova

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The degree of socio-economic factor influence on health quality and demographical processes was assessed in one of the big industrial East-Siberia centers. To solve the task we analyzed socio-economic, ecological and medical-demographical processes within 1974-2008. The analysis of morbidity among certain groups of Irkutsk population allowed to distinguish several groups of diseases that could be referred to so-called socially significant or socially dependent on the influence of economic reforms in the society. At this period of time those groups are characterized by either actual growth or severe decrease of indexes. Stress and deterioration of socio-economic component cause such changes.

**Key word:** the state of medical demographic situation, socioeconomic development, indicative classes of morbidity.

Современные демографические закономерности и здоровье населения – это результат сложного взаимодействия социальных, экономических, медицинских, биологических, психологических, эколого-гигиенических факторов. В свою очередь демографические закономерности в той или иной степени влияют на социальное развитие, на общественную психологию, на проблемы медицинской науки и здравоохранения.

Последние десятилетия характеризуются стремительным увеличением распространенности сердечно-сосудистой патологии во всех странах мира. Основными причинами являются социально-экономические факторы, в.ч. низкие среднедушевые доходы населения, недостаточный образовательный уровень пациентов и др. [2].

В ранговой структуре первичной инвалидности детей последние годы лидируют психические расстройства, болезни нервной системы и врожденные аномалии [1].

Для оценки степени воздействия социально-экономических факторов и природно-антропогенного комплекса на качество здоровья населения и демографические процессы мы проанализировали эту взаимосвязь в городе Иркутске за период 1992-2008 гг.

## Материалы и методы

Проанализирована взаимосвязь основных демографических показателей (рождаемость, смертность, общая заболеваемость и заболеваемость по отдельным классам болезней) за 1992-2008 гг., полученных из данных официальной статистики г. Иркутска с ключевыми социально-экономическими параметрами (уровень оплаты труда, тарифы жилищно-коммунального хозяйства).

Данные представлялись в виде стандартизованных величин. Статистическая обработка выполнялась в таблицах сопряженности с использованием критерия хи-квадрат, также применялся корреляционный анализ по Пирсону и регрессионный анализ. Обработка выполнялась в пакете Microsoft Excel XP. Значимы различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В 2008 г. по сравнению с 2000 г. в г. Иркутске происходит снижение как номинальной, так и реальной заработной платы, снижается средний размер пенсий, денежного дохода и прожиточного минимума. Так, тарифы на горячее водоснабжение увеличились (8,7 раз), отопление (8,8 раз), плата за жилье (8,6 раза). Наряду с таким увеличением среднемесячная заработная плата увеличилась только в 5,7 раза, а прожиточный минимум – в 2,7 раза.

С середины 1990-х годов число рождений стало сокращаться, достигнув наименьшего значения в 1999 году (9,9 на 1000 населения). За последние 3 года отмечается рост коэффициента рождаемости с 12,0 на 1000 населения в 2005 году до 13,5 в 2007 году.

За период с начала 90-х годов наибольшее число случаев смерти среди жителей города Иркутска зарегистрировано в 2003 году. Однако, за последние 5 лет отмечается снижение коэффициента смертности населения с 15,8 на 1000 населения в 2003 году до 12,6 в 2007 году.

Общая заболеваемость населения за последние 3 года выросла на 4,5% (с 1977,7 на 1000 населения в 2005 году до 2066,6 в 2007 году).

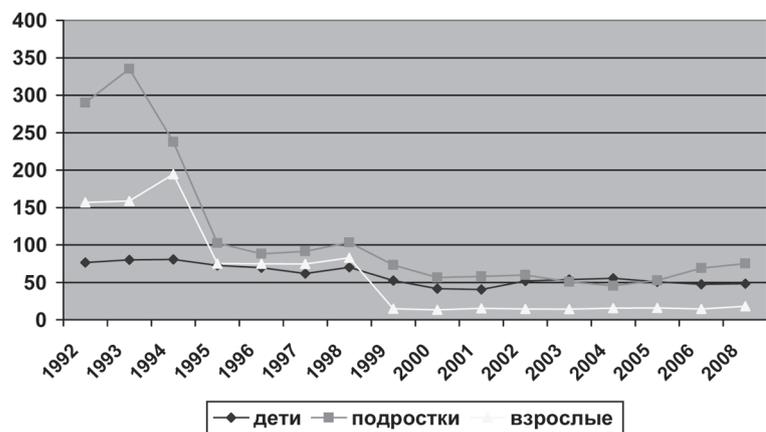


Рис. 1. Заболеваемость населения города Иркутска болезнями нервной системы и органов чувств (на 1000 соответствующего населения).

Проанализировав заболеваемость населения по отдельным классам г. Иркутска за период с 1992 по 2008 гг., мы выделили некоторые классы заболеваний, которые можно отнести к так называемым «социально значимым» или «социально зависимым» от воздействия экономических преобразований в обществе. Они характеризуются в этот период либо резким ростом, либо резким снижением показателей (рис. 1). Стресс и ухудшение социально-экономической составляющей причина такого изменения.

На рисунке хорошо видно, что в первую очередь на изменение социально-экономической ситуации реагируют подростки, затем взрослые и в меньшей степени дети. Период адаптации населения к социально-экономической ситуации составляет 5-6 лет, и взрослые адаптируются в лучшей степени, чем подростки и дети.

Динамика изменения заболеваемости психическими расстройствами показывает, что, начиная с 1992 г. происходило снижение данной патологии, и с 1996 г. отмечается скачек. Причем увеличение заболеваемости выше у подростков, затем у детей и в меньшей степени рост данной патологии происходит у взрослых. Если сравнить эти динамики изменения, то можно сделать вывод о том, что снижение болезней нервной системы приводит к повышению заболеваемости психическими расстройствами. Причем болезни нервной системы реагируют в первую очередь на стресс, вызванный социально-экономическими преобразованиями.

Резкое изменение социальных условий приводит к срыву адаптационных возможностей или стадии социального утомления. Этим можно объяснить резкое увеличение психических заболеваний после стабилизации заболеваний нервной системы. Состояние психологического напряжения

вызывает особые реакции в сфере высшей нервной деятельности, сопровождающиеся вегетативными компонентами. Адаптация не является стойкой, рано или поздно факторы, действующие на психику, приводят к срыву высшей нервной деятельности и развитию неврозов. Неврозы характеризуются дезорганизацией как психических, так и вегетативных функций.

При расчете сопряженности по хи-квадрату можно отметить, что полученные результаты позволяют говорить о том, что выявленные пики заболеваемости не являются случайными ( $p < 0,05$ ). Для подтверждения выше сказанного методом линейной регрессии и корреляции мы сравнили два периода 1992-1998 гг. и 1998-2007 гг., т.е. начало рассматриваемого периода и конец. Линейная регрессия показала, что при психических расстройствах у взрослых и подростков отмечается уменьшение показателей, а у детей увеличение. При этом в первом случае коэффициент корреляции отрицательный, а во втором положительный ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в период социально-экономических реформ индикаторными классами заболеваний, реагирующими на эти изменения, являются болезни нервной системы и органов чувств, психические расстройства, болезни органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы. Для этих заболеваний характерны максимальные показатели в 1994 г. и снижение к 1996 г.

Решение медико-демографических и социальных проблем требует программно-целевого подхода, что позволит системно направлять необходимые ресурсы, эффективно и рационально использовать средства городского бюджета для достижения поставленных задач.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Пивень Д.В., Бойко Т.В., Королева Т.Ю. О состоянии первичной инвалидности детского населения Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – №7 (прил. №1). – С.74-76.

2. Серов В.А., Горбунов В.И. Влияние социально-экономических факторов на приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. – 2007. – №3. – С.65-68.

Информация об авторах: 664005, г.Иркутск -5, а/я 67, Хаптанова Валентина Абовна – ассистент

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© БАКШЕЕВА С.С., ГРЕБЕННИКОВА В.В., СКУДАРНОВ С.Е. – 2010

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРСИСТЕНТНЫХ СВОЙСТВ СТАФИЛОКОККОВ И СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КРУПНОМ ПРОМЫШЛЕННОМ ГОРОДЕ

С.С. Бакшеева<sup>1</sup>, В.В. Гребенникова<sup>1</sup>, С.Е. Скударнов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической технологии, зав. – д.м.н. В.В. Гребенникова; <sup>2</sup>ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае», гл. врач – к.м.н. С.Е. Скударнов)

**Резюме.** Проведено обследование 385 детей, проживающих в городе Красноярске. Определяли содержание лизоцима в смешанной слюне и содержание sIgA в смывах со слизистой полости носа, а также проводили бактериологическое исследование на носительство золотистого стафилококка и изучали персистентные характеристики выделенных культур *S.aureus*. Обнаружено снижение активности лизоцима и уменьшение концентрации sIgA у обследуемых детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе, что способствует увеличению бактерионосительства *S.aureus*. Стафилококки, колонизирующие передний отдел носа детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе, обладали более выраженными факторами персистенции на фоне снижения местного иммунитета слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** лизоцим, sIgA, *S.aureus*, персистенция, бактерионосительство, антропогенная нагрузка.

### CHARACTERISTICS OF THE PERSISTENT PROPERTIES OF STAPHYLOCOCCI AND THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN BACTERIOCARRIAGE IN CHILDREN LIVING IN AREAS WITH DIFFERENT ANTHROPOGENIC LOAD

S.S. Baksheeva, V.V. Grebennikova, S.E. Skydarnov  
(Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenskiy)

**Summary.** The study involved 385 children living in the city of Krasnoyarsk, in areas with different anthropogenic load. There have been defined the levels of lysozyme in the mixed saliva and the content of sIgA in lavages from the mucosa of the nasal cavity, bacteriological tests for *Staphylococcus aureus* presence have been conducted and the persistent characteristics of the isolated cultures *S.aureus* have been studied. There have been found the decreasing lysozyme activity and the decrease of sIgA in the surveyed children living in ecologically unfavorable area, that promotes an increase in bacteriocarriage of *S.aureus*. Staphylococci, colonizing the anterior section of nose in children living in ecologically unfavourable region, had more expressed factors of persistence on the background of reduction of local immunity of the mucous membranes.

**Key words:** lysozyme, sIgA, *S.aureus*, persistence, bacteriocarrier, anthropogenic load.

Проблема стафилококкового бактерионосительства сохраняет свою актуальность, поскольку бактерионосители являются источниками эпидемиологической опасности. Независимо от этиологии, инфекционный процесс начинается с колонизации слизистой оболочки в месте входных ворот. Дальнейшее течение инфекционного процесса определяется свойствами патогена и уровнем защищенности от него организма хозяина [1,6].

В патогенезе резидентного стафилококкового бактерионосительства важную роль играет формирование недостаточности местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в частности, нарушение синтеза sIgA и лизоцима. Среди факторов, определяющих колонизационную резистентность слизистой оболочки верхних дыхательных путей, ведущая роль принадлежит секреторному иммуноглобулину А и лизоциму [12]. На сегодняшний день имеются многочисленные факты, что микроорганизмы способны инактивировать, либо связывать многие из компонентов антимикробной защиты слизистых оболочек макроорганизма [11]. Выявлено, что стафилококки способны продуцировать протеиназы с широкой субстратной специфичностью, расщепляя в тестах *in vitro* такие белки, как коллаген, лизоцим, иммуноглобулины всех классов и др. [10], что нарушает локальные процессы иммунорегуляции и влияет на течение и исход инфекционного процесса. До настоящего времени остается открытым вопрос об использовании свойств микроорганизмов, способствующих уклонению от защитных факторов макроорганизма и обеспечивающих колонизацию, в качестве маркеров патогенности у клинических изолятов, а также критериев эпидемиологической опасности [7]. До конца не выяснена роль антилизоцимной, антиинтерфероновой и антикомплементарной активностей *S. aureus* и состояния местного иммунитета в формировании бактерионосительства у детей, проживающих в экологически неравнозначных условиях.

Цель работы – определить распространенность и выраженность факторов персистенции стафилококков и состояние местного иммунитета у детей – резидентных бактерионосителей, проживающих в крупном промышленном городе.

#### Материалы и методы

Было обследовано 385 детей, проживающих в районах с различной антропогенной нагрузкой города Красноярск. Все дети в возрасте 7-11 лет, относились к 1 и 2 группе здоровья и проживали в исследуемых районах города с момента рождения. Обследованные дети были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли дети, проживающие в экологически «чистом» районе (n=202) вдали от промышленных предприятий (ИЗА ≤0,6 отн.ед., СС=0,08). Дети 11 группы (n=183) проживали рядом с химическими предприятиями, в число приоритетных загрязнителей атмосферы которых входили полициклические ароматические углеводороды, бенз-а-пирен, фтористые соединения. Уровни разовых максимальных концентраций в жилых массивах этого района на всех пунктах наблюдения превышают санитарные нормы в 7-39 раз. В почвенном слое отмечается значительное превышение концентрации цинка, никеля, стронция, свинца и марганца. Индекс загрязнения атмосферы (ИЗА) в этом районе составил 16,1 отн.ед., среднесуточное загрязнение пылевыми частицами не превышало ПДК (до 0,15 отн.ед.) и составило 0,123 отн.ед. [5,8].

В каждой группе оценивали содержание лизоцима в сме-

шанной слюне и содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) в смывах со слизистой полости носа, а также проводили бактериологическое исследование на носительство золотистого стафилококка и изучали персистентные характеристики выделенных культур *S.aureus*.

Количественное определение sIgA в смывах со слизистой передней отделов полости носа проводили с помощью набора «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на комплекте оборудования для ИФА (Bio-Rad, США-Франция). Активность лизоцима определяли в смешанной слюне (%), которая забиралась в одно и тоже время суток – в утренние часы, натощак, без стимуляции слюнных желез, методом сплевывания в стерильную пробирку. Активность лизоцима смешанной слюны определяли фото-нефелометрическим методом В.Г. Дорофейчук (1968).

Выделение и идентификацию стафилококков проводили общепринятыми методами [9]. При определении видовой принадлежности штаммов использовали микротесты фирмы «Lachema» (Чехия).

При обследовании школьников на стафилококковый биоценоз исследуемый материал (клетки эпителия слизистой носа) засеивали на чашки с желточно-солевым агаром. После инкубировали при 37°C, в течение 24-48 часов производили количественную и качественную оценку выросших колоний, расчет показателя микробной обсемененности (ПМО).

Число микробных клеток  $10^3$  и более на тампон является показателем высокой обсемененности и свидетельствует о бактерионосительстве, представляющем эпидемическую опасность.

Тип стафилококкового бактерионосительства определяли по антилизоцимной активности (АЛА) штамма. При наличии у золотистых стафилококков АЛА-признака бактерионосителей относили к резидентным [3].

Для изучения персистентных характеристик наряду с общепринятыми биологическими свойствами у выделенных штаммов стафилококков определяли антилизоцимную активность (АЛА), антиинтерфероновую (АИА) и антикомплементарную (АКА) активности.

Определение наличия и выраженности антилизоцимной активности (АЛА), антиинтерфероновой и антикомплементарной активностей стафилококков проводили по методам О.В. Бухарина с соавт. [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных Statistica v 6.0. Поскольку по критерию Шапиро-Уилкса распределение носило нормальный характер, для описания качественных учетных признаков применяли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего ( $M \pm m$ ). Основываясь на равенстве дисперсий, значимость различий определяли по критерию t-Стьюдента. Для качественных признаков рассчитывалась процентная доля, стандартная ошибка доли ( $p \pm m$ ) или 95% доверительный интервал ( $p [95\% \text{ ДИ}]$ ), значимость отличий определялась по критерию  $\chi^2$ . Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

#### Результаты и обсуждения

Известно что, защитные факторы слизистых оболочек зависят от концентрации лизоцима, который лизирует клеточную стенку некоторых микроорганизмов, в первую очередь грамположительных. Кроме того, лизоцим стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов и участвует в регенерации биологических тканей. В нашем исследовании обнаружено снижение активности лизоцима в смешанной слюне у

детей, проживающих в экологически неблагополучном районе (группа 2), по сравнению с детьми из экологически благополучного района (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация лизоцима и sIgA у детей, проживающих в районах с разной антропогенной нагрузкой

Показатель	Группы детей		p
	1 (n=202)	2 (n=183)	
Лизоцим, % p [95% ДИ]	6,02 [5,98;6,06]	4,80 [4,76;4,84]	<0,001 <0,001
sIgA, г/л (M±m)	3,01±0,02	1,60±0,02	<0,001

Одним из важных факторов антибактериальной защиты является sIgA, который препятствует адгезии бактерий к поверхности клеток слизистых оболочек. Исследование концентрации sIgA в смывах из носовой полости выявило значимое снижение его уровня у детей из экологически неблагополучного района (табл. 1), что возможно связано с местной иммуносупрессией за счет воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Распространенность бактерионосительства *S. aureus* у детей, проживающих в районах с разной антропогенной нагрузкой

Таблица 2

Показатель	Группы детей				Критерий $\chi^2$
	1 (n=202)		2 (n=183)		
	абс.	[95% ДИ]	абс.	[95% ДИ]	
Кол-во бактерионосителей <i>S. aureus</i> , %	76	37,6 [30,8;44,4]	104	56,8 [49,4;64,2]	1,2<0,01

Снижение уровня sIgA и лизоцима приводит к снижению местного иммунитета слизистых оболочек и способствует колонизации патогенными микроорганизмами данных биотопов – развитию носительства золотистого стафилококка. Установлено, что распространенность стафилококкового бактерионосительства в популяции детей города Красноярск достаточно высока. С максимальной частотой *S. aureus* выделяли со слизистых оболочек переднего отдела носа у детей 2 группы, проживающих в экологически неблагополучном районе города – 56,8%, в а экологически благополучном районе (1 группа) количество бактерионосителей золотистого стафилококка было значительно ниже – 37,6% обследуемых детей (табл. 2).

Рассматривая влияние носительства стафилококка на организм ребенка, следует отметить, что ряд исследователей считают его одним из ведущих факторов риска развития за-

болеваний инфекционной этиологии [7]. Стафилококки обладают способностью к деградации иммуноглобулинов различных классов, истощают систему комплемента, приводят к нарушениям функционирования и кооперации иммунного ответа, в частности основных регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, подавляют активность факторов неспецифической резистентности – лизоцима, способствуют развитию гиперчувствительности замедленного типа, нарушают процессы фагоцитоза и др. [2,4].

Проведенный корреляционный анализ показал обратную связь средней силы (0,40 и 0,36 соответственно,  $p<0,05$ ) между sIg «А», лизоцимом и резидентным носительством золотистого стафилококка.

Следующий этап работы заключался в изучении факторов персистенции выделенных со слизистой оболочки переднего отдела носа у детей *S. aureus*. Всего было изучено 180 культур стафилококка.

При анализе персистентных характеристик штаммов *S. aureus*, выделенных со слизистой носа бактерионосителей, установлено, что показатели АИА стафилококков, выделенные от детей первой исследуемой группы, проживающих в экологически благополучном районе были минимальные (1,18±0,57 мкг/мл) и значительно отличались от таковых во второй исследуемой группе (2,8 мкг/мл) ( $p<0,05$ ). Культуры

стафилококка, выделенные со слизистой носа детей первой группы, обладали низкой антиинтерфероновой активностью (63,2%), тогда как во втором районе 70,2% культур имели средние значения АИА. Среднепопуляционная АКА изученных культур стафилококка была низкой и не превышала 10 усл.ед., составляя в первом исследуемом районе 5,5±1,79 усл.ед., во втором районе – 8,03±3,01 усл.ед.

Анализ частоты встречаемости комбинации всех трех исследуемых факторов персистенции у стафилококков, выделенных со слизистой носа детей, показал, что все культуры имели данные признаки, но у *S. aureus*, вегетирующих слизистые детей первой группы высокие значения АИА, АИА, АКА не регистрировались. Тогда как у более чем 15% исследуемых культур, выделенных во второй группе, встречалась комбинация всех изученных факторов персистенции с высокими значениями.

Таким образом, стафилококки, колонизирующие передний отдел носа детей, проживающих в экологически неблагополучном районе крупного промышленного города, обладали более выраженными факторами персистенции на фоне снижения местного иммунитета слизистых оболочек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина, 1999. – С.48-56.
2. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство. – Екатеринбург: УроРАН, 1996. – С.13-21.
3. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Малышкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // Журнал микробиол. – 1984. – №2. – С. 7-29.
4. Захарченко М.П., Гриневиц В.Б., Добрынин В.М. Проблемы диагностики дисбиоза под влиянием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2003. – №6. – С.74-76.
5. Иванова О.Ю. Конституциональные типы и система внешнего дыхания детей в условиях крупного промышленного города: Дис. ...канд. мед. наук. – Красноярск, 2004. – 152 с.
6. Карташова О.Л., Норкина А.С., Чайникова И.Н. и др. Фенотипическая характеристика стафилококков и местный иммунитет при бактерионосительстве // Журнал микробиол. – 2009. – №4. – С.99-102.

7. Кутепов Е.Н. Проблемы диагностики донозологических и преморбидных состояний в связи с воздействием факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 1993. – №1. – С.6-9.

8. Михайлова Л.А., Матышкин А.В. Особенности внешнего дыхания у детей промышленного города // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – №2. – С.54-59.

9. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера. – М., 1982. – С.125-129.

10. Prokesova L., Potuznikova B., Potempa J., et al. Cleavage of human immunoglobulins by serine ptoteinase from *Staphylococcus aureus*. – 1992. – Vol. 31. – P.259-265.

11. Rao M.B., Tanksale A.M., Ghatge M.S., et al. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases// Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 62. – P.597-635.

12. Rey J., Garin N., Spertini F., et al. Targeting of secretor IgA to Peyer's patch dendritic and T cells after transport by intestinal M cells // Immunology. – 2004. – Vol. 172. №5. – P.3026-3033.

**Информация об авторах:** 660022, г. Красноярск, ул. П.Железняк, 1, e-mail: dixi-1972@ya.ru,  
Бакшеева Светлана Сергеевна – к.б.н., доцент; Гребенникова Валентина Владимировна – д.м.н., заведующий кафедрой;  
Скударнов Сергей Егорович – к.м.н., главный врач

©ЗАЗНОВОВА Т.В. – 2010

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ СТАРШЕКЛАСНИКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ В ШКОЛАХ РАЗНОГО ТИПА

*Т.В. Зазнобова*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра детских болезней, зав. – д.м.н., проф. Л.А. Решетник)

**Резюме.** Изучены показатели физического развития у школьников г. Иркутска, обучающихся по традиционной и инновационной системам обучения. Установлено, что учащиеся школ нового типа чаще имеют отклонения в физическом развитии, как за счет дефицита роста и массы тела, так и избыточной массы тела.

**Ключевые слова:** старшекласники, физическое развитие, инновационные системы обучения школьников.

## THE CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SENIOR PUPILS, STUDYING IN SCHOOLS OF DIFFERENT TYPES

*T. V. Zaznobova*

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The parameters of physical development of Irkutsk pupils, studying according to the traditional and innovative systems were studied. It was established that the students of the new type of schools have a deviation in the physical development due to the body weight deficiency or excess body weight more often than the pupils of traditional comprehensive schools.

**Key words:** senior pupils, physical development, innovative systems of teaching.

Физическое развитие (ФР) подрастающего поколения, отражающее влияние широкого круга эндо- и экзогенных факторов, – важнейший критерий состояния здоровья популяции [1].

Развитие ребенка подчиняется определенным закономерностям, которые находят свое отражение в морфологических и функциональных особенностях, присущих различным возрастным периодам. К ним относятся неравномерность, неоднородность и обусловленность полом процессов роста и развития, а также влияние генетических и средовых факторов [2]. По данным большинства исследователей, в настоящее время в России в физическом развитии детей и подростков отмечаются следующие тенденции [3,4,5,6]: завершение акселерации роста и развития; увеличение числа детей с низким ростом и дефицитом массы тела, отставанием в биологическом развитии; уменьшение широтных и обхватных размеров тела и функциональных показателей. Аналогичные данные характерны для мальчиков и девочек всех возрастов по данным ряда авторов Европейского региона [7,8,9].

Мониторинг состояния здоровья подрастающего поколения, стоящего на пороге взрослой жизни, с ее социальными требованиями, повышенной физической и психической нагрузкой, является актуальной проблемой педиатрии. Успешная адаптация к условиям современной жизни подросткового поколения определит будущий репродуктивный и трудовой потенциал страны, ее развитие и уровень национальной безопасности.

Цели исследования: изучить показатели физического развития старшекласников, обучающихся в общеобразовательных школах и школах нового типа (лицей).

### Материалы и методы

Исследованы антропометрические показатели 834 юношей и девушек 16-17 лет школ №1, №15 и лицея №3 Кировского района г. Иркутска.

Проведена оценка ведущих параметров физического развития – длины (см) и массы тела (кг) у учащихся школ разного типа в сравнительном аспекте в процессе проведения углубленных медицинских осмотров школьников.

Возрастные группы 16- и 17-летних школьников были сформированы согласно их календарному возрасту. К 16-летним были отнесены юноши и девушки от 15 лет 6 мес. до 16 лет 5 мес. 29 дней. К 17-летним – от 16 лет 6 мес. до 17 лет 5 мес. 29 дней.

Определение параметров физического развития выпол-

нялось в утренние часы с помощью общепринятых методик. Измерение роста проводилось на стандартном вертикальном ростомере с точностью до 0,1 см, массы тела – с помощью напольных весов с точностью до 0,5 кг. Измерения проводились без верхней одежды и обуви.

Оценка значимости различий между исследуемыми группами проводилась по Z-критерию. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

Для оценки физического развития нами были рассчитаны стандарты роста и массы тела школьников 16-17 лет с выделением следующих вариантов: средние значения (показатель в пределах от  $M \pm 1\sigma$ ); значения ниже среднего (показатели  $< M - 1\sigma$ ); низкие значения (показатели  $< M - 2\sigma$ ); значения выше среднего (показатели  $> M + 1\sigma$ ); высокие значения (показатели  $> M + 2\sigma$ ).

Под гармоничным физическим развитием понималось соответствие весовых показателей фактическому росту в пределах  $M \pm 1\sigma$ , под дисгармоничным развитием – отклонение исследуемых параметров на величину  $< M - 1\sigma$  и  $> M + 1\sigma$ .

### Результаты и обсуждение

Показатели физического развития старшекласников 16-17 лет представлены в таблице 1.

Среди учащихся школ в настоящее время преобладает гармоничное физическое развитие, при этом у девушек оно отмечено в 55,4% [48,5-62,3], а у юношей – в 51,2% [44,5-57,9] случаев (табл. 1). В противовес этому среди лицейстов отмечено преимущественно дисгармоничное физическое развитие. В наибольшей мере оно типично для девушек и встречается с частотой 70,5% [64,3-76,7], а у юношей – 60,4% [53,8-67,0].

Гармоничное физическое развитие (табл.1) у лицейстов наблюдается в 1,9 раза реже, чем у школьниц ( $p < 0,001$ ). У юношей-лицейстов – в 1,3 раза реже, чем у школьников ( $p < 0,01$ ).

Среди старшекласников лицея в 2 раза чаще встречаются учащиеся с дефицитом массы тела ( $p < 0,001$ ): у юношей лицея 17,5% против 8,5% у школьников; у девушек 14,5% против 6,4% у школьниц.

Дисгармоничность физического развития за счет избыточной массы тела также преобладает у девушек, обучающихся в лицее, в сравнении с девушками школ ( $p < 0,001$ ) и составляет 19,3% и 11,9% соответственно.

По показателю «низкого роста» также выявлены значимые различия между лицейстами и учащимися школ

Таблица 1

Показатели физического развития старшеклассников, обучающихся в школах разного типа (суммированные данные)

Показатели физического развития		Юноши		Девушки	
		школа (n=213)	лицей (n=212)	школа (n=202)	лицей (n=207)
гармоничное физическое развитие	абс.	109	84	112	61
	% [95%ДИ]	51,2** [44,5-57,9]	39,6** [33,0-46,2]	55,4*** [48,5-62,3]	29,5*** [23,3-35,7]
дисгармоничное физическое развитие, в том числе:	абс.	104	128	90	146
	% [95%ДИ]	48,8* [42,1-55,5]	60,4* [53,8-67,0]	44,6*** [37,7-51,5]	70,5*** [64,3-76,7]
избыток массы тела	абс.	27	28	24	40
	% [95%ДИ]	12,7 [8,6-17,5]	13,2 [9,0-18,1]	11,9*** [7,8-16,7]	19,3*** [14,2-24,9]
дефицит массы тела	абс.	18	37	13	30
	% [95%ДИ]	8,5*** [5,1-12,6]	17,5*** [12,7-22,9]	6,4*** [3,4-10,2]	14,5*** [10,0-19,6]
рост высокий	абс.	30	24	40	34
	% [95%ДИ]	14,1* [9,8-19,1]	11,3* [7,4-15,9]	19,8 [13,7-24,5]	16,4 [11,7-21,7]
рост низкий	абс.	29	39	13	42
	% [95%ДИ]	13,6*** [9,3-18,5]	18,4*** [13,5-23,9]	6,4*** [3,4-10,2]	20,3*** [15,1-26,0]

Примечание здесь и далее: использовался Z-критерий; \* - различие статистически значимо:  $p < 0,05$ ; \*\* - различие статистически значимо:  $p < 0,01$ ; \*\*\* - различие статистически значимо:  $p < 0,001$ .

( $p < 0,001$ ): 18,4% и 13,6% у юношей; 20,3% и 6,4% у девушек.

казателя роста «ниже среднего» (17,1% против 10,1% у школьников;  $p < 0,001$ ) и меньшее число высокорослых (1,9% против 5,5% у школьников;  $p < 0,001$ ). К 17 годам значимые различия между лицеистами и школьниками смещаются в область вариант «низкого роста» (6,6% случаев и 1,9%;  $p < 0,001$ ), что указывает на более выраженное замедление темпов роста у лицеистов и более раннее окончание у них пубертатного скачка роста по сравнению со школьниками. Отмеченная общая тенденция к более выраженному замедлению темпов роста у старшеклассников лицей связана, вероятно, с такими «неизбежными» отрицательными факторами, сопровождающими интенсификацию обучения, как гиподинамия, нерациональное питание, постоянное психоэмоциональное напряжение, которые также были выявлены в процессе исследования.

Динамика изменения

Таблица 2

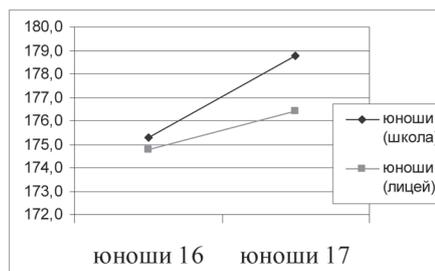
Варианты роста юношей 16-17 лет, обучающихся в школах разного типа

Варианты роста	интервалы (см)	Юноши 16 лет				Юноши 17 лет				
		школа (n = 109)		лицей (n = 105)		школа (n = 104)		лицей (n = 107)		
		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]	
рост низкий (<M-2σ)	<160,9	5	4,6*** [1,5-9,3]	2	1,9*** [0,2-5,4]	<162,98	2	1,9*** [0,2-5,4]	7	6,6*** [2,7-12,1]
рост ниже среднего (от M-1σ до M-2σ)	160,9 – 167,95	11	10,1*** [5,2-6,4]	18	17,1*** [10,5-24,9]	162,98 – 170,28	11	10,6 [5,4-17,2]	12	11,2 [6,0-17,8]
рост средний (M ± 1σ)	167,95 – 182,15	80	73,4 [65,1-81,7]	76	72,4 [63,8-81,0]	170,28 – 184,9	74	71,2 [62,5-79,9]	73	68,2 [59,4-77,0]
рост выше среднего (от M+1σ до M+2σ)	182,15 – 189,25	7	6,4 [2,6-1,7]	7	6,7 [2,7-12,2]	184,9 – 192,2	15	14,4 [8,3-21,8]	15	14,0 [8,1-21,2]
рост высокий (>M+2σ)	>189,25	6	5,5*** [2,0-0,5]	2	1,9*** [0,2-5,4]	192,2 – 199,5	2	1,9 [0,2-5,4]	0	0

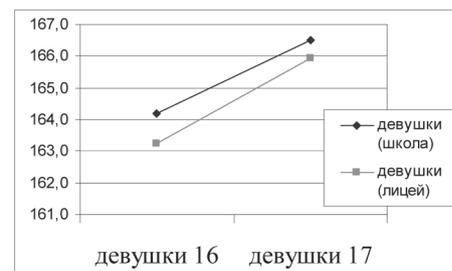
Сравнение суммированных показателей физического развития (табл. 1), полученных при обследовании старшеклассников, обучающихся в школах разного типа, показало, что наиболее часто дисгармоничное ФР встречается у учащихся лицей и достигает наибольшей значимости у девушек по показателям дефицита или избытка массы тела и низкорослости ( $p < 0,001$ ).

Различия между лицеистами и школьниками в физическом развитии по показателю роста у юношей 16-17 лет представлены в таблице 2. Старшеклассники лицей в 16-летнем возрасте уступают в росте школьникам, о чем свидетельствует больший процент у них по-

среднего роста у старшеклассников 16-17 лет представлена на рисунке 1 (а, б). Этот рисунок демонстрирует критич-



а)



б)

Рис. 1. Динамика изменения среднего роста (см) у старшеклассников 16-17 лет (а – юноши, б – девушки).

Таблица 3

Варианты роста девушек 16-17 лет, обучающихся в школах разного типа

Варианты роста	Девушки 16 лет					Девушки 17 лет				
	интервалы (см)	школа (n = 101)		лицей (n = 103)		интервалы (см)	школа (n = 101)		лицей (n = 104)	
		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]
рост низкий (<M-2σ)	<152,9	2	2 [0,2-5,6]	2	1,9 [0,2-5,4]	<157,0	0	0	2	1,9 [0,2-5,4]
рост ниже среднего (от M-1σ до M-2σ)	152,9 – 158,3	6	5,9*** [2,2-11,3]	23	22,3*** [14,8-30,8]	157,0 – 161,6	5	4,9*** [1,6-9,9]	15	14,4*** [8,3-21,8]
рост средний (M ± 1σ)	158,3 – 169,1	79	78,2 [69,7 - 85,7]	68	66,0 [56,9-75,1]	161,6 – 170,8	70	69,3 [60,3 - 78,3]	63	60,6 [51,2-70,0]
рост выше среднего (от M+1σ до M+2σ)	169,1 – 174,5	12	11,9** [6,3-18,9]	8	7,9** [3,5-13,9]	170,8 – 175,4	24	23,8 [16,0 - 32,5]	22	21,2 [13,9-29,5]
рост высокий (>M+2σ)	174,5 – 179,9	2	2 [0,2-5,6]	2	1,9 [0,2-5,4]	175,4 – 180,0	2	2 [0,2-5,6]	2	1,9 [0,2-5,04]

ность ростовых процессов среди учащихся юношей лицей в возрастной отрезок между 16 и 17 годами и требует организации профилактических и лечебных мероприятий в виде дополнительного питания и сапплементации, а также медикаментозной коррекции.

быточной массы тела наиболее выражены у 17-летних лицейстов. Число юношей с массой тела >M+2σ (с ожирением) в 1,9 раза больше среди них по сравнению со школьниками: 5,6% и 2,9% соответственно (p<0,001).

У 16-летних юношей чаще встречаются умеренные по-

Таблица 4

Показатели массы тела юношей 16-17 лет, обучающихся в школах разного типа

Варианты массы тела	Юноши 16 лет					Юноши 17 лет				
	интервалы (кг)	школа (n = 109)		лицей (n = 105)		интервалы (кг)	школа (n = 104)		лицей (n = 107)	
		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]
низкая масса тела (<M-2σ)	<47,1	0	0	0	0	<50,8	0	0	0	0
масса тела ниже среднего (от M-1σ до M-2σ)	56,0 – 47,1	8	7,3*** [3,2-12,9]	18	17,2*** [10,6-25,0]	<50,8 – 59,6	10	9,6*** [4,7-16,0]	19	17,8*** [11,2-25,6]
средняя масса тела (M±1σ)	56,0 – 73,8	85	78,0 [69,8-85,2]	75	71,4 [62,8-80,0]	59,6 – 77,2	83	79,8 [71,6-86,9]	72	67,3 [58,4-76,2]
масса тела выше среднего (от M+1σ до M+2σ)	73,8 – 82,7	14	12,9* [7,3-19,8]	10	9,5* [4,7-15,8]	77,2 – 86,0	8	7,7 [3,4-13,6]	10	9,3 [4,6-15,5]
высокая масса тела (>M+2σ)	>82,7	2	1,8 [0,2-5,1]	2	1,9 [0,2-5,4]	>86,0	3	2,9*** [0,6-7,0]	6	5,6*** [2,1-10,7]

У девушек лицей, как и у юношей, отмечается та же тенденция к замедлению темпов роста. У них чаще встречается рост «ниже среднего» (p<0,001): 22,3% против 5,9% у школьников в 16 лет и 14,4% против 4,9% в 17 лет (табл. 3). Кроме того, среди лицейсток меньше девушек, имеющих показатели роста «выше среднего»: 7,9% и 11,9% у школьников (p<0,01). Динамика роста у старшеклассниц лицей в сравнении со школьницами показана на рисунке 1б. Можно думать, что в соответствии с законами гендерных различий роста у девочек-подростков и девушек критический этап роста смещен на более ранний возраст – 14-15 лет.

Показатели массы тела юношей-старшеклассников, обучающихся в школах разного типа, представлены в таблицах 4, 5. Таблица демонстрирует средние величины массы тела юношей-иркутян 16-17 лет с частотой 67,3%-79,8%. Усредненные показатели массы тела юношей в обоих исследуемых когортах не имеют значимых различий.

Вместе с тем, дифференцированные по возрастным отрезкам величины массы тела показали, что среди лицейстов в 2 раза больше юношей с дефицитом массы тела (p<0,001): 17,2% против 7,3% у школьников в 16 лет и 17,8% против 9,6% у учащихся школ в 17 лет (табл.4).

Отклонения в физическом развитии юношей за счет из-

казатели избытка массы тела (от M+1σ до M+2σ) как среди школьников – 12,9%, так и среди лицейстов – 9,5% (p<0,05).

Так же как и у юношей, у старшеклассниц-иркутянок 16-17 лет (табл. 5) преобладающим является среднее физическое развитие с частотой 64,0% – 82,2%. У старшеклассниц лицей дефицит массы тела в 1,9 раза чаще встречается в возрасте 16 лет (p<0,001). К 17 годам это различие увеличивается (p<0,001) до 2,9 раз (11,5% и 3,9%). Количество девушек с избыточной массой тела также преобладает среди старшеклассниц лицей 16 и 17 лет (p<0,001). Крайние отклонения, M+2σ и более (ожирение), встречаются у школьниц и лицейсток с одинаковой частотой: 2,0% – 5,8%, как в 16, так и в 17 лет.

В возрасте 16 лет у девушек преобладающим отклонением в ФР является умеренный дефицит (8,9% у школьниц, 16,5% у лицейсток) и избыток массы тела (7,9% у школьниц, 14,6% у лицейсток) в пределах от M±1σ до M±2σ.

Таким образом, среди старшеклассников лицей, обучающихся по инновационным программам, чаще регистрируется дисгармоничное развитие за счет дефицита роста и массы тела (p<0,001). Кроме того, у девушек-лицейсток чаще регистрируется избыточная масса тела (p<0,001).

Полученные данные свидетельствуют о том, что интенсификация школьного обучения оказывает неблагоприятное

Показатели массы тела девушек 16-17 лет, обучающихся в школах разного типа

Варианты массы тела	Девушки 16 лет					Девушки 17 лет				
	интервалы (кг)	школа (n = 101)		лицей (n = 103)		интервалы (кг)	школа (n = 101)		лицей (n = 104)	
		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]		n	% [95%ДИ]	n	% [95%ДИ]
низкая масса тела (<M-2σ)	<41,1	0	0	0	0	<42,3	0	0	1	0,9 [0,0-3,6]
масса тела ниже среднего (от M-1σ до M-2σ)	41,1-48,5	9	8,9*** [4,2-15,2]	17	16,5*** [10,0-24,2]	42,3-49,8	4	3,9*** [1,0-8,5]	12	11,5*** [6,1-18,3]
средняя масса тела (M±1σ)	48,5-63,3	82	81,2 [73,0-88,2]	66	64,0 [54,7-73,3]	49,8-64,8	83	82,2 [74,2-89,0]	71	68,3 [59,4-77,2]
масса тела выше среднего (от M+1σ до M+2σ)	63,3-70,7	8	7,9*** [3,5-13,9]	15	14,6*** [8,5-22,0]	64,8-72,3	12	11,9 [6,3-18,9]	14	13,5 [7,6-20,7]
высокая масса тела (>M+2σ)	>70,7	2	2,0*** [0,2-5,6]	5	4,9*** [1,6-9,9]	>72,3	2	2,0*** [0,2-5,6]	6	5,8*** [2,1-11,1]

воздействие на физическое развитие старшеклассников, при этом наибольшие отклонения в ФР выявлены у девушек.

Негативные тенденции в физическом развитии старшеклассников, обучающихся по интенсивным программам,

требуют пристального внимания к этой проблеме медицинских работников, педагогов, гигиенистов для модернизации учебного процесса с целью сохранения здоровья подрастающего поколения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медицинские и социальные аспекты адаптации современных подростков к условиям воспитания, обучения и трудовой деятельности: Рук-во для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 352 с.
2. Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю. и др. Физическое и психическое развитие детей и подростков как показатель состояния здоровья // Практика педиатра. – 2008. – март. – С.13-15.
3. Година Е.З., Задорожная Л.В. Влияние некоторых факторов окружающей среды на формирование особенностей соматического развития детей и подростков (по материалам обследования московских девочек школьного возраста) // Вопросы антропологии. – 1990. – Вып. 84. – С.18-30.
4. Година Е.З., Хомякова И.А., Пурунджан А.Л. и др. О современной направленности эпохальных сдвигов // Мат-лы Конгресса педиатров «Здоровый ребенок». – М., 1999. – С.113-114.

5. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников – жителей крупного мегаполиса в последние десятилетия: состояние, тенденции, прогноз, методика скрининг-оценки: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2000. – 45 с.

6. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников Москвы во второй половине XX века: состояние, тенденции, прогноз // Антропология на пороге III тысячелетия. – 2003. – Т. 2. – С.567-590.

7. De la Puente M.L., Canela J., Alvarez J., et al. Cross-sectional growth study of the child and adolescent population of Catalonia // Ann. Hum. Biol. – 1997. – Vol. 24. №5. – P.435-452.

8. Helm P., Groenlund L. A halt in the secular trend towards earlier menarche in Denmark // Acta Obstet. et Gynecol. Scand. – 1998. – Vol. 77. – P.198-200.

9. Wellens R., Malina R.M., Beunen G., Lefevre J. Age at menarche in Flemish girls: current status and secular change in the 20th century // Ann. Hum. Biol. – 1990. – Vol. 17. – P.145-152.

**Информация об авторе:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: tzaznobova@yandex.ru, тел: (3952) 290-772, Зазнобова Татьяна Васильевна – аспирант.

© ХАНЫГИН И.В. – 2010

#### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

И.В. Ханьгин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН М.Ф. Савченков)

**Резюме.** Представлены материалы по анализу различных источников ионизирующего облучения населения Иркутской области. Дана сравнительная оценка радиационной обстановки территории и возможного ущерба здоровью населения.

**Ключевые слова:** ионизирующие излучения и здоровье, радиационная обстановка.

#### HYGIENIC ESTIMATION OF RADIATIVE SITUATION IN IRKUTSK REGION

I.V. Khanygin

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The materials on the analysis of different sources of radioactive irradiation of population in Irkutsk region have been presented. The comparative estimation of radiative situation in region and appraisal of probable damage to population health are given.

**Key words:** radioactive irradiations and health, radiative situation.

Федеральный закон РФ «О радиационной безопасности населения» от 01.01.1996 г. является правовой основой необходимости проведения исследований по оценке радиационной обстановки в различных регионах нашей страны. основополагающим документом, регламентирующим требования закона, являются «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009».

Нормы распространяются на следующие источники ионизирующего излучения:

- техногенные источники за счет нормальной эксплуатации техногенных источников излучения;
- техногенные источники в результате радиационной аварии;
- природные источники;
- медицинские источники.

Суммарная доза облучения от этих источников ионизирующего излучения (ИИИ) используется для оценки радиационной обстановки территории и оценки возможного ущерба здоровью населения. Структура годовой эффективной коллективной дозы облучения населения согласно Радиационно-гигиенического паспорта Иркутской области за 2008 год представлена в таблице 1.

Структура годовой эффективной коллективной дозы облучения населения

Виды облучения населения территории	Коллективная доза		Средняя на жителя, мЗв/чел.
	чел.* Зв / год	%	
а) от деятельности предприятий, использующих ИИИ, в том числе:	2,36	0,02	0,001
- персонала	2,36	0,02	0,001
- населения, проживающего в зонах наблюдения			
б) от техногенно измененного радиационного фона, в том числе:	12,53	0,13	0,005
- за счет глобальных выпадений	12,53	0,13	0,005
- за счет радиационных аварий прошлых лет			
в) природных источников, в том числе:	8431,24	84,92	3,365
- от радона	4369,71	44,01	1,744
- от внешнего гамма-излучения	1996,94	20,11	0,797
- от космического излучения	1002,23	10,09	0,400
- от пищи и питьевой воды	636,41	6,41	0,254
- от содержащегося в организме К-40	425,95	4,29	0,170
г) медицинских исследований	1482,67	14,93	0,592
д) радиационных аварий и происшествий в отчетном году			
ВСЕГО:	9928,79		3,963

Техногенные источники представлены предприятиями, перерабатывающими, использующими и хранящими ИИИ и радиоактивные вещества. В области зарегистрировано 196 таких организаций, из которых 3 геологоразведочных и добывающих предприятия, 149 медучреждений, 6 научных и учебных организаций, 29 промышленных предприятий, 2 таможенных, 1 пункт захоронения РАО и 6 прочих организаций. Из этих объектов особо радиационно-опасными для окружающей среды являются Государственное предприятие «Ангарский электролизный химический комбинат» и «Иркутский специализированный комбинат радиационной безопасности «Радон».

АЭХК опасность для окружающей среды представляет как источник поступления естественных радионуклидов (радиоизотопов урана и их семейств), искусственные радионуклиды на этом предприятии не возникают. Контроль радиационной обстановки в зоне наблюдения проводят служба радиационного контроля АЭХК и ЦМСЧ-28. Изучение концентрации радионуклидов проводится в грунте, снеге, в воде контрольных скважин, в воде водоемов и в растительности. Мощность экспозиционной дозы гамма-излучения и содержание радионуклидов значительно ниже допустимых уровней и находится на уровне регионального фона.

Унитарное государственное предприятие «Иркутский

специализированный комбинат радиационной безопасности «Радон» осуществляет свою деятельность на территории Иркутской, Читинской областей, Республика Бурятия, Саха и Тыва, и имеет Пункт хранения радиоактивных веществ (ПХРВ). Радиационный контроль на ПХРВ осуществляет лаборатория радиационного контроля СК «Радон» и ФГУЗ «Гигиена и эпидемиология». Значения активности проб окружающей среды в зоне наблюдения находятся в пределах регионального фона. Результаты контроля свидетельствуют об отсутствии загрязнения местности вокруг ПХРВ радиоактивными веществами.

Коллективная доза облучения от техногенных источников при нормальной эксплуатации составляет 2,36 чел. x Зв/год или 0,02% от суммарной дозы облучения населения Иркутской области (табл. 1).

Другим техногенным источником облучения являются глобальные выпадения продуктов ядерного взрыва. Из большого количества радиоактивных изотопов, возникающих при ядерных взрывах, основную роль в дополнительном облучении играют стронций-90 и цезий-137. При проведении работ по программе «Байкальский геоэкологический полигон» установлено широкое площадное загрязнение почвы цезием-137. Наибольшим уровнем радиоактивного загрязнения характеризуется западное побережье озера Байкал, а также южная и юго-западная части Усть-Ордынского округа. По поверхностной плотности содержания цезия-137 достигает 0,1-0,2 Ки/км<sup>2</sup> (3,7-7,4 кБк/км<sup>2</sup>), что в 2-4 раза превышает величину глобального фона. Более высокие уровни выпадений объясняются климато-метеорологическими условиями Прибайкалья.

Таблица 1

Дополнительное внутреннее облучение возможно при попадании искусственных радиоактивных веществ с водой и пищевыми продуктами. Радиологической лабораторией ФГУЗ «Гигиена и эпидемиология» установлено, что в пищевых продуктах содержание радионуклидов цезия-137 колеблется от 4,2 до 30 Бк/кг, стронция-90 – от 2,7 до 11 Бк/кг, в воде содержание цезия-137 колеблется от 2,2 до 6 Бк/л, стронция-90 – от 0,42 до 0,7 Бк/л, что не превышает установленные нормативы.

Коллективная доза облучения за счет глобальных выпадений составляет 12,53 чел. x Зв/год или 0,13% от суммарной дозы облучения населения Иркутской области (табл. 1).

Радиационных аварий, приводящих к загрязнению окружающей среды и облучению населения, на территории Иркутской области не было.

Однако потенциальную опасность радиоактивного загрязнения природной среды представляют места проведения двух подземных ядерных взрывов на территории Иркутской области.

Подземный ядерный взрыв «Рифт-3» (Осинский район, 1982 год, до 10 кт ТЭ, 860 м). ГПП «Сосновгеологсервис» и Институтом геохимии СО РАН были проведены радиометрические исследования более 30 радиогеохимических разрезов почв и 31 водопункта, расположенных в радиусе 50 км от места проведения подземного ядерного взрыва. Мощность экспозиционной дозы гамма-излучения и содержание цезия-137 и стронция-90 находится на уровне регионального фона.

Подземный ядерный взрыв «Метеорит-4» (Усть-Кутский район, 1977, до 10 кт ТЭ, 540 м). В районе подземного ядерного взрыва ГПП «Сосновгеология» проведены радиометрические исследования 27 разрезов почв и 16 водопунктов. Результаты исследований показывают, что содержание техногенных радионуклидов находится на уровне их региональ-

ных фонов, что свидетельствует об отсутствии в настоящее время влияния подземного ядерного взрыва на окружающую среду. В то же время сохраняется потенциальная опасность разрушения взрывных камер, так как район относится к зоне сейсмичности от 5 до 7 баллов и требуется постоянный радиационный контроль этих пунктов.

Облучение человека от природных источников подразделяется на внешнее и внутреннее. К природным источникам внешнего облучения относятся космические лучи, гамма-излучение радиоактивных веществ, содержащихся в породах, почве и строительных материалах – так называемый гамма-фон. Бета-излучение в этом случае не учитывают из-за низкого уровня ионизации за счет бета-частиц, малого эффективного телесного угла облучения и поглощения бета-частиц поверхностью земли и облицовочными строительными материалами.

Наблюдения за мощностью экспозиционной дозой (МЭД) гамма-излучения в населенных пунктах Иркутской области показали среднемесячные значения МЭД от 8 до 27 мкР/час. Данные показатели гамма-фона характерны для средних широт и соответствующих высот над уровнем моря по земному шару. Колебания гамма-фона обусловлены разным уровнем солнечной активности и погодных условий.

Коллективная доза от внешнего гамма-излучения составляет 1996,94 чел. х Зв/год или 20,11% от суммарной дозы облучения населения Иркутской области.

Требования НРБ-99/2009 не распространяются также на космическое излучение на поверхности земли и внутреннее облучение человека, создаваемое природным калием, на которые практически невозможно влиять, однако учитывается в коллективной дозе облучения населения. Вклад космического излучения составляет 1002,23 чел. х Зв/год или 10,09% суммарной дозы облучения населения Иркутской области, а содержащийся в организме К40 425,95 чел. х Зв/год или 4,29% суммарной дозы (табл. 1).

Коллективная доза при внутреннем облучении от природных радионуклидов в составе пищи и питьевой воды составляет 636,41 чел. х Зв/год или 6,41% суммарной дозы облучения населения Иркутской области.

В современных условиях основной вклад в облучение населения от природных источников вносит газ радон. Он поступает в помещения в основном из почвы и опасен в одноэтажных зданиях или первых этажах и подвалах. Повышенные концентрации радона в почвах и подземных водах создаются естественными радиоактивными веществами (ЕРВ) семейства урана и тория. Содержание их определяется характе-

металлов с проявлениями урана и тория. Повышенные концентрации урана и тория создают и повышенные концентрации радона в почвах и подземных водах. Концентрации радона достигают 50 и более тысяч Бк/м<sup>3</sup>. Основная часть этого региона представлена предгорьем и горными местностями и очень слабо заселена. В то же время в этот регион входят Иркутский, Шелеховский и Слюдянский районы, наиболее освоенные промышленные и сельскохозяйственные территории области.

Второй регион расположен в южной части с юго-востока на северо-запад от г. Иркутска до г. Нижнеудинска, сложен юрскими осадочными угленосными породами. Он занимает 8% площади области. Повышенные концентрации урана связаны с углем с содержанием до 20-200 г/т (250-2500 Бк/кг). Содержание урана в углях определяет повышенную радионую опасность этого региона. Эта территория является наиболее экономически развитой в Иркутской области.

Третий регион охватывает западную, центральную и северную части области. Он сложен в основном платформенными палеозойскими осадочными породами с низкими концентрациями ЕРВ. Содержание урана и тория на уровне фоновых соответственно 2-3 г/т (25-40 Бк/кг) и 6-12 г/т (25-50 Бк/кг). В то же время отмечаются подземные водные источники с повышенными концентрациями радона – до 10-50 тысяч Бк/кг.

Это обуславливает большой вклад радона в суммарную дозу облучения населения Иркутской области. Коллективная доза от радона составляет 4369,71 чел. х Зв/год или 44,01% (табл. 1).

Медицинское облучение населения основано на необходимости получения полезной диагностической информации и/или терапевтического эффекта от соответствующих медицинских процедур при наименьших возможных уровнях облучения. При этом не устанавливаются пределы доз для пациентов, но применяются принципы обоснования назначения медицинских процедур и оптимизации защиты пациентов.

Заметно возросло количество флюорографических и рентгенографических исследований и снизилось количество рентгеноскопических, что является положительным моментом, так как доза при рентгеноскопии в среднем в 25 раз выше, чем при рентгенографии (табл. 2). Увеличение рентгенографических исследований происходит за счет исследований органов грудной клетки, что можно объяснить увеличением заболеваемости туберкулезом. Снижение числа радионуклидных исследований, прежде всего, объясняется

Таблица 2

Структура облучения населения при медицинских процедурах

Виды процедур	Количество процедур, шт./год		Средняя индивидуальная доза, мЗв/процедура		Коллективная доза, чел.хЗв/год	
	2003 год	2008 год	2003 год	2008 год	2003 год	2008 год
Флюорографические	1280372	1357370	0,77	0,13	985,9	181,958
Рентгенографические	1796342	2381280	0,49	0,22	880,2	529,639
Рентгеноскопические	73282	48200	3,79	7,23	277,7	348,279
Компьютерная томография	19484	53660	7,3	6,60	142,2	354,185
Радионуклидные исследования	12665	5210	2,37	0,87	30,0	4,554
Прочие	382	5010	0,06	12,78	0,0229	64,050
Всего:	3182527	3850730	0,73	0,39	2316,02	1482,665

ром пород, слагающими территорию. По данным института геохимии СО РАН, ГП «Сосновгеология» на территории Иркутской области выделяется три крупных геологических региона, характеризующихся различными условиями содержания ЕРВ, и соответственно, различной природной радиационной обстановкой.

Первый регион, охватывающий обрамление Сибирской платформы – Восточный Саян, Прибайкалье, Витимско-Патомское нагорье (около 25% территории области), сложен древними метаморфическими породами с высокими концентрациями ЕРВ. Содержание урана и тория в коренных породах колеблется в пределах 38-230 Бк/кг и 50-280 Бк/кг. Здесь имеются месторождения и рудопроявления урана и редких

экономическими причинами, резко возросшей стоимостью изотопов, что ухудшает диагностические возможности здравоохранения.

Снижение средних индивидуальных доз обеспечено поступлением новой малодозовой аппаратуры, особенно по национальной программе «Здоровье». Таким образом, за счет улучшения структуры и внедрения новых технологий произошло снижение коллективной дозы облучения населения на 30%, а средней индивидуальной дозы с 0,73 до 0,39 мЗв на процедуру.

В 2008 году доля медицинских исследований в суммарной коллективной дозе составила 14,93% по сравнению с 25,44% в 2003 году (табл. 2). Таким образом, за счет снижения меди-

цинского облучения населения произошло снижение общего облучения и снижение риска нанесения ущерба здоровью человека от радиационных факторов.

Имеющиеся дозы облучения населения относятся к области малых и сверхмалых доз. В области этих доз не могут встречаться детерминированные пороговые эффекты (лучевая болезнь, лучевой ожог, лучевое бесплодие и др.), которые могут встречаться при дозах в сотни раз выше.

Согласно общепринятой концепции беспороговой линейной зависимости «доза-эффект», в области малых доз могут наблюдаться стохастические беспороговые эффекты, вероятность появления которых пропорциональна дозе, а тяжесть их проявления не зависит от дозы (злокачественные опухоли, лейкозы, наследственные болезни). Непосредственное проявление таких эффектов наблюдалось только в области средних и больших доз (единицы и десятки Зивертов), а в области малых доз проведена экстраполяция зависимости «доза-эффект». Дело в том, что три обстоятельства препятствуют обнаружению этих эффектов в области малых и сверхмалых доз, это то, что они не несут специфического характера, широкое распространение и возрастание частоты в современном мире спонтанного рака и генетических нару-

шений и малая вероятность их проявления при низких уровнях радиационного воздействия. При любом исследовании состояния здоровья людей существующими методами статистически невозможно выявить то небольшое дополнительное число случаев среди злокачественных новообразований и генетических нарушений.

Для определения влияния малых доз ионизирующего излучения на здоровье населения применяется определение индивидуального и коллективного риска. Ущерб здоровью определяется числом случаев, приводящих к снижению продолжительности жизни на 15 лет.

Радиационные риски в 2008 году составляют. Коллективный риск для населения: за счет деятельности предприятий – 0,172 случаев в год; за счет радиоактивного загрязнения – 0,915 случаев в год; за счет природных источников – 615,5 случаев в год; за счет медицинских исследований – 108,2 случаев в год.

Этот риск не выходит за пределы оптимизации, т.е. не требует особых вмешательств, в то же время надо проводить мероприятия по снижению риска для здоровья от медицинских радиационных исследований и контроля над содержанием радона в помещениях жилых и общественных зданий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная гигиена. – М.: медицина, 2010.
2. «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)». – М.: РГ документы, №171, 2009.

3. «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99)». – М.: Минздрав России, 2000.

4. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная безопасность и защита: Справочник. – М.: Медицина, 1996.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. Иркутский государственный медицинский университет, Ханьгин Игорь Вадимович – доцент

© САФЬЯНОВА Т.В., ОРЛОВ В.И., ЛУКЬЯНЕНКО Н.В., ИВАНОВА В.Д. – 2010

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЗА КРАСНУХОЙ У БЕРЕМЕННЫХ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ (СООБЩЕНИЕ 2)

Т.В. Сафьянова<sup>1</sup>, В.И. Орлов<sup>1</sup>, Н.В. Лукьяненко<sup>1</sup>, В.Д. Иванова<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. В.М. Брюханов, кафедра эпидемиологии, зав. – д.м.н. Н.В. Лукьяненко; <sup>2</sup>ГУЗ «Краевая клиническая больница», гл. врач – В.А. Вольф, центр медицинской профилактики, руководитель – д.м.н. Н.В. Лукьяненко)

**Резюме.** Цель исследования – изучить результаты клинико-эпидемиологического мониторинга за краснухой у беременных в Алтайском крае для определения их значимости при проведении эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией в целом. Комплекс методов диагностики краснухи включал количественное определение специфических IgG и IgM к вирусу краснухи, определение индекса avidности специфических IgG, выявление РНК вируса краснухи. Внедрение системы мониторинга краснушной инфекции у беременных в Алтайском крае позволило определить состояние диагностики, обследования беременных и проблемы профилактики краснухи и синдрома врожденной краснухи. Отмечено дальнейшее снижение заболеваемости краснухой в крае, все случаи острой формы краснухи подтверждены лабораторно. Обследование беременных показало разнообразный спектр состояния иммунитета против вируса краснухи. В 2009 году изучен возрастной состав и социальный статус беременных, обследованных на состояние иммунитета против краснухи с целью выявления наиболее уязвимых контингентов.

**Ключевые слова:** краснуха, синдром врожденной краснухи, заболеваемость, лабораторная диагностика.

### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF RUBELLA IN PREGNANT WOMEN IN THE ALTAI TERRITORY (MESSAGE 2)

T.V. Safyanova<sup>1</sup>, V.I. Orlov<sup>1</sup>, N.V. Lukyanenko<sup>1</sup>, V.D. Ivanova<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Altai State Medical University, <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Barnaul)

**Summary.** The aim – to examine the results of clinical and epidemiological monitoring of rubella in pregnant women in the Altai region, to determine their importance in conducting epidemiological surveillance of rubella infection in general. Complex methods of diagnosis of rubella include quantification of specific IgG and IgM to rubella virus, the definition of avidity index of specific IgG and the identification of rubella virus RNA. Establishment of monitoring system of rubella infection in pregnant women on the Altai Territory gives opportunity to determine the state of diagnosis, prenatal problems and prevention of rubella and congenital rubella syndrome. The further reduction of the incidence of rubella in the province has been noted, all cases of acute rubella were confirmed by laboratory tests. A survey of pregnant women showed a diverse spectrum of immunity against rubella virus. In 2009 the age structure and social status have been studied in the investigated pregnant women for state of immunity against rubella in order to identify the most vulnerable populations.

**Key words:** rubella, congenital rubella syndrome, morbidity, laboratory diagnostics.

До настоящего времени краснуха остается одной из актуальных инфекций. По данным ВОЗ [4,5], из всех случаев краснухи, регистрируемых в Европе, 83% приходится на

СНГ, 57% из них – на Россию.

Наиболее восприимчивы к краснухе дети в возрасте от 2 до 9 лет. Из женщин фертильного возраста в целом в мире

лишь 80-95% имеют антитела к вирусу краснухи. Имеет значение не только наличие антител, но и их достаточно высокий титр. Однако после 35-40 лет только у 20% людей обнаруживаются высокие титры антител к вирусу краснухи [5].

Несмотря на положительную тенденцию последних лет, связанную с проводимой вакцинацией против данного заболевания, приходится констатировать, что в РФ краснухе до сих пор присущи все закономерности неуправляемой инфекции: цикличность периодических подъемов заболеваемости в 3-5 лет, особенно выраженных через 7-9 лет. Такое положение обусловлено низким уровнем коллективного иммунитета, прежде всего у детского населения [6].

В РФ в 2009 году зарегистрировано 1615 случаев краснухи против 9 680 случаев в 2008. Основную массу заболевших (71,4%) составляли дети до 17 лет включительно. В 2009 году по сравнению с 2008 годом заболеваемость детского населения снизилась в 3,6 раза и составила 25,69 против 91,24 на 100 тыс. детей. В 2009 году в России не зарегистрировано случаев врожденной краснухи (в 2008 – 5 случаев) [8].

В условиях относительно высокой заболеваемости краснухой основной задачей ближайшего будущего для Российского здравоохранения является не только продолжающееся увеличение охвата прививками детского населения и женщин детородного возраста, не болевших краснухой и не привитых против этой инфекции, но и усиление эпидемиологического надзора за краснухой, направленного на предупреждение случаев заболевания краснухой беременных женщин и профилактику СВК [1,3,7].

Следует отметить, что главным элементом борьбы с СВК является вакцинация против краснухи женщин детородного возраста (15-40 лет), и эта стратегия в идеале должна сочетаться с вакцинацией детей [2].

Эпидемиологический надзор за краснухой у беременных женщин с обязательным лабораторным обследованием и проведением (при необходимости) противоэпидемических (профилактических) мероприятий в отношении родившегося ребенка является составной частью эпидемиологического надзора за краснухой в целом [7,9].

Все вышесказанное требует целенаправленной систематической и достаточно объемной работы по контролю за острыми и врожденными формами краснушной инфекции.

Цель работы: изучить результаты клинико-эпидемиологического мониторинга за краснухой у беременных в Алтайском крае для определения их значимости при проведении эпидемиологического надзора за краснушной инфекцией в целом.

### Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели с января 2008 года в Алтайском крае разработана и внедрена система мониторинга за краснухой у беременных. Рекомендована методика постановки клинического диагноза, эпидемиологического расследования случаев краснухи и предложена форма отчета по наблюдению и обследованию беременных. В отчетную форму контроля наблюдения и обследования беременных включены сведения о количестве беременных, взятых на учет, сколько из них было привито против краснухи, сколько обследовано с определением класса иммуноглобулинов (Ig) и их авидности. Особенно важно было наблюдение и обследование беременных женщин, перенесших краснуху и бывших в контакте с больными краснухой во время беременности. Наряду с определением состояния иммунитета, придавалось значение ультразвуковому обследованию для выявления пороков развития плода. Также предлагалась карта эпидемиологического обследования при выявлении синдрома врожденной краснухи, которая уточняла клинический диагноз, данные о дорожном наблюдении и сведения об окончательной классификации случая. В предыдущем сообщении были представлены результаты исследования за 2008 год. Было показано, что разработка и внедрение системы мониторинга за краснушной инфекцией у беременных является необходимой и достаточно эффективной мерой борьбы с данной инфекцией, позволяет изучить состояние противокраснушного иммунитета у беременных с целью дальнейшего снижения заболеваемости и предупреждения развития синдрома врожденной краснухи.

В 2009 году под наблюдение было взято 33 183 беремен-

ных женщин, из них обследовано на краснуху – 25 678 (75%) с определением Ig классов М и G, и у 23 952 женщин определена авидность антител.

Комплекс методов диагностики краснухи включал количественное определение специфических IgM и IgG к вирусу краснухи, определение индекса авидности специфических IgG, выявление РНК вируса краснухи.

Результаты лабораторной диагностики краснухи оценивались в соответствии с инструкциями по применению тест-систем иммуноферментных для выявления Ig класса М и G к вирусу краснухи; тест-системы иммуноферментной для определения индекса авидности Ig класса G к вирусу краснухи.

Для определения индекса авидности проводилось параллельно определение IgG в сыворотке крови в стандартных (физиологических) условиях и в присутствии белок-диссоциирующего агента, разрушающего иммунные комплексы антигена с IgG с низкой константой связывания. Индекс авидности в процентах рассчитывался как отношение оптической плотности (ОП), полученной при исследовании IgG в сыворотке к белок-диссоциирующему агентом к ОП, полученной в физиологических условиях.

Для выявления пороков развития всем беременным проведено ультразвуковое обследование.

Также у всех женщин, взятых под наблюдение (33 183 человека), проведено определение альфа-фетопroteина (АФП) и хорионплацентарного гормона (ХГ).

Количественное определение АФП рассчитывалось с помощью набора «ИФА-АФП-1», где используется «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа.

Количественный анализ для определения концентрации ХГ в сыворотке крови человека проводился с помощью набора реагентов «ГонадотропинИФА-ХГч-1». Количественное определение уровня ХГ считается наиболее надежным индикатором при ранней диагностике беременности. В наборе «ГонадотропинИФА-ХГч-1» использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа.

Для руководства распространено стандартное определение случая заболевания краснухой. Перенесли краснуху во время беременности 11 женщины, и 1 женщина наблюдалась как контактная в очаге краснухи.

К настоящему времени проанализированы данные, поступившие со всех районов края за 2008 и 2009 годы. Наблюдение и анализ будут продолжены.

### Результаты и обсуждение

Всего под наблюдением в 2009 году было 33 183 беременных женщины. Среди беременных привитых против краснухи было 20 106 женщин, что составило 60,5%. По сравнению с 2008 годом удельный вес привитых увеличился, однако все еще остается низким, что связано с дефицитом вакцины против краснухи в крае. Документально перенесенную краснуху в прошлом удалось подтвердить только у 31 (0,09%) женщины.

В текущем году у 30 744 (78,6%) женщин беременность закончилась родами. Из числа родивших, преждевременные роды были у 1 725 (5,6%) женщин, мертворожденных было 293 (0,9%) и в 83 (0,2%) случаях отмечена внутриутробная гибель плода. Явной связи с краснушной инфекцией в подобной ситуации проследить не удалось. IgM и низкоавидные IgG у этих женщин не были выявлены.

Обследовано лабораторно методом ИФА 25 678 (77,3%) беременных, что на 20% больше, чем в 2008 году, при этом IgM были выявлены у 12 (0,05%) женщин: 11 женщин перенесли краснуху во время беременности, 1 женщина обследовалась как контактная в очаге, в 3 случаях происхождение IgM связано с перенесенной субклинической или стертой формой болезни. У 11 из них были произведены аборт, в 1 случае были нормальные роды. Низкоавидные антитела были выявлены у 92 (0,2%) женщин, при этом у 80 (87,0%) из них были нормальные роды, 6 женщин прервали беременность на поздних сроках. Высокоавидные антитела к вирусу краснухи были выявлены в 23 952 (97,1%) случаях, роды в текущем году наступили у 22 602 (90,5%) женщин, преждевременные роды были в 736 (2,9%) случаях, в 75 (0,3%) случаях была внутриутробная гибель плода.

Поскольку в Национальном календаре прививок рекомендована вакцинация девушек от 18 до 25 лет, поведено из-

учение иммунитета у беременных в зависимости от возраста и социального статуса. IgM и низкоавидные IgG часто выявлялись у женщин от 20 до 40 лет, причем у женщин старше 25 лет – в 60%. При изучении социального статуса женщин с целью выявления наиболее угрожаемой по месту заражения группе выявлено, что наибольшему риску подвергаются работники сферы обслуживания и взрослые старше 25 лет из различных условий (71,0%), в то же время среди учащихся, студентов и работников образования число заразившихся значительно меньше (29,0%).

При ультразвуковом обследовании выявлены пороки развития плода в 291 (0,8%) случае. Связи с краснушной инфекцией не установлено. При обследовании на АФП и ХГ выявлено с отклонениями 1 213 (3,65%) женщин. Они проконсультированы генетиком и 101 (0,3%) из них направлены на прерывание беременности, при этом у 12 из них также были выявлены низкоавидные антитела к вирусу краснухи.

Острую форму краснухи во время беременности перенесли 11 (0,03%) женщин, прерывание беременности произведено в 10 случаях и у 1 женщины были нормальные роды. При обследовании 1 женщины, контактной в очаге краснухи, были выявлены IgM, и беременность у нее прервана.

В результате проведенного обследования различными методами прерывание беременности по медицинским пока-

заниям было произведено в 112 (0,3% от числа наблюдаемых) случаях, в том числе из-за опасности развития синдрома врожденной краснухи у 11 (0,03%) беременных. В 2008 и в 2009 годах в крае не было зарегистрировано СВК.

Таким образом, внедрение системы мониторинга за краснушной инфекцией в Алтайском крае позволило добиться дальнейшего снижения заболеваемости до спорадического уровня – 0,55 на 100 тыс. населения, повысить процент охвата прививками. Повысился удельный вес обследованных на краснуху беременных женщин до 77,0% с определением типа иммуноглобулинов и их авидности – до 97,5%. Большинство обследованных беременных женщин в группе наблюдения (97,1%) имели высокоавидные антитела в защитном титре, образовавшиеся в результате перенесенной инфекции или проведенной вакцинации. Не выявлено взаимосвязи патологии беременности у ряда женщин (преждевременные роды, мертворождение, внутриутробная гибель плода) с развившейся во время беременности краснушной инфекцией. Не установлено связи с краснушной инфекцией развитие патологии плода, выявленного при ультразвуковом исследовании и исследовании на АФП и ХГ. Обследование беременных показало разнообразный спектр состояния иммунитета против вируса краснухи. Осуществляемый мониторинг позволил на ранних сроках беременности обеспечить профилактику СВК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алешкин В.А. Научное и методическое обеспечение эпидемиологического надзора за управляемыми детскими капельными инфекциями (корью, краснухой, дифтерией) // Медицинский альманах. – 2009. – №2. – С.102-104.
2. Бектимиров Т.А. Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи // Вакцинация. – 2004. – Т. 36. № 6. – С.11-12.
3. Ежлова Е.Б. О состоянии заболеваемости краснухой и необходимости внедрения эпиднадзора за синдромом врожденной краснухи в России // Главврач. – 2006. – №9. – С.70-74.
4. Семериков В.В. и др. Краснуха. – М.: Медицина, 2002. – 175 с.
5. Поляков В.Е. и др. Краснушная инфекция в современных условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №1. – С.59-61.

6. Онищенко Г.Г. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году». [Электронный ресурс]. – Электрон. книга. – 2008. – Режим доступа: // <http://www.saphia.ru>.

7. Самойлович Е.О. Современная стратегия эпидемиологического надзора за коревой и краснушной инфекциями // Здравоохранение. – 2005. – №11. – С.11-14.

8. Форма №1 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2009 г.

9. Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой: методические рекомендации. МУ 3.1.2.2356-08 от 25.04.2008 [Электронный ресурс] // БД КонсультантПлюс: Медицина и фармацевтика.

**Информация об авторах:** 656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, центр медицинской профилактики, кафедра эпидемиологии АГМУ, e-mail: infec@yandex.ru, Сафьянова Татьяна Викторовна – старший преподаватель, к.м.н.; Орлов Владимир Илларионович – доцент, к.м.н.; Лукьяненко Наталья Валентиновна – заведующая кафедрой, д.м.н.; Иванова Валентина Дмитриевна – заведующая отделением.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© МАРТЫНОВ А.М., ДАРГАЕВА Т.Д., ЧУПАРИНА Е.В. – 2010

### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ПРИМЕНЕНИЕ РАСТЕНИЙ РОДА ФИАЛКА

А.М. Мартынов<sup>1</sup>, Т.Д. Даргаева<sup>2</sup>, Е.В. Чупарина<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра фармаци, зав. – д.ф.н., проф. Г.Н. Ковальская; <sup>2</sup>Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений г. Москва, директор – акад. РАМН В.А. Быков; <sup>3</sup>Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН, директор – акад. РАН М.И. Кузьмин)

**Резюме.** В обзоре представлены современные сведения относительно изученности химического состава растений рода фиалка. Их видовой состав характеризуется большим разнообразием биологически активных соединений (флавоноидов, антоцианов, кумаринов, фенолкарбоновых кислот, полисахаридов). Многие виды фиалок имеют широкий спектр фармакологического действия: отхаркивающее, обволакивающее, антимикробное, мочегонное, противовоспалительное, антиаллергическое. И, тем не менее, большинство представителей этого рода недостаточно изучены и могут представлять интерес для углубленного исследования их химического состава и фармакологических свойств, а в перспективе рассматриваться как источники сырья для разработки новых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** фиалка, химический состав, применение в медицине.

## CHEMICAL COMPOSITION AND APPLICATION OF PLANTS BELONGING TO THE GENUS VIOLA L.

A.M. Martynov<sup>1</sup>, T.D. Dargaeva<sup>2</sup>, E.V. Chuparina<sup>3</sup><sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education, <sup>2</sup>All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, <sup>3</sup>Vinogradov Institute of Geochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

**Summary.** The up-to-date information about study of chemical composition of some violet species is presented in this review. The species composition is characterized by the large diversity of biologically active compounds (flavonoids, antocianins, coumarin, phenol carbonic acids, polysaccharides). Many violet species are widely used as expectorative, covering, antimicrobial, diuretic, antiinflammatory and antiallergenic remedies. And, nevertheless, the majority of representatives of this genus is not properly examined therefore, they are of interest for advanced research of the chemical composition and pharmacological properties. Also violets may be considered as perspective sources of raw material for producing new drugs.

**Key words:** Violet, chemical composition, application in medicine.

Род фиалка *Viola L.* сем. *Violaceae* в мире насчитывает свыше 500 видов, на территории РФ распространен довольно широко. Видовой состав фиалок весьма разнообразен и представлен многолетниками, реже одно- или двулетними растениями с облиственными стеблями или бесстебельными с прикорневой розеткой листьев, для отдельных видов характерны столоны. Растения имеют очередное листорасположение. Цветки чаще одиночные, редко два и более, неправильные, состоят из пяти неравных лепестков. Чашечка 5-листная, чашелистики с придатками обращенными вниз. Плод – коробочка, раскрывающаяся 3 створками [19,20].

Фиалки с глубокой древности использовались в качестве лечебных снадобий при многих заболеваниях. Фиалка в древнем Риме считалась цветком Юпитера, в христианской мифологии ее называли цветком святой Троицы [1,7].

В России разрешены к применению в медицинской практике два представителя этого семейства фиалка трехцветная – *Viola tricolor* и фиалка полевая – *V. arvensis*. Они наиболее изучены и используются в качестве лечебных средств во многих странах мира. Виды фиалок широко известны в Европе и были включены в Фармакопею Германии, Австрии, Польши, Нидерландов, Болгарии и других стран. Цветки фиалки душистой используются в медицинской практике Аргентины, Бразилии, Франции, Чили, Мексики [2,16].

В настоящий обзор кроме литературных данных включены результаты наших исследований, касающиеся состава фенольных соединений, полисахаридных комплексов, аминокислот, макро- и микроэлементов. Во многих видах фиалок обнаружены различные группы биологически активных веществ: фенольные соединения, полисахариды, сапонины и витамины. Группа полифенолов представлена флавоноидами, антоцианами, фенолкарбоновыми кислотами, кумаринами, дубильными веществами. Наибольшее число исследований посвящено изучению фенольных соединений (флавоноидов, антоцианов, фенолкарбоновых кислот) [4,5,8,9,16].

Флавоноиды найдены во многих видах фиалок, однако наиболее полно они исследованы лишь в некоторых представителях этого рода: *V. tricolor*, *V. arvensis*, *V. odorata*, *V. langsdorfii*, *V. biflora* [4,7,8,9,16]. Эта группа природных соединений представлена в основном кверцетином и его гликозидами рутином (виолакверцетином), кверцетин-7-рамнозидом, кверцетин-3,7-гликозидом и гликозидом кемпферола – астрагалином. Кроме О-гликозидов флавоноидов, во многих представителях этого семейства обнаружены С-гликозиды лютеолина: ориентин (8-С-β-D-глюкопиранозид лютеолина); апигенина – витексин (8-С-β-D-глюкопиранозид апигенина) и виолантин (6-С-β-глюкопиранозид-8-С-α-L-рамнопиранозид апигенина) [3]. Исследователями А.-Р. Carnat и соавт. из травы *V. arvensis* выделен и идентифицирован новый гликозид виоларвезин, представляющий собой апигенин-6-С-β-D-глюкопиранозил-8-С-β-D-6-дезоксигулопиранозид [21]. Данные приведены в таблице 1. Наибольшее количество рутина установлено в надземной части *V. tricolor*; ориентина – в *V. langsdorfii* [3,4,5,8].

В цветках *V. tricolor*, *V. mirabilis* обнаружены антоциановые гликозиды: дельфинидина, пеонидина; виоланин, последний состоит из дельфинидина, глюкозы, рамнозы и р-оксикоричной кислоты; в цветках *V. biflora*, *V. elatior*, *V. mirabilis*, *V. stagnina* – лейкоантоцианидины: лейкодельфинидин и лейкоцианидин [4,16].

Фенолкарбоновые кислоты найдены в большинстве исследованных видов: *V. tricolor*, *V. uniflora*, *V. biflora*, *V. langsdorfii* и других представителях этого рода. В основном эта группа

представлена хлорогеновой, кофейной, цикориевой, неохлорогеновой, п-кумаровой и салициловой кислотами [4,9,16].

В надземной части ряда представителей рода фиалка обнаружены кумарины, однако идентифицированы они лишь в некоторых видах. Так, в надземной части *V. tricolor* найдены: кумарин, скополетин; – *V. patrinii* и *V. biflora* – о-метоксикумарин [9,16].

В подземных органах *V. arvensis* содержится в незначительных количествах алкалоид виолозметин, следы алкалоидов обнаружены в надземных частях *V. acuminata*, *V. acutifolia*, *V. altaica* и других видов [16].

Сапонины тритерпеновой структуры обнаружены в различных органах *V. acutifolia*, *V. ambigua*, *V. collina*, *V. arvensis* и *V. tricolor*. В надземных и подземных частях *V. odorata* идентифицированы тритерпеновые соединения: фриделин и эпифриделанол [16]. Однако в литературных источниках относительно *V. arvensis* и *V. tricolor* имеются противоречивые данные, говорящие об отсутствии этой группы природных соединений, а гемолитическая активность, которую проявляют эти виды фиалок, обусловлена наличием гемолитически активных пептидов [27].

Эфирное масло в надземных частях фиалок обнаружено в незначительных количествах (от 0,01 до 0,001%) в траве *V. arvensis*, *V. odorata*, *V. tricolor*. Состав эфирного масла этих видов представлен в основном метиловым эфиром салициловой кислоты [4,16].

Достаточно важным классом природных соединений, найденных в различных видах фиалок, являются полисахариды. Эта группа веществ представлена водорастворимыми полисахаридами, пектиновыми веществами и гемицеллюлозами в надземных частях *V. tricolor*, *V. uniflora* и *V. langsdorfii*. Хроматографическими и другими физико-химическими методами анализа в гидролизатах полисахаридных комплексов идентифицированы моносахариды: рамноза, ксилоза, арабиноза, глюкоза, фруктоза. Кроме того, установлено наличие уроновых кислот [4,6,9,10,17].

В растениях рода фиалка обнаружены витамины: каротиноиды, аскорбиновая кислота, витамины К, Е. Аскорбиновая кислота найдена в листьях *V. altaica*, *V. odorata*; во всех надземных частях *V. arvensis* и *V. tricolor*, *V. suavis* [4,5,16]. В цветках *V. biflora* и *V. tricolor* обнаружены каротиноиды. Детально исследован состав каротиноидов *V. tricolor*, они представлены: виолоксантином, ауроксантином, флавоксантином, зеаксантином, лютеином, лютеоксантином, ликопином, β-каротином и их изомерами. В листьях *V. arvensis* идентифицирован витамин К<sub>1</sub> (филлохинон), в соцветиях *V. tricolor* – витамин Е (токоферол) [16].

Наличие дубильных веществ установлено в надземной части *V. tricolor*, *V. ambigua*, однако содержание их невелико и составляет от 2 до 4,5% [4,16].

Определенный интерес представляют аминокислоты, в том числе незаменимые, обнаруженные в надземных частях *V. arvensis*, *V. tricolor*, *V. langsdorfii*, *V. uniflora*, *V. biflora*. Состав представлен аспарагиновой и глутаминовой кислотами, аргинином, валином, глицином, гистидином, серином, тирозином, лизином и другими аминокислотами [4,8].

Макро- и микроэлементный состав установлен в надземных органах *V. arvensis*, *V. tricolor*, *V. uniflora*, *V. biflora* и *V. langsdorfii* [4,10,11]. В них обнаружены макроэлементы: калий, магний, кальций, кремний, натрий, сера, фосфор, хлор; – микроэлементы: алюминий, барий, бром, марганец, медь, никель, рубидий, титан, цинк и др. Элементный состав растений несколько отличается между собой, однако наблюда-

Таблица 1

Химические соединения, идентифицированные в некоторых видах рода *Viola*

Вид	Флавоноиды	Антоцианы	Фенолкарбоновые кислоты	Кумарины	Алкалоиды	Полисахариды	Литературный источник
<i>V. acuminata</i> Ledeb. Ф. приостренная	+				+		[16]
<i>V. altaica</i> Ker-Gawl. Ф. алтайская	+				+		[16]
<i>V. arvensis</i> Murr. Ф. полевая	Рутин, виоларвезин	Виолалин	Кофейная, протокатеховая, ванилиновая		Виолоэмитин		[14,16]
<i>V. biflora</i> L. Ф. двухцветковая	Кемпферол-3-гликозид, апигенин, лютеолин, гиперозид, байкалин	Лейкодельфинидин, лейкоцианидин	Галловая, хлорогеновая, кофейная, цикориевая, неохлорогеновая	Кумарин, О-метоксикумарин	+		[11,16]
<i>V. brachysepalata</i> Maxim. Ф. короткочашелистиковая			Салициловая				[16]
<i>V. sapina</i> L. Ф. собачья		+	Салициловая	+	следы		[16]
<i>V. elatior</i> Fries Ф. высокая	Лютеолин, апигенин	Лейкодельфинидин, лейкоцианидин			следы		[16]
<i>V. eripsila</i> Ledeb. Ф. сверху-голая	+		Салициловая	+	следы		[16]
<i>V. langsdorffii</i> Fisch. ex Ging. Ф. Лангсдорфа	Ориентин, витексин, робинин, лютеолин-7-гликозид, рутин, афзелин		Галловая, кофейная			ВРПС, ПВ, ГЦА, ГЦБ	[8]
<i>V. mirabilis</i> L. Ф. удивительная	Кверцетин, кемферол, акацетин	Лейкодельфинидин, лейкоцианидин	Салициловая	+	+		[16]
<i>V. odorata</i> L. Ф. душистая	Кверцетин, кемферол	Лейкоцианидин	Кофейная, салициловая, феруловая		+		[16]
<i>V. oreadas</i> Vieb. Ф. скальная	Рутин						[16]
<i>V. patinii</i> Ging. Ф. Патрэна	Витексин, кемферол, лютеолин-7-глюкозид		Галловая, хлорогеновая, кофейная, цикориевая, феруловая	О-метоксикумарин		ВРПС	[9]
<i>V. stagnina</i> Kit. Ф. прудовая	Кемпферол	Лейкодельфинидин, лейкоцианидин		+			[16]
<i>V. tricolor</i> L. Ф. трехцветная	Рутин, кверцетин, кверцетин-7-амнозид, астрагалин, витексин, виценин, виолантин, лютеолин, ориентин, изоориентин, лютеолин-7-глюкозид	Виолалин, дельфинидин, цианидин	Кофейная, хлорогеновая, п-кумаровая, протокатеховая, феруловая	Кумарин, скополетин	+	ВРПС, ПВ	[14,5,6,16,21]
<i>V. uniflora</i> L. Ф. одноцветковая	+		Салициловая			ВРПС, ПВ, ГЦА, ГЦБ	[10,16]

Примечания. Знак "+" указывает на присутствие группы природных соединений, качественно обнаруженных в растении, а индивидуальные соединения не были идентифицированы. ВРПС – водорастворимые полисахариды, ПВ – пектиновые вещества, ГЦА, Б – гемипеллозола А, Б.

цинской практике, что можно объяснить богатством химического состава представителей этого рода. Фармакопейные виды: *V. arvensis* и *V. tricolor* применяются в качестве отхаркивающего, мочегонного средства. Эти свойства обуславливают полисахариды, фенольные соединения (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты), сапонины. Полисахариды, содержащиеся в данных видах, обеспечивают усиление секреции бронхиальных желез, обладают обволакивающим, противовоспалительным, действием, способствуют разжижению и отделению мокроты, смягчают кашель. Фенольные соединения обладают антимикробными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Используют эти виды при бронхолегочной патологии (бронхитах, трахитах, бронхопневмониях), часто их назначают в качестве бронхолитического средства, в том числе в виде сборов [12,13,18]. В стоматологической практике – в качестве антисептического и противовоспалительного средства при зубной боли, лечении слизистой оболочки полости рта, пародонтозе. Внутри и наружно используют при различных кожных заболеваниях (экзема, псориаз), скрофулезе и туберкулезе кожи. Широко известный "Аверин чай", включающий кроме фиалки траву череды и паслена сладкого, используется в терапии диатеза. Препараты *V. tricolor* используются в качестве лекарственного средства во многих Европейских странах при подагре, атеросклерозе, ревматизме [16].

Фармакопейные виды фиалок нашли также применение в акушерско-гинекологической

есть некоторая закономерность накопления отдельных элементов. В больших количествах растения содержат калий – свыше 5%, фосфор до 0,5%. Установлено также значительное содержание кальция, серы и магния [3,4,7,10].

Растения рода фиалка широко используются в меди-

практике при субинволюции матки в послеродовой период [15], входят в состав многочисленных лекарственных сборов, биологически активных добавок. Запатентовано средство на основе растительных компонентов для профилактики и ле-

чения трофических язв. Терапевтический эффект проявляется в быстром заживлении трофических язв на фоне общего улучшения самочувствия больного. В состав этого средства включены: фиалки полевой или трехцветной трава, вереска цветки и листья, череды трехраздельной цветки и листья, щавеля конского корни, лабазника вязолистного цветки и листья, льнянки трава и цветки, дымянки аптечной трава, зверобоя продырявленного трава, горца перечного трава, тысячелистника трава, ромашки аптечной цветки, крушины ломкой кора, сушеницы топяной трава [14].

Из надземной части *V. tricolor* шведскими учеными P. Claeson и соавт. выделены циклотиды, представляющие собой короткие (низкомолекулярные) циклические пептиды [23]. Известно, что циклотиды растений обладают противоопухолевыми и противовирусными свойствами. Исследованиями E. Svargard и соавт. установлена цитотоксическая активность этой группы соединений относительно опухолевых клеток U-937 GTV (лимфома) и RPMI-8226/s (миелома) [29]. На предмет наличия пептидов и их противоопухолевого действия исследуются другие виды фиалок [22,25,28,30]. С. Wang и соавт. доказана анти-ВИЧ активность циклотидов, выделенных из *V. yedoensis* [31].

В народной медицине *V. arvensis* и *V. tricolor* применяют при кожных заболеваниях: экземе, аллергическом дерматите, диатезе, язвах, угревой сыпи и других кожных патологиях. В этих случаях, как правило, полученные извлечения назначают внутрь и наружно в виде компрессов или примочек [16].

Другие виды, не вошедшие в фармакопею, также используются в народной медицине многих стран. В качестве противокашлевого и отхаркивающего средства при бронхолегочных заболеваниях применяются *V. mirabilis* и *V. odorata*. В тибетской и китайской медицине *V. brachysepala*, *V. dissecta*, *V. mandshurica*, *V. odorata*, *V. patrinii*, *V. variegata* рекомендуют

ся при туберкулезе легких, крупозной пневмонии, гнойном плеврите. В Европейских странах некоторые виды фиалок применяют в качестве отхаркивающих средств при заболеваниях горла, бронхитах, трахеитах [16].

Народная медицина многих стран использует представителей этого рода, в частности: *V. canina*, *V. disjuncta* и *V. odorata* в качестве мочегонного [13,16].

При кожных заболеваниях (фурункулы, карбункулы, дерматиты и др.) назначают *V. ambigua*, *V. brachysepala*, *V. palustris*, *V. reichenbachiana*, *V. stagnina* и *V. uniflora* [17]. В тибетской медицине надземная часть *V. biflora* применяется как гемостатическое средство и при параличах [16].

Издавна растения рода фиалка в тибетской и китайской медицине и странах Европы применяются при различных злокачественных опухолях. С этой целью используют *V. arvensis*, *V. langsdorfii*, *V. mandshurica*, *V. odorata*, *V. patrinii*, *V. tricolor* [16]. Установлено, что водорастворимые полисахариды надземной части *V. mirabilis*, *V. palustris*, а также водно-спиртовой экстракт *V. reichenbachiana* проявляют противоопухолевую активность и обладают иммуностимулирующими свойствами [17,22].

В заключении следует отметить: анализ литературных данных показал, что виды рода фиалка содержат комплекс биологически активных соединений: флавоноиды, антоцианы, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, аминокислоты и другие группы веществ, обладающих широким спектром фармакологического действия. Однако эти сведения в большей части касаются фармакопейных видов, другие представители этого рода мало изучены, хотя широко используются в народной медицине. Поэтому, наиболее продуктивные виды, произрастающие в Сибири и применяемые в народной медицине, представляют интерес для углубленного изучения их химического состава и фармакологических свойств, с целью их дальнейшего внедрения в медицинскую практику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас лекарственных растений СССР / Под ред. Н.В. Цицина. – М.: Изд. медицинской литературы, 1962. – 703 с.
2. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд., доп. – Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. Блинова О.А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения: Автореф. дисс. ... д-ра фармац. наук. – Пермь, 2009. – 44 с.
4. Бубенчиков Р.А. Фитохимическое и фармакологическое изучение растений рода фиалка: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – Купавна, 2002. – 23 с.
5. Бубенчиков Р.А., Дроздова И.Л. Флавоноиды фиалки трехцветной // Фармация. – 2004. – №2. – С.11-12.
6. Забазная Е.И. Полисахариды *Viola tricolor* // Химия природных соединений. – 1985. – №1. – С.116.
7. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. и др. Почему растения лечат. – М.: Наука, 1989. – 256 с.
8. Мартынов А.М., Собенин А.М. Фенольные соединения и аминокислоты травы фиалки Лангсдорфа // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №4. – С.37-39.
9. Мартынов А.М., Даргаева Т.Д. Фенольные соединения и водорастворимые полисахариды фиалки Патрэна // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №7. – С.216-218.
10. Мартынов А.М., Чупарина Е.В. Содержание и состав полисахаридных комплексов, макро- и микроэлементов *Viola uniflora* (Violaceae) // Растительные ресурсы. – 2009. – №4. – С.67-73.
11. Мартынов А.М., Чупарина Е.В., Даргаева Т.Д., Сайбель О.Л. Изучение фенольных соединений и элементного состава фиалки двухцветковой (*Viola biflora* L.), произрастающей в Сибири // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – №4. – С.58-60.
12. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
13. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений. – Пер. с немец. – М.: Мир, 1998. – 467 с.
14. Пат. 2149009 Российская Федерация. Средство для лечения трофических язв // О.Н. Гаврилин (РФ). – N 96122517/14; заявл. 27.11.96.; опубл. 20.05.00.

15. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. – М.: Эксмо, 2008. – 320 с.
16. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование. Семейства Раёниаеае – Thymelaeaceae. – Л., 1986. – С.20-29.
17. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Цветковые растения, их химический состав и использование. – Ч. II. Дополнение к 1-7 т. – СПб., 1996. – С.157-157.
18. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. – М.: МИА. 2000. – 976 с.
19. Флора Сибири: Определитель / Под ред. Г.А. Пешковой. – Новосибирск: Наука, 1996. – Т. 10. – С.82-101.
20. Флора СССР. Сем. Violaceae. М. – Л.: Изд. АН СССР, 1934-1964. – Т. XV. 1949. – С.350-480.
21. Carnat A.-P., Carnat A., Fraiese D., et al. Violarvensin, a New Flavone Di-C-glycoside from *Viola arvensis*. // J. Nat. Prod. – 1998. – Vol. 61. №2. – P.272-274.
22. Chen B., Colgrave M.L., Wang C., Craik D.J. Cycloviolacin H4, a Hydrophobic Cyclotide from *Viola hederaceae* // J. Nat. Prod. – 2006. – Vol. 69. №1. – P.23-28.
23. Claeson P., Goransson U., Johansson S., et al. Fractionation Protocol for the Isolation of Polypeptides from Plant Biomass. J. Nat. Prod. – 1998. – Vol. 61. №1. – P.77-81.
24. Gao H. Immunostimulating polysaccharides from Chinese medicinal herbs: *Panax notoginseng* and *Viola yedoensis* // Chemical Abstracts. – 1996. – Vol. 125. №7. – N 75727.
25. Goransson U., Luijendijk T., Johansson S., et al. Seven Novel Macrocyclic Polypeptides from *Viola arvensis* // J. Nat. Prod. – 1999. – Vol. 62. №2. – P.283-286.
26. Hiller K., Krausch H-D. Heilpflanzen und Drogen. – Leipzig, 1990. – 368 s.
27. Schoepke H.A., Kraft R., Otto A.H. Compounds with hemolytic activity from *Viola tricolor* and *Viola arvensis* // Sci. Pharm. – 1993. – Vol. 61. №2. – S.145-153.
28. Svargard E., Burman R., Gunasekera S., et al. Mechanism of Action of Cytotoxic Cyclotides: Cycloviolacin O2 Disrupts Lipid Membranes // J. Nat. Prod. – 2007. – Vol. 70. №4. – P.643-647.
29. Svargard E., Goransson U., Hocaoglu Z., et al. Cytotoxic Cyclotides from *Viola* // J. Nat. Prod. – 2004. – Vol. 67. №2. – P.144-147.

30. Svangard E., Goransson U., Smith D., et al. Primary and 3-D modelled structures of two cyclotides from *Viola odorata* // J. Phytochemistry. – 2003. – Vol. 64. №1. – S.135-142.

31. Wang C., Colgrave M. L., Gustafson K. R., et al. Anti-HIV Cyclotides from the Chinese Medicinal Herb *Viola yedoensis* // J. Nat. Prod. – 2008. – Vol. 71. №1. – P.47-52.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м-он Юбилейный, 100, ИГИУВ, тел. (3952) 46-53-26, e-mail: martinov\_irk@mail.ru, Мартынов Альберт Михайлович – доцент, к.ф.н.; Даргаева Тамара Дарижаповна – заведующая отделом, профессор, д.ф.н.; Чупарина Елена Владимировна – к.х.н.

© УСОВ Л.А., ЛЕВЕНТА А.И., ОДИНЕЦ А.Д. – 2010

## АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ И МНЕМОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ГОРНОКОЛОСНИКА И РОДОДЕНДРОНА АДАМСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Л.А. Усов, А.И. Левента, А.Д. Одинац

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. – к.ф.н. А.И. Левента)

**Резюме.** В статье представлены экспериментальные данные, полученные при тестировании лабораторных животных на установке «приподнятый крестообразный лабиринт», и выработке условного рефлекса пассивного избегания. Показаны количественные изменения показателей локомоторного и исследовательского поведения, а также эмоционального статуса крыс, получавших препараты известных адаптогенов: элеутерококка экстракт жидкий и экстракт родиолы жидкий и исследуемых препаратов: горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.), рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed).

**Ключевые слова:** приподнятый крестообразный лабиринт, УРПИ, поведенческие реакции, горноколосник колючий (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.), рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed).

## ANXIETY AND MEMORABLE EFFECTS OF EXTRACT FROM OROSTACHIS SPINOSA AND RHODODENDRON ADAMSI IN EXPERIMENT ON LABORATORY ANIMALS

L.A. Usov, A.I. Leventa, A.D. Odinetz  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article the experimental data obtained in testing of laboratory animals with help of installation «Plus-maze model» is presented, and testing conditioned reflex of passive avoiding showed quantitative changes in indicators of locomotion and research behavior, and also in the emotional status of the rats, receiving preparations of known adaptogenes (Extractum eleutherococci fluidum and extractum Rhodiola fluidum) and investigated preparations: *Orostachys spinosa* (Pallas) Fich., and *Rhododendron adamsii* Rhed.

**Key words:** Plus-maze model, behavioral reactions, *Orostachys spinosa* (Pallas) Fich., *Rhododendron adamsii* Rhed.

В последнее время активно ведутся работы по изучению перспективных лекарственных растений народной медицины в странах юго-восточной Азии (Южная Корея, Китай). Перспективным является поиск природных адаптогенов, позволяющий расширить арсенал средств, способствующих адаптации организма человека к неблагоприятным факторам внешней среды [7].

Пекинской декларацией ВОЗ (2008) рекомендовано особое внимание уделять средствам народной и традиционной медицины: «принять меры для защиты, сохранения и улучшения, в случае необходимости, традиционных медицинских знаний и ресурсов лекарственных растений для устойчивого развития традиционной медицины, в зависимости от условий в каждой стране».

Одним из наиболее удобных и широко используемых методов при изучении влияния различных веществ на когнитивные процессы в эксперименте на животных (грызунах) является воспроизведение памятного следа после выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) [1,2,3,5,9]. Помещенное в освещенную половину, животное в силу норкового рефлекса быстро переходит в темный отсек. Переход в темный отсек камеры животное осуществляет не только под влиянием исследовательского поведения, но и врожденного предпочтения темных участков пространства (фотофобии). В темном отсеке крысы получают болевое раздражение (удар током), что приводит к пассивному избеганию темного отсека. Количественной мерой запоминания ситуации в темном отсеке (болевое раздражение) является латентный период (ЛП) пребывания крысы в светлом отсеке при тестировании через сутки, 7 суток и 14 суток после обучения [6]. Наличие резкого градиента между светом и темнотой позволяет проверить специфичность приобретенного опыта. Животное, у которого произошло образование памятного следа, остаются в освещенной камере, потому что активное поведение блокируется условной эмоциональной реакцией [4]. Модель УРПИ позволяет оценить избиратель-

ное действие различных соединений на стадиях фиксации, консолидации, хранения и извлечения следа памяти, ввода исследуемого вещества до или после обучения или перед проверкой навыка. В частности с помощью этой модели принято оценивать мнемотропное действие различных соединений при разных схемах их применения. Выработку УРПИ как модели условно-рефлекторной памяти проводили на стандартной установке.

Целью настоящей работы является сравнительное изучение влияния извлечений из растений горноколосника колючего (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.), рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed), и хорошо известных адаптогенов – экстракта элеутерококка и экстракта родиолы розовой на поведенческие реакции крыс.

### Материалы и методы

Работа была выполнена на 67 крысах-самцах линии «Wistar» массой 180-210 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [10,11]. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Все поведенческие опыты проводили с 15 до 19 часов на половозрелых животных в возрасте 100-120 дней в зимний период. Оценку когнитивных функций проводили на стандартной установке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Экспериментальная камера для животных состоит из 2-х отделений, большего, освещенного размером 400x400x300 мм, и меньшего, затемненного, размером 100x100x200 мм с электропроводным полом. Крысу помещали на освещенную платформу перед входом в темную камеру

установки, хвостом к входному отверстию. Для оценки норкового рефлекса регистрировали латентное время первого захода в темную камеру (ЛВ). Найдя отверстие в перегородке, крыса переходит из освещенного отделения в затемненное. В течение 3 минут регистрируется время первого захода в темный отсек. По истечении 3 мин в момент, когда крыса находится в затемненном отделении, ей через вмонтированные в пол электроды пол наносят электроболовое раздражение напряжением до 40 вольт и силой тока до 0,5 мА до тех пор, пока животное не перемещается в освещенное отделение. Если в течение 10 с крыса не возвращается в затемненное отделение, её удаляют из камеры и возвращают в клетку, если же заходит, повторно наносят электроболовое раздражение. Животное запоминает, что в темную камеру заходить опасно. Выработанным рефлекс считался в том случае, если в течение всех трех минут наблюдения животное не совершило перехода из светлого отсека в темный или латентное время захода превышало 150 с. Животные, которые после помещения в светлый отсек сохраняли неподвижность и не приближались к входу в темную часть камеры, при подсчете результатов не учитывались. Тест на воспроизведение УРПИ (на сохранение памятного следа) осуществляли через 24 ч после обучения, а также 7 и 14 сут. после операции. Животное вновь помещали на освещенную платформу и регистрировали в течение 3 мин латентный период (ЛП) первого захода в темную камеру и время пребывания крысы в темной камере без подачи тока на электроды. При оценке сохранности УРПИ учитывают число животных в процентах, зашедших в затемненный «опасный» отсек камеры за 3 мин наблюдения, время первого захода в него, общее время пребывания в нем при тестировании. Чем лучше помнит животное о нанесенном в затемненном отделении электроболовом раздражении, тем меньше времени оно находится в темноте, тем больше латентное время первого захода в «опасное» отделение, и тем меньше животных зайдет в «опасное» затемненное отделение камеры [1,5]. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) оценивалось анксиолитическое действие исследуемых препаратов [4].

В работе использовались: 1) физиологический раствор (0,9% раствор NaCl) – ОАО «Биохимик»; 2) деалкоголизированные методом выпаривания и восстановления объема препараты сравнения: экстракт родиолы жидкий (30 мл., серия 020309, годен до 04.2014 г.), элеутерококка экстракт жидкий (50мл, серия 150309, годен до 01.04.2013 г.); 3) исследуемые извлечения, изготовленные методом перколяции 70% этанолом: жидкий экстракт горноколосника колючего (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.) и рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed). Растворы готовились ex tempore (непосредственно перед употреблением). Все препараты вводились внутривенно в одинаковом объеме (0,5 мл). Через 2 ч после последнего введения препаратов животных обучали УРПИ.

Параллельно другая группа животных исследовалась в тесте ПКЛ. Через сутки, 7 суток и 14 суток после обучения УРПИ проводили тестирование.

Проверку результатов на нормальное распределение проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Средние результаты показателей, имеющих нормальное рас-

пределение, в группах сравнивались с помощью стандартного t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$  [8].

## Результаты и обсуждение

Удлинение ЛП захождения в темную камеру, увеличение суммарного времени пребывания в освещенном отсеке и уменьшение числа заходов в темную часть установки трактовали как улучшение сохранения УРПИ, а противоположные изменения указанных показателей – как нарушение сохранения (амнезию) навыка.

Таблица 1

Результаты теста УРПИ

Группы n=7	Значения показателей, М±m						
	этап обучения УРПИ	Этапы воспроизведения УРПИ после обучения					
		24 ч		7 сут		14 сут	
лв	лп	n/N, %	лп	n/N, %	лп	n/N, %	
Контроль	15,2±3,4	161,0±22,4	4 (57,1)	122,7±18,9	4 (57,1)	58,4±6,5	6 (85,7)
Родиола розовая	10,5±1,3	180	0 (0,0)	180	0 (0,0)	121,8±15,1	3 (43,8)
Горноколосник	10,1±1,9	180	0 (0,0)	164,0±0,0	1 (14,3)	112,0±0,0	1 (14,3)
Элеутерококк	12,4±2,2	158,0±0,0	1 (14,3)	155,1±20,3	2 (28,6)	97,7±9,52	2 (28,6)
Рододендрон Адамса	12,9±3,0	174,0±0,0	1 (14,3)	146,0±0,0	1 (14,3)	104,7±21,4	4 (57,1)

Примечание: ЛВ – латентное время захода в темный отсек в период обучения (с), ЛП – латентный период в процессе тестирования сохранности УРПИ (с), n/N отношение количества животных посетивших темный отсек к общему числу в группе, % - процент животных посетивших темный отсек,  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с группой интактных животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни; критерий  $\chi^2$ ).

Установлено (табл. 1), что в контрольной группе крыс, получавших физиологический раствор (интактные), при воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения (получение болевого раздражения в темном отсеке камеры) 43,2% животных помнили об ударе током и не заходили в темный «опасный» отсек; крысы, получавшие препараты элеутерококка и рододендрона Адамса, лучше хранили памятный след: 85,7% через 24 не заходили в темный отсек, на фоне действия препаратов родиолы и горноколосника памятный след хранился ещё лучше: ни одно животное не посетило темный отсек. Через 7 и 14 суток наблюдалась следующая картина: сильнее УРПИ угасал в контроле и у препарата рододендрона Адамса, здесь же отмечено большее количество животных, перешедших в темный отсек; остальные препараты показали большую выраженность памятного следа, причем препарат горноколосника показывает значимое увеличение латентного времени захода в темный отсек по сравнению с известными адаптогенами.

Следующим этапом исследования являлось исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) [9,12,13,14]; в котором поведение животных чувствительно к действию анксиотропных препаратов, является одним из наиболее общепринятых тестов для оценки тревожного состояния у грызунов [15,16,17,18,19]. Лабиринт состоит из двух открытых рукавов 50x10x10 см и двух закрытых рукавов 50x10x10 см с открытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга. Для облегчения подсчета числа горизонтальных перемещений на свету пол каждого из открытых рукавов, покрытый темно-серой краской, был разделен белой линией на 2 равные части. Высота лабиринта над полом 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Продолжительность теста составляла 5 мин. Для облегчения интерпретации результатов поведение животных фиксировали видеочкамерой Samsung, с дальнейшим просмотром на компьютере. Учитывались следующие показатели: 1) общее время пребывания в открытых рукавах лабиринта – время на свету (ОР), 2) общее время пребывания в темных рукавах лабиринта – время в темноте (ЗР), 3) общее время пребывания

в центре, 4) параметры оценки риска (число заглядываний под лабиринт, число переходов из одного закрытого рукава в другой), число стоек (число подъемов на задние лапы).

чем в контроле, что говорит об умеренной анксиолитической активности данных препаратов. Число переходов между темными рукавами лабиринта (которое является показателем

Таблица 2

Влияние соединений на степень тревожности животных в тесте ПКЛ (значения  $M \pm m$ )

Группы	ОР, с	%	ЗР, с	%	Центр, с	%
Контроль	26,71±2,20	14,8	143,25±9,85	79,4	10,2±1,4	5,8
Родиола розовая	42,25±2,70	23,4	125,2±4,53	69,5	12,6±1,4	7,1
Горноколосник	55,82±3,9	31,0	100,04±6,15	55,5	24,1±3,22	13,5
Рододендрон Адамса	69,1±3,44	38,3	88,2±5,82	49,0	22,7±2,9	12,7
Элеутерококк	30,7±4,05	17,0	133,8±6,2	73,8	14,5±1,85	9,2

*Примечание:* количество животных в группе  $N = 10$ , ОР – время в открытых рукавах (с), ЗР – время в закрытых рукавах (с),  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с группой интактных животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни; критерий  $\chi^2$ ).

Результаты теста ПКЛ (табл. 2) показали наличие наиболее выраженной анксиолитической активности у препарата рододендрона Адамса, препараты горноколосника и родиолы розовой показали менее выраженные изменения в поведении животных, препарат элеутерококка незначительно снизил тревожность животных.

В изменениях показателей этого теста, отражающих состояние страха и тревоги, выявилось резкое и значимое увеличение времени пребывания в светлых частях лабиринта у крыс, получавших препараты рододендрона Адамса (38,3%) и горноколосника (31,0%).

В таблице 3 приведены результаты оценки параметров риска: заглядывания за край лабиринта, переходы между темными рукавами, вертикальные стойки.

Под влиянием препаратов горноколосника и рододендрона Адамса усиливалась исследовательская активность, о чем свидетельствовало увеличение числа заглядываний под лабиринт (у рододендрона Адамса больше в 4,52 раза, у горноколосника больше в 3,28 раза по сравнению с контролем) и число вертикальных стоек (горноколосник – увеличение в 7,25 раз, рододендрон Адамса – увеличение в 5,87 раз по сравнению с контролем). Избегание светлых участков ПКЛ считается одним из наиболее надежных и устойчивых показателей высокой тревожности животных, что более заметно у препаратов элеутерококка и родиолы розовой, однако выше

этих параметров действия. Данные эффекты можно объяснить наличием в 70% спиртовом извлечении веществ различной химической структуры (полифенольные комплексы, эфирные масла, смолы). Горноколосник колючий и рододен-

Таблица 3

Оценка параметров риска в тесте ПКЛ ( $M \pm m$ )

Группы	заглядывания	переходы	стойки
Контроль	2,1±0,4	5,4±1,4	0,8±0,1
Родиола розовая	5,4±1,1	12,0±2,1	4,5±1,1
Горноколосник	6,9±1,6	18,1±2,7	5,8±1,4
Рододендрон Адамса	9,5±1,8	16,4±2,3	4,7±1,2
Элеутерококк	6,0±1,5	20,2±3,1	2,5±0,3

*Примечание:* количество животных в группе  $N = 10$ ,  $p < 0,05$  – значимость различий по сравнению с группой интактных животных (непараметрический U-критерий Манна-Уитни; критерий  $\chi^2$ ).

дрон Адамса являются перспективными источниками биологически активных веществ нейротропного характера для получения новых препаратов, используемых в медицинской практике, с целью расширения ассортимента адаптогенных средств и уменьшения частоты побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Буреш Я., Буреш О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Наука, 2000. – 250 с.
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С.153-158.
- Закусов В.В. Фармакология центральных синапсов. – М.: Медицина, 1973. – 228 с.
- Ильченко Р.Ю., Дубровина Н.И., Подгорная Е.К. Механизмы эмоциональной регуляции памяти // Вестник РАМН – 1998. – Т. 9. – С.24-29.
- Калюжный А.Л., Литвинова С.В., Шульговский В.В. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. №1. – С.15-19.
- Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград, 1990. – 368 с.
- Левента А.И., Усов Л.А. К вопросу о фармакологической адаптации человека к ритмам современной жизни // Вестник Иркутского регионального отделения АН ВШ России. – 2007. – №1. – С.187-193.
- Фролов Ю.П. Математические методы в биологии. ЭВМ и программирование. – Самара: Изд-во СамГУ, 1997. – 265 с.
- Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
- Good Laboratory Practice for Non-clinical Laboratory

Studies. FDA 21 CFR Part 58, 1978.

- Principles on Good Laboratory Practice. OECD № ENV/MC/CHEM(98)17, 1997
- Pellow S., File S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat // Pharmacol. Biochem. Behavioral. – 1986. – Vol. 24. – P.525-529.
- Durcan M.J., Lister R.G. Does directed exploration influence locomotor activity in a holeboard test // Behav. Neural Biol. – 1989. – Vol. 51. – P.121-125.
- Pellow S., Chopin P., File S. E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // Neuroscience Methods. – 1985. – Vol. 14. – P.149-167.
- Rodgers R.J., Cole J.C., Aboualfa K., Stephenson L.H. Ethopharmacological analysis of the effects of putative 'anxiogenic' agents in the mouse elevated plus-maze // Pharmacol Biochem Behav. – 1995. – Vol. 52. – P.805-813.
- Rodgers R.J., Cao B.J., Dalvi A. Animal models of anxiety: an ethological perspective // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 1997. – Vol. 30. – P.289-304.
- Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse // Psychopharmacology. – 1987. – Vol. 92. – P.180-185.
- Cruz P.M., Frei E., Graeff F.G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze // Pharmacol. Biochemistry and Behavior. – 1994. – Vol. 49. – P.171-176
- Saluma C., Morato S., Roque-da-silva A.C. Contributed article Anxiety like behavior in rats: a computational model // Neural networks – 2000. – Vol. 13. – P.21-23.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, тел. (3952) 243447, e-mail: leventa@yandex.ru, Усов Лев Акимович – д.м.н., профессор; Левента Алексей Иванович – к.ф.н., заведующий кафедрой; Одинец Александр Дмитриевич – ассистент.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© СВЯТЕНКО И.А., БЕЛОБОРОВОВА Э.И., СВЯТЕНКО Л.А. – 2010

### ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРТИНЫ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

*И.А. Святенко, Э.И. Белобородова, Л.А. Святенко*

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. В.В. Новицкий, кафедра терапии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Белобородова)

**Резюме.** Нами изучались особенности ультразвуковой картины (эхоструктура, функциональное УЗИ) желчевыводящих путей при хроническом описторхозе в зависимости от длительности инвазии. Обследовано 150 пациентов с диагнозом хронический описторхоз, тождественных по степени выраженности активности процесса и интенсивности инвазии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. На основании критерия длительности паразитоза основная выборка пациентов подразделялась на три подгруппы: до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет. Выявлена зависимость между длительностью описторхозной инвазии (с одной стороны) и степенью выраженности эхоструктурных изменений, а также типом моторно-тонических нарушений желчевыводящих путей (с другой стороны).

**Ключевые слова:** описторхоз, ультразвуковое исследование, хронический холецистит, желчевыводящие пути.

### THE FEATURE OF ULTRASOUND CHARACTERISTIC OF PATHOLOGY OF BILE-EXCRETING TRACTS ACCORDING TO THE DURATION OF OPISTHORCHOSIS INVASION

*I.A. Svyatenko, E.I. Beloborodova, L.A. Svyatenko*

(Siberian State Medical University, Tomsk)

**Summary:** The investigation of feature of ultrasound characteristic (echo structure, functional ultrasound study) of bile-excreting tracts for chronic opisthorchosis according to the duration of invasion has been carried out. 150 patients with chronic opisthorchosis, monogenic to the extent of evidence of the process activity have been examined. The group for the control includes 30 practically healthy people. Three sub-groups have been chosen on the basis of the criterion of the duration of invasion: up to 5 years, from 5 to 10 years, from 10 to 15 years. There has been revealed the dependence between the duration of the opisthorchosis invasion on the one hand and the degree of manifestation of the echo structural changes as well as the type of motor-tonic disturbances of the bile-excreting tracts on the other hand

**Key words:** opisthorchosis, ultrasound study, chronic cholecystitis, bile-excreting tracts.

Описторхоз остается важной медико-социальной проблемой [1,6], актуальной для ряда краев и областей Российской Федерации, и, в частности, Западно-Сибирского региона. Проблемность ситуации, сложившейся по данному биогельминтозу, обусловлена двумя факторами: неблагоприятной эпидемиологической обстановкой и полиорганностью поражений, вызываемых повреждающими факторами гельминта.

Согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость описторхозом имеет тенденцию к неуклонному росту и прогрессирующему распространению на смежные с облигатными нозоареалами территории [1,6]. В России, в течение года, описторхозом дополнительно заражаются до 100 тыс. человек, и этот показатель ежегодно растет [1].

Приведем некоторые данные статистического анализа, характерные для Сибирского региона. Так, в Новосибирской области ежегодно из всех заболевших гельминтозами, регистрируемых в учреждениях здравоохранения, у 97,8% диагностируется заболевание описторхозом [2].

Поражение гепатобилиарной системы, является обязательным, но не единственным патогенетическим проявлением паразитоза. Данный биогельминтоз, обладая широким спектром повреждающих факторов (механический, иммуноаллергологический, интоксикационный, нейрогенный, вторично-инфекционный), вызывает полиорганные патологические процессы, характеризующиеся полиморфизмом и неспецифичностью клинических проявлений.

В настоящее время отмечается тенденция к латентному и субклиническому течению данного паразитоза [1], что затрудняет своевременную диагностику, но не является гарантом отсутствия прогрессирования патоморфологических изменений панкреато-гепатобилиарной системы. Установление длительности описторхозной инвазии является важным критерием, определяющим выбор медикаментозной тактики ведения пациента. Однако, анамнестические данные не всегда достаточно информативны, особенно в случаях стертых форм течения заболевания. Необходим метод диагностики и дополнительные критерии, позволяющие повысить достоверность полученной при сборе анамнеза информации.

Ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом в оценке анатомио-функционального состояния гепатобилиарной системы. Данный вид диагностического исследования обладает широким спектром преимуществ перед другими интросоматическими методами оценки абдоминальной области: широкая доступность практическому здравоохранению, неинвазивность, отсутствие рисков связанных с проведением процедуры (побочных проявлений), отсутствие противопоказаний.

Целью проводимой нами работы являлось: изучение эхолокационных особенностей гепатобилиарной системы в группах пациентов с различным анамнестическим стажем описторхозной инвазии. Выявление специфичной ультразвуковой картины, позволит повысить достоверность имеющихся диагностических методов оценки длительности пара-

зитоза. В медицинских информационных источниках отсутствуют данные о проведении аналогичных исследований.

### Материалы и методы

Нами обследовано 180 человек, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 40 лет. Основная группа состояла из 150 человек и подразделялась на три равные по численности подгруппы, в зависимости от анамнестической длительности описторхозной инвазии: до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет. В контрольную группу вошло 30 человек, обследование которых не выявило описторхозной инвазии и иной патологии.

Обязательными условиями для включения в репрезентативную выборку являлись: наличие верифицированного диагноза хронического описторхоза; низкая степень интенсивности инвазии; холецистопатический вариант заболевания (установленный клинически), протекающий по типу хронического некалькулезного холецистита, умеренной степени активности. Критерии – низкая степень инвазии и холецистопатический тип течения паразитоза – выбраны для изучения, как наиболее часто встречающиеся в настоящее время [5].

Из исследования исключались лица:

- с состоянием, затрудняющим проведение ультразвуковой диагностики (УЗД), либо способным исказить его результаты (эмфизема легких, выраженный метеоризм);

- имеющие противопоказания к проведению хотя бы одного метода обследования;

- манифестные и осложненные формы описторхозной инвазии;

- другая органическая (системные заболевания, постоперационные состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекционные процессы, заболевания и аномалии развития органов брюшной полости) и функциональная (неврозы, гиподинамия, переизбыток, голодание) патология, входящая в спектр причинных факторов первичной и вторичной дискинезии желчевыводящих путей;

- не подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование пациентов включало в себя следующие этапы: 1) диагностику описторхозной инвазии; 2) предварительное скрининговое УЗИ абдоминальной области, с целью выявления других возможных причин билиарной дисфункции; 3) последующее проведение (в сформированных группах исследования) комплексного УЗ-сканирования, оценивающего анатомические и функциональные особенности гепатобилиарной системы.

Верификация и расширенная диагностика описторхоза осуществлялась лицам всех подгрупп исследования и основывалась на данных: анамнеза, объективного осмотра, комплекса паразитологических и иммунологических исследований.

УЗИ проводилось на диагностическом приборе Philips (Ultrasound Inc., Medison Co. Ltd. США, Республика Корея), в двумерном режиме (2D) серой шкалы реального времени, конвексным датчиком, с частотой от 3.5 до 5 МГц. Данный диапазон частот обладает оптимальной разрешающей способностью для оценки гепатобилиарной системы. УЗ-сканирование оценивало стандартные анатомические параметры печени (топографию, размеры и их соотношение, архитектуру органа), состояние протоковой системы и желчного пузыря (структуру, эхогенность стенки, содержимое полости, форму, размер, диаметр) и моторно-тоническое состояние желчевыводительной системы (функциональное состояние УЗИ). Подготовка пациентов к эхолокаторному обследованию, его проведе-

ние и трактовка полученных результатов соответствовали общепринятым методикам и оценочным нормативам. Для достижения наиболее оптимального уровня исследования различных анатомо-функциональных частей гепатобилиарной системы использовали различные доступы: косое, поперечное, продольное сканирование. Нами применялась традиционная методика оценки моторики билиарной системы, основанная на изменении волюметрических показателей желчного пузыря после холецистокинетического завтрака, как наиболее доступная для практического здравоохранения. Исследование осуществлялось натощак – при воздержании от приема пищи в течение 6-10 часов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ SNANISTICA. Количественные параметры оценивали в процентах. Отличия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p < 0,05$  [4].

### Результаты и обсуждение

В качестве эталона для сравнения принимали эхолокаторные характеристики, полученные при обследовании контрольной группы, и не выявившие отклонений в анатомо-функциональных параметрах гепатобилиарной системы от существующих региональных норм.

У всех пациентов с описторхозной инвазией наблюда-

Таблица 1

Ультразвуковая характеристика тубулярного компонента билиарного тракта у пациентов с хроническим описторхозом, чел. (%)

Показатель УЗД	Частота встречаемости признака		
	1 подгруппа (n=50)	2 подгруппа (n=50)	3 подгруппа (n=50)
Повышение эхогенности стенок протоков	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)
Утолщение стенок протоков	5 (10%)	15 (30%)	30 (60%)
Расширение диаметра внутрипеченочных протоков	0 (0%)	10 (20%)	15 (30%)

лись той или иной степени выраженности эхографические признаки анатомо-структурных и /или моторно-тонических изменений желчевыводительной системы. Выраженность УЗ-изменений в исследуемых группах прогрессировала в зависимости от длительности описторхозной инвазии и достоверно отличалась от контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В основной группе эхо-картина холецистита наблюдалась в 145 (96,6%) случаях. Отсутствие сонографических признаков воспаления желчного пузыря было выявлено только у

Таблица 2

Ультразвуковая картина желчного пузыря в исследуемых подгруппах пациентов, чел. (%)

Показатель УЗД	Частота встречаемости признака		
	1 подгруппа (n=50)	2 подгруппа (n=50)	3 подгруппа (n=50)
Повышение эхогенности стенок	45 (90%)	50 (100%)	50 (100%)
Утолщение стенок	1 (2%)	5 (10%)	17 (34%)
Форма	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Увеличение объема	0 (0%)	2 (4%)	6 (12%)
Уменьшение объема	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Содержимое полости: - эхогенное, однородное (норма)	42 (84%)	14 (28%)	0 (0%)
- неоднородное (сладж, осадок)	8 (16%)	36 (72%)	50 (100%)

пациентов первой подгруппы (n=5). Ультразвуковые проявления холангиохолецистита отмечались в 7 (4,66%) случаях и соответствовали давности инвазии более 10 лет (пациенты третьей подгруппы).



Рис. 1. Эхограмма правой доли печени (RLL), наблюдаемая у пациентов с длительностью описторхозной инвазии до 5 лет. Незначительное уплотнением стенок желчных протоков.

УЗ-сканирование показало наличие диффузных изменений печени (за счет усиления эхосигнала от протокового компонента) у всех пациентов основной группы.



Рис. 2. Вариант сонографической картины печени, наблюдаемой в группе пациентов с длительностью описторхозной инвазии от 5 до 10 лет. Умеренно выраженные изменения стенок внутрипеченочных желчных протоков.

Незначительное увеличение размеров печени (без расширения протоковой системы) отмечалось во второй (n=2) и третьей (n=3) подгруппах пациентов и отсутствовало у испытуемых с давностью описторхоза менее 5 лет. У пациентов с длительностью инвазии более 10 лет в двух случаях (n =2) визуализирована эхо-картина перидуктального фиброза.

Особенности распределения типа моторно-тонических нарушений билиарного тракта в зависимости от длительности описторхозной инвазии, чел. (%)

Тип функционального состояния билиарного тракта	Частота встречаемости		
	1 подгруппа (n =50)	2 подгруппа (n =50)	3 подгруппа (n =50)
Норма	5 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Гиперкинетический	45 (90%)	2 (4%)	0 (0%)
Гипокинетический	0 (0%)	48 (96%)	50 (100%)

Эхоструктурные изменения желчевыведительной системы (протоков и желчного пузыря) наблюдались у всех пациентов основной группы и зависели от длительности инвазии. Результаты УЗ-исследования билиарной системы представлены в таблицах 1 и 2.

На рисунках 1, 2, 3 приведены, визуализируемые нами, варианты эхограмм динамики изменений тубулярного компонента билиарной системы у пациентов с различной продолжительностью заболевания описторхозной инвазии.

Результаты функционального УЗИ (табл. 3) значительно отличались (p<0,05) у пациентов с давностью описторхозной инвазии до 5 лет (1 подгруппа) и при более длительной продолжительности заболевания (2 и 3 подгруппы). Нами наблюдалась зависимость между типом моторно-тонических нарушений ЖВП и длительностью описторхозной инвазии. При анамнезе описторхоза до 5 лет преобладал гиперкинетический тип билиарной дисфункции, при более длительном течении паразитоза – гипокинетический.



Рис. 3. Эхографическая картина диффузных изменений печени за счет выраженного уплотнения и утолщения стенок желчных протоков. Длительность описторхозной инвазии 10 лет.

Воспалительные изменения в жёлчном пузыре – динамичный процесс, который в большинстве случаев активно меняет свою эхографическую картину, как в сторону улучшения, так и в сторону ухудшения [2].

Литературные данные [3,5] свидетельствуют о неизбежности отрицательной динамики патоморфологических изменений желчевыведительной системы на фоне хронического описторхоза. Описторхоз является причиной развития моторно-тонических нарушений ЖВП [7].

Так, несмотря на низкую степень интенсивности паразитарной инвазии, в сравниваемых подгруппах пациентов, выявлена тенденция к прогрессированию ультразвуковых проявлений патологических изменений билиарной системы. Однако, наблюдаемая нами при хроническом описторхозе эхо-картина структурных изменений печени и желчевыведительной системы, была не специфичной и соответствовала унифицированным критериям вторичных дискинезий различной этиологии.

По мере прогрессирования процесса постепенно утрачиваются функции желчного пузыря, в первую очередь сократительная и всасывательная [5]. Гипотония желчного пузыря и гипомоторные нарушения ЖВП, с одновременным гипертонусом сфинктера Одди являются часто наблюдаемыми состояниями при хроническом течении описторхозной инвазии [7].

Результаты проведенного нами функционального УЗИ, подтверждают имеющиеся в литературе данные [5], о наличии определенной динамики моторных нарушений в зависимости от длительности паразитарного поражения ЖВП, с преобладанием гипотонически – гипокинетических форм (в 87% случаев) после 5-7 летнего анамнеза описторхоза.

Таким образом, эхоструктурные изменения билиарной системы прогрессируют по мере увеличения продолжительности инвазии, однако не являются специфичными исключительно для описторхоза и не могут быть использованы как критерии дополнительной диагностики в установлении длительности паразитоза. Тип

Таблица 3

моторных нарушений билиарной системы при хроническом описторхозе достоверно зависит от длительности инвазии: гиперкинетический – при давности инвазии до 5 лет, гипокINETический – при длительности паразитоза более 5 лет. Выявленная закономерность динамики моторных наруше-

ний желчевыводящих путей может быть использована в качестве дополнительного диагностического критерия в оценке длительности описторхозной инвазии. Функциональное УЗИ является важным уточняющим методом диагностики в определении давности гельминтоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Горчаков В.Н. и др. Паразитарные инвазии: лямблиоз, описторхоз (научно-информационное издание) – Новосибирск, 2006. – 40 с.
2. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Издательский дом Видар-М, 2003. – 720 с.
3. Ильченко А.А. Хронический бескаменный холецистит // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7. №6. – С.456-459.
4. 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.

5. Пальцев А.И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 7. №2. – С.96-100.

6. Поляков Е.В., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н. и др. Описторхоз у детей и подростков // Мед. помощь. – 2002. – №6. – С.31-34.

7. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. и др. Место желчегонных препаратов в клинической практике // Лечащий врач. – 2005. – №6. – С.62-67.

**Информация об авторах:** Белобородова Эльвира Ивановна – д.м.н., профессор; Святенко Ирина Александровна – заочный аспирант, e-mail: irinasvyatenko@mail.ru

## ЛЕКЦИИ

© ХАРЬКОВ Е.И., ДАВЫДОВ Е.Л., ГРИНШТЕЙН Ю.И., КУСАЕВ В.В. – 2010

### ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ (СООБЩЕНИЕ I)

*Е.И. Харьков, Е.Л. Давыдов, Ю.И. Гринштейн, В.В. Кусаев*

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого – ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. Е.И. Харьков; кафедра терапии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн)

**Резюме.** В первой части обзора представлены данные об особенностях применения лекарственных средств у лиц старшего возраста. Рассматриваются вопросы режима дозирования лекарств, полипрагмазии, приверженности к лечению пожилых пациентов, проблемы взаимодействия лекарств с пищей.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст, фармакотерапия, приверженность к лечению, полипрагмазия.

### FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY AND SENILE AGE (THE MESSAGE I)

*E.I. Kharkov, E.L. Davidov, Yu.I. Grinshteyn, V.V. Kusaev*  
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky)

**Summary.** In the first part of the review the data of features of use of drugs in persons of advanced age has been presented. The questions under consideration were the mode of drugs dosage, polypragmasia, adherence to treatment of elderly patients, problems of interaction of drugs with food.

**Key words:** elderly and senile age, pharmacotherapy, adherence to treatment, polypragmasia.

Пожилые люди представляют наиболее гетерогенную группу больных. Даже находясь в одинаковом возрасте, различные индивидуумы в физиологическом отношении являются более молодыми или старыми по сравнению друг с другом. В отличие от детского возраста – процесс старения органов и систем может начинаться с 40 лет и протекать совершенно по-разному у различных людей. Кроме того, пожилые больные страдают от множественных заболеваний и возрастных изменений психики, что создает значительные трудности при их лечении [1].

Большую часть лекарственных средств (ЛС), производимых фармацевтическими компаниями, принимают люди старших возрастных групп, однако до сих пор довольно редко можно встретить в листе-вкладыше рекомендации по применению препаратов в пожилом и старческом возрасте. Основной причиной этого является то, что в начальные фазы клинических испытаний ЛС проводятся на молодом контингенте испытуемых, не имеющих возрастных измене-

ний фармакокинетики и фармакодинамики, свойственной пожилым людям, поэтому рекомендации по их применению в данных возрастных категориях очень часто отсутствуют [18,20]. Подбор адекватной терапии у пожилых людей затруднен, поскольку результаты клинических исследований не всегда можно экстраполировать на больных-геронтов с соответствующей патологией. При мета-анализе 214 рандомизированных исследований, в которых изучались подходы к лечению острого инфаркта миокарда, выяснилось, что в 2/3 случаев из них исключали пациентов в возрасте старше 75 лет [16].

В контролируемых исследованиях недостаточно изучены эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных средств, противоопухолевой терапии у пожилых больных. Долгое время вызвала сомнения польза антигипертензивной терапии (АГТ) у людей старческого возраста, еще в 1999 г. F. Gueyffier и соавт. в исследовании INDANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive Drug Intervention

Trials – Анализ индивидуальных данных при вмешательстве антигипертензивными лекарствами) сделали попытку мета-анализа выборочных данных об эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) в подгруппах больных этого возраста из результатов, полученных в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях [14]. АГТ снижала частоту возникновения фатального и нефатального инсульта на 34%, частоту возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений – на 22% и сердечной недостаточности – на 39%. Однако АГТ не снизила сердечно-сосудистую смертность (ССС), а смертность от всех причин достоверно (на 6%) увеличивалась. При этом не были выявлены преимущества активной терапии по сравнению с плацебо в профилактике ССС, более того, в основной группе общая смертность была на 14% выше, чем в контрольной группе [14]. Однако завершившееся крупное клиническое исследование HUYET, в котором применение тиазидоподобного диуретика индапамида ретард у больных в возрасте старше 80 лет с АГ, привело к снижению общей смертности на 21% по сравнению с плацебо, частоты инсульта – на 30%, в том числе фатального – на 39%, и сердечной недостаточности – на 64% [8,9].

В целом, эффективные ЛС недостаточно широко применяют у людей пожилого возраста. Это касается, например, тромболитика при инфаркте миокарда, что связано с преувеличенными опасениями по поводу риска смерти от геморрагического инсульта, хотя тромболитическая терапия вызвала сопоставимое снижение смертности у пожилых и более молодых людей [15]. Пожилым больным метастатическим раком недостаточно часто назначают эффективные анальгетические средства [12].

В США доля людей старше 60 лет составляет 12%, при этом они потребляют примерно 30% всех выписываемых в этой стране ЛС. Эпидемиологии применения ЛС у пожилых пациентов в амбулаторной практике посвящено несколько крупных исследований [1]. Наиболее часто у пожилых пациентов применялись кардиоваскулярные препараты – 55%, средства, действующие на центральную нервную систему – 11%, ненаркотические анальгетики – 9%. Среди безрецептурных ЛС, потребляемых пожилыми пациентами, анальгетики составляли 40%, витамины и пищевые добавки – 33%, лекарства, действующие на желудочно-кишечный тракт, включая слабительные – 22% [1,24]. Несмотря на снижение с возрастом массы тела, дозы ЛС не снижались адекватно, хотя, риск передозировки увеличивался из-за возрастного нарушения выведения многих лекарств. Также снижение веса и преклонный возраст являлись факторами риска для возникновения побочных медикаментозных реакций [1,26].

Гораздо чаще у пожилых пациентов имеет место полипрагмазия. Больные пожилого возраста получают до 7,7 медикамента, большая часть лекарств выписываются «по жизненным показаниям», обычно в эту группу препаратов входят седативные средства, гипнотики, анальгетики и слабительные. Так, в США, в проведенном исследовании отмечено, что среднестатистический пациент старше 65 лет получает 10,7 новых или возобновляемых рецептов [4]. По данным исследования, проводившегося в крупных городах США, в 12 домах для престарелых пациенты принимали в среднем по 7,2 лекарственных препарата. Более половины из них получали, по крайней мере, один психотропный препарат [10]. В Италии 40% пациентов старше 70 лет ежедневно принимают от 4 до 9 ЛС, а 12% – более 9 ЛС [4]. В Великобритании и скандинавских странах большинство пожилых больных получают до пяти ЛС [1].

Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота побочных эффектов (ПЭ), связанных с применением медикаментов у госпитализированных больных старше 60 лет, составляет от 10 до 25%. Это в 2-3 раза выше, чем у больных моложе 30 лет. Установлено, что ПЭ при приеме одного ЛС у пожилых составляет около 10%, а при приеме свыше 10 ЛС достигают практически 100%, смертность при этом приближается к 10% [3,4]. При назначении трех и более препаратов вероятность развития ПЭ у пожилых больных возрастает в 10 и более раз [11]. В США более 25% госпитализаций людей пожилого возраста связаны с осложнениями ЛС. В клинических исследованиях частота

нежелательных реакций варьировалась в широких пределах – от 2,5 до 50,6% [19], в одном из них она достигала 70% [13]. Так, отмечена тесная связь между приемом психотропных средств и развитием перелома шейки бедра у пожилых, что связано с экстрапирамидными и антихолинергическими эффектами препаратов [23]. Полипрагмазия повышает риск развития нежелательных эффектов, в том числе падений и нарушения интеллекта [21].

Комплаентность, или выполнение врачебных рекомендаций, является важным фактором успешности лечения острых и хронических заболеваний. От 25 до 50% амбулаторных больных не выполняют правильно врачебные рекомендации. У пожилых людей, которым назначают ЛС на длительный срок, частота неадекватной приверженности к лечению достигает 50% [25]. Несоблюдение врачебных рекомендаций по приему лекарств имеет место у 40% пожилых больных, основным фактором является желание использовать большее количество медикаментов и получить назначение от нескольких врачей. Одним из способов улучшения комплаентности является уменьшение количества лекарств, принимаемых ежедневно [1].

У больных старше 65 лет частота несоблюдения режима приема лекарств возрастает в два раза при ежедневном приеме трех и более медикаментов, тогда как у больных моложе 65 лет она одинакова при приеме и одного, и двух, и трех, и большего количества лекарств [1]. Иногда некомплаентность связана с желанием уменьшить или избежать побочных реакций, некоторые больные сознательно снижают дозы препаратов во избежание негативных эффектов – около 10% пациентов, принимающих дигоксин, сознательно нарушают режим приема препарата [2].

Также причинами отсутствия комплайенса могут быть нежелательные реакции, недостаточная эффективность, высокая стоимость назначенного препарата, забывчивость и нечеткие инструкции врача [22].

Так, пожилые испытывают определенные трудности с извлечением ЛС из упаковки или блистера, отмечено, что около трети из них при открытии пузырьков упаковок с таблетками или капсулами не справляются с этим, очень часто ЛС из пузырьков рассыпают на пол или давят [6,7]. Использование в развитых странах специальных емкостей для извлечения ЛС – распределителей (диспенсеров) с указанием времени и даты приема, у пожилых пациентов, не выявило преимуществ, т.к. при приеме части больных приходилось переворачивать их вверх дном и таблетки падали. Частично их стали заменять на электронные пеналы-органайзеры, содержащими дату и время приема ЛС на этикетке и подающие электронный сигнал о необходимости приема ЛС. Также получила распространение в домах престарелых лекарственная упаковка с горлышком, через которое ЛС могут легко выниматься при повороте или быстром выдвижении.

В пожилом возрасте пациенты испытывают трудности при глотании таблеток большого диаметра, так у них имеется сухость во рту, в свою очередь, пациенты с плохим зрением или артритическим поражением суставов испытывают проблемы при использовании маленьких таблеток. Замедление моторики в ЖКТ у пожилых приводит к тому, что растворение таблеток начинается уже в пищеводе, что приводит его раздражению и формированию гастроэзофагальной рефлюксной болезни, и даже рекомендации о приеме ЛС в вертикальном положении, или сидя в кровати и употреблении вместе с ЛС не менее 100 мл воды, полностью не снимают эту проблему [6].

Учитывая, что у пожилых пациентов имеют место когнитивные нарушения, у них возникает предубежденность в отношении некоторых цветов – пожилые ассоциируют зеленый цвет с ядом, а красные таблетки с опасностью.

В одном из исследований об особенностях лечения пожилых семейных пар 25% опрошенных не смогли ответить на вопрос о цели назначения им ЛС, а часть пациентов использовала ЛС, предназначенные другому супругу. По мнению Л.Б. Лазебника и Ю.В. Конева, у пожилых, наряду с отказом от приема ЛС существует «фармакомания» – биологическое и/или психологическое привыкание к препарату [6].

Кроме того, у пожилых людей имеют значение снижение

памяти и интеллекта, слуха, зрения, социальная изоляция, что ведет к нарушению инструкций врача, проявляющееся в досрочном прекращении приема ЛС, несвоевременном их приеме, пропуске доз, приеме избыточной дозы, переходе на другие средства, в том числе отпускающиеся без рецепта [17]. Важной причиной низкой приверженности считают большое число назначенных ЛС [17].

Учитывая, что у больных в этом возрасте имеет место сухость во рту, в связи со снижением функции слюнных желез, что затрудняет глотание твердых ЛС (таблеток, капсул), альтернативой для пожилых может быть использование микстур, растворов, эликсиров, настоек и сиропов. Однако использование жидких ЛС геронтами также затруднено, т.к. при этом очень трудно приготовить точную дозу препарата – пациенты могут использовать мерную ложку не того размера, определенные проблемы пациенты испытывают и при необходимости выливать жидкость из бутылки или другой емкости, наполнять мерную ложку до краев. Эта процедура становится трудновыполнимой, если у пациента плохое зрение, артрит или тремор. Частично такую проблему можно разрешить с помощью применения градуированных пластиковых мерных стаканчиков, а также специально выпускаемых насадок-носиков сосудов на флаконы с жидкостями (такие приспособления достаточно широко и успешно используются в геронтологических центрах США) [6].

Старение организма характеризуется постепенным понижением интенсивности обменных процессов, что выражается в снижении показателей основного обмена, потребления кислорода, выделении углекислоты, уменьшении интенсивности белкового обмена, накопления липидных компонентов в тканях, снижении скорости утилизации глюкозы, в падении активности ферментов биологического окисления в тканях печени, почек, сердца и др. В среднем, ценность пищевого рациона в 60-69 лет и 70-80 лет составляет соответственно 85% и 75% от таковой в 20-30 лет. Старейший организм особенно чувствителен к избыточному питанию, которое ведет к ожирению, атеросклерозу, сахарному диабету и другим заболеваниям. В процессе старения в организме снижается способность ассимилировать белки, в результате чего увеличиваются эндогенные потери белковых, минеральных компонентов пищи и витаминов. Развитие витаминной недостаточности может привести к дезадаптации ферментных систем и связанных с ней нарушений окислительных процессов, что, в свою очередь, может вызвать хронические гиповитаминозные состояния [7].

Указанные нарушения способствуют появлению признаков преждевременного старения организма. Ряд ЛС, например, ацетилсалициловая кислота, всасывается через слизистую оболочку ЖКТ путем пассивной диффузии неионизированных жирорастворимых молекул через мембрану клеток. Некоторые ЛС – наком, мадопар, 5-фторурацил, рибофлавин, аскорбиновая кислота, препараты железа – всасываются путем активного транспорта с помощью транспортных систем клеточных мембран. Если пища содержит компоненты, также всасывающиеся путем активного транспорта (мясной, растительный и молочный белок), то возникает конкуренция между элементами пищи и лекарством за один транспортный механизм, поэтому ЛС, всасывающиеся путем активного транспорта, принимают натощак, или в часы, не связанные с приемом пищи [7].

Классическим примером лекарственно-пищевого взаимодействия – является взаимодействие антибиотиков группы тетрациклина с молочными продуктами. Под влиянием желудочного сока казеиноген, содержащейся в молоке, превращается в казеинат кальция, выпадает хлопьями и образует не всасывающийся комплекс. В результате молоко и молочные продукты на 20-80% снижают всасывание анти-

биотиков. С другой стороны, молоко увеличивает скорость и полноту всасывания некоторых лекарств. К ним относятся НПВС, гормоны коры надпочечников [5].

В чае содержится танин, который образует в желудке трудно всасывающиеся комплексы с ЛС. К ним относятся препараты, содержащие алкалоиды (например, папаверин, платифиллин, кодеин), а также нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин и др.) и бутирофеноны (галоперидол), их нельзя запивать чаем, так как при этом резко уменьшается скорость и полнота всасывания лекарств, их терапевтическая эффективность [5].

Некоторые фруктовые и тонизирующие напитки содержат ионы железа и кальция, которые в ЖКТ образуют нерастворимые комплексы с антибиотиками-макролидами, линкомицином. Пища, богатая витамином В<sub>6</sub>, уменьшает терапевтический эффект препаратов, содержащих L-ДОФА (наком, мадопар и др.), так как под влиянием этого витамина ускоряется превращение L-ДОФА в дофамин, который плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому, в рационе пожилого больного, получающего препараты L-ДОФА, следует ограничить злаки, мясо, рыбу, дрожжи – источники витамина В<sub>6</sub>.

Тирамин и серотонин, содержащиеся в пище, могут серьезно повлиять на фармакодинамику некоторых лекарственных средств, уменьшить их терапевтическую эффективность и спровоцировать усиление побочных эффектов в виде подъема АД. К таким лекарственным средствам относятся антидепрессанты, психостимуляторы, изониазид. Тираминсодержащими продуктами являются все виды сыров, брынза, маринованная и копченая сельдь, мясные и рыбные консервы, икра красная и черная, высокосортные колбасы, кофе, шоколад, пиво, вина (рислинг, херес), а также бананы, ананасы, финики, цитрусовые, виноград, белая и красная смородина. Серотонином богаты арахис, бананы и ананасы [5].

Включение в рацион питания белокочанной капусты, шпината обуславливает колебания протромбинового времени у больных, получающих антикоагулянты. Это объясняется тем, что потребление листовых овощей значительно повышает содержание в организме витамина К – антагониста антикоагулянтов. Поэтому пациентам, которым назначены антикоагулянты, не следует вводить в рацион капусту и другие листовые овощи.

Некоторые липофильные препараты рациональнее принимать после еды, поскольку пища стимулирует отток желчи, а желчные кислоты способствуют растворению жирорастворимых молекул лекарственного вещества. К таким препаратам относятся верошпирон, противогрибковые, противопрозоидные средства, производные нитрофурана. Пища снижает скорость всасывания, но увеличивает ее полноту и таким образом пролонгирует эффект производных бензодиазепина. Эти препараты также следует принимать после еды [5].

Таким образом, можно сказать, что общие принципы назначения ЛС пожилым больным не отличаются от таковых в других возрастных группах. Отличие состоит в том, что у пожилых пациентов одновременно встречается нескольких заболеваний, требующих применения нескольких лекарств, имеются изменения в лекарственном ответе, высокая вероятность возникновения побочных реакций, и все это требует более тщательного мониторинга лекарственной терапии. Основной целью при лечении таких пациентов является облегчение симптомов и улучшение качества жизни.

В следующей части обзора мы представим вопросы особенностей фармакинетики, фармакодинамики и проблемы лекарственного взаимодействия ЛС в пожилом и старческом возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарств в гериатрической практике // Фарматека. – 2008. – №8. – С.13-19.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 530 с.

3. Дворецкий А.И. Ятрогении в гериатрии // Клин. геронтол. – 1997. – №4. – С.3-10.
4. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: МИА, 2008. – 656 с.
5. Конев Ю.В., Ли Е.Д., Кузнецов О.О. и др. Особенности питания в пожилом и старческом возрасте // Рус. мед. журн.

нал. – 2009. – Т. 17. №2. – С.145-148.

6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Гериатрическая фармакотерапия // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. №1. – С.139-149.

7. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Практическая гериатрия. – М.: Ньюдиамед, 2002. – С.379-409.

8. Моисеев В.С. Клиническая фармакология в гериатрии // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – №4. – С.62-67.

9. Beckett N., Peters R., Fletcher A., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. №18. – P.1887-1898.

10. Beers M., Avorn J., Soumerai S., et al. Psychoactive medication use in intermediate-care facility residents // JAMA. – 1988. – Vol. 260. – P.3016-3020.

11. Bergendal L., Friberg A., Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden // Pharm. World Sci. – 1995. – Vol. 17. №5. – P.152-157.

12. Cleeland C., Gonin R., Hatfield A. Pain and its treatment in metastatic cancer // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P.592-596.

13. Col N., Fanale J., Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug relation in hospitalization of the elderly // Arch. Intern. Med. – 1990. – Vol. 150. – P.841-845.

14. Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J., et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA group // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P.793-796.

15. Gurwitz J., Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug relation // Ann. Intern. Med. – 1991. – Vol. 114. – P.956-966.

16. Gurwitz J., Col N., Avorn J. The exclusion of the elderly

and women from clinical trials in acute myocardial infarction // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P.1417-1422.

17. Gurvitz J., Glynn R., Monane M., et al. Treatment for glaucoma: adherence by elderly // Am. J. Public Health. – 1993. – Vol. 83. – P.711-716.

18. Hanlon J.T., Lindblad C.I., Hajjar E.R., McCarthy T.C. Update on drug-related problems in the elderly // Amer. J. Geriatr. Pharmacother. – 2003. – Vol. 1. №1. – P.38-43.

19. Hanlon J., Schmader K., Gray K., et al. Advers drug reactions // In: Therapeutics in the elderly / Delafuente J., Stewart R., eds. – N-Y.: Harvey Whitney, 2000. – P.289-314.

20. Mohundro M., Ransey L.A. Pharmacologic considerations in geriatric patients // Adv. Nurse Pract. – 2003. – Vol. 11. №9. – P.21-28.

21. Montamat S., Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly // Clin. Geriatr. Med. – 1992. – Vol. 8. – P.143-158.

22. Ostrom J., Hammarlund E., Christensen D., et al. Medication usage in the elderly population // Med. Care. – 1985. – Vol. 23. – P.157-164.

23. Ray W., Griffin M., Schaffner W., et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 262. – P.3303-3307.

24. Rollanson V., Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist // Drug Aging. – 2003. – Vol. 20. №11. – P.817-832.

25. Sackett D., Snow J. The magnitude of compliance and noncompliance // In: Compliance in health care / Haynes R., Sackett D., eds. – Baltimore: 1970. – P.11-12.

26. Walker J., Wynne H. Review: the frequency and severity of adverse drug reactions in elderly people // Age Aging. – 1994. – Vol. 23. – P.255-259.

**Информация об авторах:** 660022. г. Красноярск, ул. П. Железняк 1а, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета; телефон: /391/ - 227-07-15; E-mail: devgenii@bk.ru; Давыдов Евгений Леонардович – докторант, к.м.н., доцент; Харьков Евгений Иванович – зав. кафедрой, д.м.н., профессор; Гринштейн Юрий Исаевич – зав. кафедрой, д.м.н., профессор; Кусаев Виктор Владимирович – к.м.н., доцент.

©МИРОНОВ В.И., ФРОЛОВ А.П., ГИЛЕВА И.И. – 2010

## УЧЕНИЕ О РАНАХ. ИСТОРИЯ, РАЗВИТИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ (ЧАСТЬ II)

В.И. Миронов, А.П. Фролов, И.И. Гилева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

**Резюме.** В статье в историческом аспекте и развитии представлены основные положения учения о ранах, начиная с древнейших времен и до настоящего времени. История лечения ран включает несколько периодов. На ранних этапах использовались эмпирические знания, на более поздних – знания, основанные на понимании патофизиологии раневого процесса. Современные подходы к лечению ран базируются на комплексном учете макро- и микропроцессов, протекающих в поврежденных тканях.

**Ключевые слова:** раны, раневая инфекция, история лечения ран.

## SCIENCE OF WOUND TREATMENT. HISTORY, DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES (REPORT II)

V.I. Mironov, A.P. Frolov, I.I. Gylieva  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Basic statements concerning wound treatment science are presented in this article. Wound treatment history includes empiric period and scientific one. Up-to-date approaches to treatment of wound are based on taking into account macro- and microprocesses in damaged tissues.

**Key words:** wound, wound infection, wound treatment history.

Противоположный метод лечения ран в этот период стал применять основоположник асептики Э. Бергман, работавший на другом участке фронта той же русско-турецкой войны. К лечению ран Бергман подходил с позиций асептики. Развитию этого направления в хирургии способствовало с одной стороны то, что среди боевых ранений пулевые повреждения преобладали над осколочными, а с другой стороны то, что произошли изменения в характере самих пулевых ранений. Если ранее пули были крупнокалиберными и низкоскоростными, приводили к большим разрушениям тканей, то после изобретения бездымного пороха калибр пуль уменьшился, а, значит, существенно увеличилась их

начальная скорость, что привело к точечным входным и небольшим выходным отверстиям, небольшим разрушениям тканей по периферии раневого канала.

Э. Бергман считал, что огнестрельные раны являются практически стерильными и потому активное хирургическое вмешательство при свежих ранениях следует выполнять по строгим показаниям. При лечении ран Бергман накладывал асептические окклюзионные повязки и достиг отличных результатов.

Распространению консервативного направления лечения ран помогли и работы Ф. Эсмарха, предложившего в 1876 г. индивидуальный перевязочный пакет. Стронники асепти-

ческого метода главной целью лечения считали предупреждение попадания в рану микробов. Отсюда возник известный постулат: «Первичная повязка решает судьбу раненого». Концепция Э. Бергмана и Ф. Эсмарха в лечении огнестрельных ран стала преобладающей в военно-полевой хирургии.

Консервативной тактике ведения ран способствовали также успехи в развитии физической антисептики. Л.П. Лепёхин в 1868 г. рекомендовал использовать для лечения гнойных ран отсасывающие тампоны из марли и льняной ткани, смоченные антисептическими растворами (ксероформ, йодоформ и др.). Н.В. Склифосовский в 1872 г. на основании физических законов капиллярности и осмотических свойств перевязочного материала из льняных тканей подтвердил его отсасывающее действие и охарактеризовал тампоны как «конгломерат» дренажей. Он рекомендовал тампонировать раны «...с сильно ушибленными, раздавленными тканями, пропитанными кровоподтеками».

Под воздействием учения Д. Листера появилось большое количество антисептиков и перевязочных материалов. Для лечения ран применяли карболовую кислоту, йодоформ, ксероформ, йод, лизол, перекись водорода, раствор Роттера, анилиновые красители, ихтиол, перуанский бальзам, препараты серебра, этиловый спирт, камфорный спирт, препараты свинца, нафталин и др. При перевязках использовали марлю, вату, пеньку, лен, торф, соломенный уголь, глину, мох, шерсть, асбест и др. Описаны применение трубчатых дренажей и метод постоянного орошения раны. В лечении ран стали применять физиотерапевтические методы, появились первые прототипы современных аппаратов для лечения ран в управляемой бактериальной среде.

В 1881 г. Ф. Эсмарх предложил накладывать на раны «торфяную противогнилостную повязку» – сушеный торф, пропитанный сулемой и помещенный в мешки из сулемовой марли. Повязка Эсмарха по сути явилась прототипом современных абсорбирующих вторичных пакетированных повязок.

В 1883-1984 гг. швейцарский хирург Т. Кохер предложил использовать марлевый тампон с целью противогнилостной тампонады ран. Смоченную раствором антисептика вату обворачивали йодоформенной марлей и помещали в рану. Применение такого метода позволило Кохеру разработать технику отсроченного шва. После операции в рану засыпали антисептический порошок или вводили антисептический тампон. Спустя двое суток тампон извлекали и рану зашивали. Кровотечение за это время останавливалось, отделяемое впитывалось тампоном, и рана оказывалась сухой, что способствовало ее первичному заживлению.

В 1894 г. в книге «Физическая антисептика при лечении ран» М.Я. Преображенский дал теоретические обоснования лечения инфицированных ран повязками.

В 1906 году Люмбером была предложена первая атраматическая повязка, разработанная на основе ткани редкого плетения (тюля), импрегнированной мягким парафином, содержащим 1,25% перуанского бальзама (повязка тюле-грасс, tulle-gras). Парафин не позволял повязке прилипать к ране, а бальзам обладал антисептическим действием и стимулировал рост грануляций. Широкое распространение tulle-gras получила в годы первой мировой войны при лечении ожогов. Она послужила прототипом появившихся в последующем атраматических повязок.

Консервативный подход преобладал и при лечении ран мирного времени. Так Г. Тильманс в «Руководстве общей хирургии» писал, что дезинфекция свежей операционной раны не нужна, если оперировать асептично, так как в рану не могут попасть никакие микробы.

Между тем в 1912 г. Н.Н. Петров в эксперименте на животных доказал, что уже через 6 часов марлевые тампоны превращаются в пропитанные гноем пробки, препятствующие оттоку раневого экссудата (уместно вспомнить, что слово тампон с французского переводится буквально как «затычка»). К аналогичным выводам пришли хирурги и на основании клинических наблюдений. Менять же тампоны каждые 4-6 часов – дело мало реальное.

Однако, устоявшиеся взгляды на консервативное ведение ран не менялись. Причины такого подхода, вероятно, крылись в недостаточном знании законов заживления раны и развития раневой инфекции.

Концепция Э. Бергмана и Ф. Эсмарха о консервативном лечении огнестрельных ран просуществовала до начала первой мировой войны. Уже первый опыт оказания медицинской помощи в боевых условиях показал полную несостоя-

тельность консервативной тактики. Вследствие насыщения армий артиллерией резко возросло количество осколочных ранений. Ранения сопровождались тяжелыми гнойными осложнениями, появилось значительное количество случаев газовой гангрены. Соблюдение консервативных принципов лечения в этих условиях привело к тому, что госпитали буквально захлестнули потоки гноя. Огромное число раненых гибло от газовой гангрены и тяжелых гнойных осложнений. На смену положения о стерильности огнестрельной раны пришло признание того, что все огнестрельные раны являясь первично инфицированными, как и любая случайная рана. Это важнейшее положение было окончательно доказано в 1917 г. Д. Грандом (J. Grand) в результате бактериологических исследований.

Во всех военно-медицинских доктринах со второй половины войны были пересмотрены принципы лечения ран, и признан необходимым переход от окклюзионных повязок к активному хирургическому лечению. Врачи вернулись к старым позициям ведения ран, предложенным П. Дезо, Д. Ларрем, Н.И. Пироговым, К.К. Рейером и другими сторонниками хирургического лечения. Рану стали вновь рассекать, удалять омертвевшие и разможенные ткани, гематомы и инородные тела, т.е. производить оперативное вмешательство по типу старого доброго «debridement».

Признание необходимости активного хирургического лечения огнестрельных ран привело к коренному перевороту в учении о ране. После хирургической обработки лечение стали проводить открытым путем, т.е. дефект тампонируют марлевыми салфетками с антисептиками и выжидали выполнения раны грануляциями и ее эпителизации. Широкое распространение при этом получили два метода.

Первый метод (метод Райта) состоял в том, что после хирургической обработки рану рыхло выполняли тампонами, обильно смоченными гипертоническим раствором хлорида натрия. Вследствие разницы осмотического давления раствор создавал ток жидкости из раны в повязку, осуществляя тем самым «промывание» раны. Метод получил всеобщее признание. В настоящее время этот метод практически в неизменном виде часто присутствует в практике отечественных хирургов при лечении инфицированных ран, абсцессов и флегмон мягких тканей благодаря его простоте и дешевизне.

Второй метод получил название непрерывного орошения раны (А. Каррель и Дакен). После хирургической обработки полость раны дренировалась системой специальных трубок с боковыми отверстиями, рыхло тампонировалась марлей и длительно промывалась жидкостью Дакена (хлорная известь). Орошением раны стремились подавить инфекцию и удалить раневое отделяемое. В дальнейшем дефект заживал вторичным натяжением, или, как рекомендовал автор метода Алексис Каррель, на нее накладывали вторичные швы. Применение швов значительно сокращало сроки лечения, однако в первую мировую войну они не получили распространения. В настоящее время такой подход практически в неизменном виде используется хирургами в англоязычных странах при лечении абсцессов, флегмон, фасциитов.

Предложенные методики улучшили результаты лечения и получили широкое признание во всех армиях. Правда, они имели и серьезные недостатки. Во-первых, далеко не всегда удавалось подавить раневую инфекцию. Во-вторых, рана длительно заживала вторичным натяжением, а образующиеся при этом обширные и глубокие рубцы нередко приводили к тяжелым деформациям и инвалидности.

На рубеже XIX и XX веков появляются термины «инфицированная» и «гнойная» раны. Ранее хирурги по существу инфицированную и неинфицированную раны не различали. В работах Н.И. Пирогова, Л.П. Лепёхина, Н.В. Склифосовского, М.Я. Преображенского даются конкретные указания по лечению именно гнойной раны. В 1890 г. Ф.Г. Бронгауп, а несколько позже Лангенбух (1892 г.), предложили наложение первичного шва на гнойную рану после ее рассечения и удаления из нее некротизированной массы. Однако, данные предложения, не подтвержденные серьезными научными данными, не были поддержаны временниками-хирургами.

В конце XIX века были разработаны методы свободной пересадки кожи: мелкими участками кожи (Реверден, 1869; Янович-Чайнский, 1870) и более крупными тонкими лоскутами (Тирш, 1886). В 1870 г., во время франко-прусской войны, А.С. Яценко произвел свободную пересадку мелких

участков кожи на раны после огнестрельных ранений. Были описаны пластические операции с помощью швов, боковых разрезов, Z-образных лоскутов, итальянская пластика.

В 1897 г. Пауль Фридрих в экспериментах на животных установил, что в ранах, загрязненных землей, инфекция проникает в глубь тканей не сразу, а спустя 6-8 часов. Если в эти сроки иссечь края в пределах здоровых тканей, то дефект приобретает стерильный характер, подобно чистой операционной ране. На такую рану можно накладывать швы и добиваться заживления первичным натяжением. Таким образом, были сделаны первые шаги в обосновании ранней хирургической обработки по типу «стерилизации раны ножом».

Об экспериментах П. Фридриха вспомнили в середине войны, убедившись на практике, что на пути к идеальному заживлению огнестрельной раны – заживлению раны первичным натяжением – непреодолимой стеной стоит раневая инфекция. Предложения П. Фридриха, обосновавшего возможность «обогнать» инфекцию, иссекая края раны целиком в пределах здоровых тканей в течение 6-8 ч после ранения, оказались в тот период очень актуальными. После иссечения на рану может быть наложен первичный глухой шов, и она будет заживать первичным натяжением.

Первыми осуществить такой метод удалось в 1916 г. выдающимся французским хирургам Годье (Gaudier) и Лемэрту (Lemaître). Они же всесторонне разработали технику раннего иссечения огнестрельной раны с наложением первичных швов. Первичное иссечение и ушивание огнестрельной раны получило распространение во французской армии. Как по срокам лечения, так и по функциональным результатам, этот способ намного превосходил методы и Райта и Карреля-Дакена. Во французской армии существенно сократились сроки лечения раненых по сравнению с другими воюющими странами, что позволило французским хирургам утверждать, что «Франция выиграла войну своими ранеными». По мнению С.С. Юдина, это было «одно из лучших достижений военной хирургии» со времен открытия Листера.

Однако, несмотря на полученные блестящие результаты, концепция Годье-Лемэрта не получила широкого признания в других странах. Попытка тиражирования метода, особенно в мирное время, привела к ухудшению общих показателей лечения. Тому было несколько причин. Правильное выполнение иссечения раны требовало большого опыта и высокой техники, после зашивания раны необходимо было квалифицированное наблюдение за раненым в течение 5-10 дней, что далеко не всегда было осуществимо, особенно в условиях маневренной войны. Отсюда возникала опасность пропустить начало инфекционных осложнений раневого процесса. Вот почему, боясь инфекции, большинство хирургов продолжало лечить раны открытым методом.

Активная хирургическая тактика особенно остро высветила вопрос об определении жизнеспособности тканей раны и объеме хирургической обработки. Не существовало четких критериев, позволяющих во время операции определять границы мертвых тканей, хирурги учитывали лишь клинические признаки и свой опыт. И то, и другое было не точно и субъективно, поэтому объем и масштабы хирургической обработки оказались весьма переменными.

В конце войны Р. Морисон (R. Morison, 1918) описал метод лечения инфицированных ран и абсцессов, получивший название Вирр-метода. После вскрытия гнойного очага автор производил ревизию раны, удаление детрита и инородных тел, промывал рану метиловым спиртом, обрабатывал антисептической пастой сложного состава и зашивал наглухо. В большинстве случаев раны заживали первичным натяжением.

Стремление хирургов к активному лечению огнестрельных ран в первую очередь основывалось на знаниях, касаемых определения зон повреждения и границ хирургической обработки, сроков развития раневой инфекции, и степени ее распространения.

На основании детальных гистологических исследований в 1917 г. Борст впервые выделил три зоны повреждения при огнестрельном ранении: 1) пулевой канал с инородными включениями; 2) зону травматического некроза участков ткани; 3) зону молекулярных сотрясений. Принципиально новым стало описание зоны молекулярных сотрясений, что фактически в корне изменяло взгляд на заживление огнестрельной раны. Было определено значительное протяжение зоны повреждения. Классификация Борста используется и в настоящее время.

Большое значение в тот период приобрел и метод бактериологического контроля за раной. А. Каррель при разработке своего метода ставил возможность наложения вторичных швов в зависимости от данных динамического микробиологического исследования раневой флоры. В 1916 г. Поликар (Policard) предложил цитологическое исследование раневых отпечатков. Его метод явился первым и единственным критерием оценки течения раневого процесса, так как раньше этот процесс оценивался лишь клинически.

В результате опыта первой мировой войны сформировалась следующая концепция лечения огнестрельных ран.

1. Всякая огнестрельная рана первично инфицирована.
2. Ранняя (первичная) хирургическая обработка раны по типу широкого рассечения и иссечения нежизнеспособных тканей является наиболее надежным методом предупреждения развития раневой инфекции. Ее необходимо производить в первые 6-8 ч после ранения.
3. После ранней хирургической обработки рану необходимо лечить открытым методом (по Райту, Каррелю-Дакену и др.), добиваясь заживления вторичным натяжением.
4. После стихания воспалительных изменений на рану должно накладываться вторичный шов, что однако он не получило широкого распространения.
5. Наложение первичного шва после хирургической обработки в первые 6 ч. допускается для ранений определенной локализации (голова, грудь, живот).

После окончания первой мировой войны усилия хирургов были сосредоточены в основном на изучении раневого процесса, поиске новых, более эффективных антисептиков и усовершенствовании методов хирургической обработки и лечения ран.

В широкую дискуссию о возможности закрытия раны после хирургической обработки первичным швом, включились не только французские хирурги – создатели метода – но и отечественные ученые.

Н.Н. Петров в докладе на XIV съезде российских хирургов (Ленинград, 1924) указал, что основой лечения гнойной раны должна быть хирургическая обработка. При надежности ее выполнения допустимо наложение глухого шва на рану после обязательной обработки антисептиками. На том же съезде И.И. Греков указал, что упование на тампон как на дренаж нередко приводит к серьезным осложнениям, и рекомендовал лечить нагноение бестампонным методом. Однако бестампонное лечение ран не получило всеобщего признания, и большинство практических хирургов продолжали лечить гнойные раны по-старому: вскрытие гнойного очага с установкой тампонов, смоченных растворами антисептика или мазями, и заживление раны вторичным натяжением.

В 30-х годах в СССР первичная хирургическая обработка с наложением швов при производственных и транспортно-травмах получила широкое распространение. Особенно много в этом направлении сделали В.В. Гориневская и Н.Н. Бурденко. В.В. Гориневская широко пропагандировала иссечение раны с наложением глухого первичного шва, подтверждая свое мнение огромным опытом работы Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Н.Н. Бурденко (1938) в ряде публикаций обобщил практически весь опыт хирургии в этом вопросе за многие века, уточнил показания и противопоказания к применению первичного шва огнестрельной раны и возможности его использования в будущей войне. Очень важным было утверждение о необходимости выполнения хирургической обработки раны. Эта работа во многом предопределила разработку правильной тактики лечения ран в период Великой Отечественной войны.

Активное хирургическое лечение ран широко обсуждалось на Всероссийской конференции (1934) и VI Всеукраинском съезде хирургов (1937). Иссечение раны и наложение швов было признано наиболее правильным методом лечения свежих ран, таким способом удавалось добиться заживления ран первичным натяжением приблизительно в 85-95% случаев. Тем не менее, большинство участвующих в дискуссии подчеркивали, что для иссечения ран и наложения первичных швов необходимы ранняя обработка пострадавших (первые 6-8 часов), квалифицированные специалисты и наблюдение в течение нескольких дней после операции. Все эти условия трудно выполнимы при массовом поступлении раненых на войне. Опыт боев на озере Хасан (1938), на реке Халхин-Гол, гражданской войны в Испании (1936-1938) и войны с Финляндией (1939-1940) полностью подтвердил мнение тех, кто считал, что на войне не будет условий для

иссечения и зашивания огнестрельных ран. Но эти же войны вновь доказали необходимость хирургической обработки раны для предупреждения развития в ней инфекции.

Итог дискуссии в 1940 г. подвел Рене Лериш. Он указал, что только хирурги, «ставшие ветеранами в деле обработки военных ран», которые «различают достаточность произведенного иссечения», могут зашивать некоторые раны. «Допустимость первичного шва опирается на опыт хирургов».

Продолжались в это же время важные исследования в области патофизиологии раневого процесса. В 1929 г. Е. Howes и соавторы предложили оригинальную методику исследования силы натяжения раны и изучили ее динамику в ходе нормального заживления. На основании их данных была разработана классификация раневого процесса (латентный период, фазы регенерации и реорганизации, ремоделирование рубца), которая до настоящего времени остается основополагающей в практике многих зарубежных хирургов. Ранее термин «латентный период» (I фаза раневого процесса) был использован Члумским (Chlumsky, 1899) и А. Каррелем (1910) для обозначения отсутствия изменения границ раны при ее измерении в первые 2 суток после травмы. Е. Howes и соавторы установили, что в первые дни сила натяжения ран практически не изменяется, и изменение силы натяжения зависит от течения репаративных процессов. В дальнейшем было установлено, что в процессе заживления раны не бывает латентных периодов, что именно в первые часы и дни после травмы происходят изменения, подготавливающие рану к репарации.

Н.Н. Петров (1935 г.) одним из первых поставил вопрос о стимуляторах регенераторных процессов в ране, а С.С. Гирголав и его сотрудники показали сдвиги рН заживающей без нагноения раны в кислую сторону.

В 1933 г. профессор хирургии из Воронежа М.П. Соколовский разрабатывает коллоидную теорию заживления ран, выдвигая предположение, что при нагноении раны коллоиды переходят из геля в золь. Выводом из этой теории явилось утверждение, что для успешного заживления ран необходимо сохранять гелеподобное состояние раны. Метод получил широкое распространение в СССР в довоенные годы. Развитие физико-коллоидного направления в лечении ран привело к созданию соле-коллоидной повязки.

В продолжение этих суждений в 1937 г. профессор Витебского медицинского института Н.А. Энтин разработал повязку, состоящую из 10 частей желатина, 10 частей хлорида натрия и 100 частей воды. Повязки смачивались аморфным гелем и накладывались на рану. В начале – гипертонические, а затем – изотонические. Независимо и почти одновременно немецкий хирург Йорнс также предложил применение соле-коллоидов.

Существенным шагом вперед в разработке современных перевязочных материалов послужило сообщение Дж. Уинтера (1962) об ускорении эпителизации ран во влажной среде по сравнению с более медленной в условиях дегидратации. Работы Дж. Уинтера положили начало новым подходам к производству современных перевязочных средств (пленочных, губчатых, гидрогелевых, гидроцеллюлярных, гидроколлоидных и др.). Основной целью применения этих повязок стало создание и поддержание в ране оптимальной ранозаживляющей среды (интерактивные повязки).

Важнейшим направлением исследований после первой мировой войны стало создание новых, более сильных антисептиков. В 1932 г. был получен красный, а затем белый стрептоцид, сульфидин и другие препараты сульфаниламидного ряда, получившие общее название «химиопрепараты». Они оказались весьма эффективными в борьбе с раневой инфекцией. При этом в отличие от антисептиков, действующих на микроорганизмы только контактным путем, сульфаниламиды подавляли инфекцию при введении их энтерально или в парентерально. В 1930-1940-х годах сульфаниламиды получили распространение во многих странах при лечении различных, в том числе раневых, инфекций. Особенно широко их стали применять во время второй мировой войны.

В результате осмысления опыта первой мировой войны и лечения ран в мирное время среди отечественных хирургов к 1941 г. сформировалась следующая концепция: 1) Любая огнестрельная рана является первично бактериально загрязненной; 2) Имеющиеся средства профилактики инфекции недостаточны для зашивания раны; 3) Единственно надежным методом предупреждения развития инфекции в

ране является первичная (ранняя) хирургическая обработка ран; 4) Хирургическая обработка должна лечением раны под повязками с применением антисептиков и мазей; 5) Первичный шов после хирургической обработки может применяться только при ранениях головы, грудной клетки (пневмоторакс) и живота.

Эти положения нашли отражения и были официально закреплены в «Указаниях по военно-полевой хирургии», изданных в начале 1941 г., которые стали обязательны для всех военных хирургов. Идея активного хирургического лечения, провозглашенная в годы первой мировой войны, стала основополагающей при лечении ран.

В ходе второй мировой войны также был накоплен огромный опыт в лечении и ведении ран.

Первыми такой анализ провели французские хирурги. Особенно велики их заслуги в исследованиях по использованию стрептоцида при лечении ран. Отечественные ученые в 1941-1945 гг. также накопили огромный опыт лечения огнестрельных ран. Были уточнены терминология и содержание понятия «хирургическая обработка ран».

Этим термином стали обозначать только те вмешательства, которые выполнялись режущими инструментами и с обезболиванием. Операция хирургической обработки включает в себя широкое рассечение раны, удаление сгустков крови и инородных тел, иссечение нежизнеспособных тканей. Основной целью хирургической обработки стала не «стерилизация раны хирургическим путем», а удаление субстрата для развития инфекции – некротических тканей.

Вмешательства являющиеся первыми после ранения, стали называть первичной хирургической обработкой. Операции, предпринимаемые по вторичным показаниям (развитие инфекции в ране), стали обозначать как вторичную хирургическую обработку.

В зависимости от сроков вмешательства стали выделять раннюю (первые 24 ч, до видимого развития инфекции), отсроченную (24-48 ч) и позднюю (при явлениях нагноения в ране) хирургическую обработку.

В науке о ранах прочно утвердился тезис, что хирургическая обработка раны должна выполняться независимо от времени, прошедшего с момента ранения. Наличие инфекции в ране, не может быть препятствием к вторичной хирургической обработке. Операция является не только средством профилактики развития раневой инфекции, но и методом лечения гнойной раны. Этим положением стиралась грань, в течение долгого времени разделявшая понятия травматической и гнойной раны, формулировались единые принципы их лечения.

Опыт Великой Отечественной войны показал, что вторичная хирургическая обработка, освобождающая рану от мертвых тканей и обеспечивающая беспрепятственный отток отделяемого, не ведет к генерализации инфекции, а наоборот, способствует ее ликвидации. Более того, отказ от хирургического вмешательства наносит гораздо больший вред, чем показанная и полноценная вторичная хирургическая обработка раны. Именно поэтому В.Ф. Войно-Ясенецкий писал, что «решение вопроса о допустимости смелого нарушения грануляционного вала в инфицированных и гноящихся ранах надо считать важнейшим достижением военной хирургии в настоящую войну».

Во время Великой Отечественной войны после хирургической обработки раны стали накладывать повязки с гипертоническим раствором хлорида натрия, антисептиками и мазью Вишневского. Лечение было направлено на подавление инфекции и заживление раны вторичным натяжением.

С середины войны стали широко применять первичные отсроченные или вторичные швы, накладывая их после стихания воспаления в ране. Вторичные швы сохраняли преимущества первичных (укорачивали сроки лечения и обеспечивали заживление линейным рубцом) и в то же время были почти безопасны. Их широкому распространению способствовал отказ от считавшегося непререкаемым требования А. Карреля накладывать вторичные швы только с учетом динамического бактериологического контроля. Опыт советских хирургов показал, что при наложении швов достаточно руководствоваться клиническими данными. Определяющее значение для их наложения имеет не наличие раневой микрофлоры, а биологическое состояние тканей.

Применение вторичных швов дало очень хорошие результаты; сроки лечения при ранениях мягких тканей удалось сократить почти вдвое, раны заживали первичным на-

тяжением в 70-85% случаев (Т.Я. Арьев, 1951). Осложнения от вторичных швов наблюдались в 10% лишь в виде местного обострения инфекции в ране, и, как следствие, расхождения швов. Не было отмечено генерализации инфекции, необходимости ампутации конечности вследствие инфекционных осложнений или случаев смерти после наложения вторичных швов.

Таким образом, наложение швов стало важным дополнительным звеном хирургической обработки раны, позволявшим закончить операцию отсроченным закрытием раны. На этом основании во время войны было сформулировано понятие хирургической обработки раны как двухэтапного вмешательства: первичная хирургическая обработка и отсроченный или вторичный шов. Первичный шов допускался только по особым показаниям (ранения в голову, грудь, живот). Эту концепцию с хирургической точки зрения можно считать главным выводом из опыта Великой Отечественной войны. Благодаря такому подходу, в значительной мере, отечественная хирургия добилась выдающихся результатов – возврата в строй 72,3% раненых.

Война способствовала появлению и внедрению антибиотиков, что дало мощный толчок дальнейшему развитию учения о ране и ее лечении. Однако, убедительно было доказано вспомогательный характер медикаментозного лечения.

Огромный опыт Великой Отечественной войны был осмыслен и обобщен в послевоенные годы в много-томном издании «Опыт советской медицины в Великой

Отечественной войне 1941-1945 гг.», где крупнейшими отечественными учеными давалась подробная характеристика всех видов боевой патологии и ее лечения. В этот же период были досконально изучены морфология раневого процесса, клиника заживления огнестрельной раны и другие аспекты раневого процесса. С этой точки зрения до сих пор не имеют себе равных фундаментальные труды Н.Н. Аничкова, К.Г. Волковой и В.Г. Гаршина «Морфология заживления ран» (1951) и И.В. Давыдовского «Огнестрельная рана человека» (1952). Большой интерес представляет работа А.Н. Голикова (1951), в которой впервые морфологически обоснована целесообразность применения вторичных швов в лечении ран. Автором был сделан важный вывод о том, что не характер и свойства инфекции, а биологическое состояние тканей раны определяет течение раневого процесса. Иными словами, получил морфологическое обоснование принцип, который на практике был доказан в ходе войны советскими хирургами.

В послевоенный период проведен ряд исследований тонких механизмов заживления ран. Их итоги изложены в монографиях А. Needham (1952), S. Hartwell (1956), M., Allgower (1956), D. Douglas (1963), L. Thomas (1964). Огромный материал по изучению воспаления был обобщен в монографии «The Inflammatory Process» под редакцией В. Zweifach, L. Grant и R. McCluskey (1974). Перечисленные работы отечественных и иностранных ученых создали возможности для раскрытия тонких механизмов раневого процесса и открыли новые перспективы в терапии ран.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. История раневой повязки // Медицинские новости. – 2003. – №6. – С.73-81.
2. Арьев Т.Я. Лечение осложнений инфицированных ран // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. – М., 1951. – Т. 1. – С139-167.
3. Арьев Т.Я. Раны и их лечение // Руководство по хирургии. – М., 1962. – Т. 1. – С.647-684.
4. Бурденко Н.Н. Обзорные современные способов лечения ран. Собр. соч. – М.: Изд. АН СССР, 1952. – Т. 2. – С.206-210.
5. Гирголав С.С. Огнестрельная рана. – Л.: Воен.-мед. акад., 1956. – 330 с.
6. Заметки по военно-полевой хирургии / Под ред. С.С. Юдина. – 2 изд. – М.: Медгиз, 1943. – 646 с.
7. Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности (Очерки истории). – М.: 2000. – 798 с.
8. Мультимедийное руководство «Гнойная хирургическая инфекция» / Под ред. В.Д. Федорова, А.М. Светухина. – М., 2001.
9. Очерки истории Российской военно-полевой хирургии в портретах выдающихся хирургов / Под ред. Е.К. Гуманенко. – М.: Фолиант, 2006. – 344 с.
10. Петров Н.Н. Лечение ранений. – Л.: Практ. мед., 1935. – 268 с.
11. Пирогов Н.И. Начала общей военно-полевой хирургии. – М.: Изд-во АН СССР, 1941-1944. – Т. 1-2.
12. Преображенский М.Я. Физическая антисептика при лечении ран (экспериментальное исследование). – СПб.: Главное воен.-мед. управление, 1894. – 267 с.
13. Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
14. Смирнов Е.И. Война и военная медицина (1939-1945 гг.). – 2-е изд. – М.: Медицина, 1979. – 524 с.
15. Сорокина Т.С. История медицины: Учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений. – 4-е изд., стер. – М.: Академия, 2005. – 560 с.
16. Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. Гнойная рана. – М.: Медицина, 1975. – 312 с.
17. Тильманс Г. Руководство по общей хирургии. Общая оперативная техника и общая техника повязок. Общая патология и терапия / Под ред. А.А. Введенского; Пер. с нем. – М.: 1910. – 899 с.
18. Трауэта Х. Теория и практика военной хирургии. – М.: Медгиз, 1947. – 348 с.
19. Федоров В.Д., Светухин А.М., Глянцев С.П. Учение о ране от А.В. Вишневского до наших дней // Хирургия. – 2004. – №8. – С.56-61.
20. Фролов А.П. Основы десмургии: Учебное пособие. – Иркутск, 2008. – 86 с.
21. Bishop W.J. A history of surgical dressings. – Chesterfield: Robinson & Sons Ltd, 1959.
22. Carrel A. Traitement abortif de l'infection des plaies // Presse med. – 1915. – Vol. 47. – P.391-392.
23. Davis J.S. Plastic surgery. – London: Acad. Press, 1879. – 230 p.
24. Elliott I.M. A short history of surgical dressings. – London: The Pharm. Press, 1964.
25. Hirsch E.F. "The Treatment of Infected Wounds," Alexis Carrel's Contribution to the Care of Wounded Soldiers During World War I // J. Trauma. – 2008. – Vol. 64. – S.209-210.
26. Lawrence J.C. What materials for dressings? // Injury. – 1982. – Vol. 13. №6. – P.500-512.
27. Lister D. On the antiseptic principle in the practice of surgery // Lancet. – 1867. – Vol. 2. – P.353-356.
28. Peacock E., van Winkle W. Wound repair. – Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders, 1976. – 699 p.
29. Scales J.T. Wound healing and the dressing // Br. J. Ind. Med. – 1963. – Vol. 20. №4. – P.82-94.
30. Tallon R.W. Wound care dressings // Nurs Manage. – 1996. – Vol. 27. №10. – P.68-70.
31. Wheeler E.S. The development of antiseptic surgery // Am. J. Surg. – 1974. – Vol. 127. №5. – P.573-579.
32. Winter G.D., Scales J.T. Effect of air drying and dressings on the surface of a wound // Nature. – 1963. – Vol. 197. №5. – P.91-92.
33. Winter G.D. Some factors affecting skin and wound healing // J. Tissue Viability. – 2006. – Vol. 16. №2. – P.20-23.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, e-mail: drvim@rambler.ru, Миронов Виктор Иванович – профессор, д.м.н.; Фролов Александр Петрович – ассистент, к.м.н.; Гилёва Ирина Игоревна – аспирант.

# ПЕДАГОГИКА

© ФЕДОРОВ И.В. – 2010

## ОБУЧЕНИЕ ВРАЧЕЙ НОВЫМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ «ИЗ РУК В РУКИ»

И.В. Фёдоров

(Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, ректор – д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов, кафедра эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Чугунов)

**Резюме.** В статье изложены основные принципы краткосрочного интенсивного обучения врачей хирургических специальностей. На основании собственного 17-летнего опыта рассмотрены критерии эффективности переподготовки 2805 врачей России и стран СНГ.

**Ключевые слова:** эндоскопическая хирургия, обучение, эффективность.

## TEACHING OF PHYSICIANS TO NEW SURGICAL TECHNOLOGIES «FROM HANDS TO HANDS»

I. V. Fedorov

(Khazan State Medical Academy)

**Summary.** The article presents the results of short-term teaching 2805 physicians of surgical speciality to endosurgical technologies. On the base of 17 year experience there have been considered the criteria of efficacy of re-teaching of 2805 physicians of Russia and countries of Union of Independent States.

**Key words:** endoscopic surgery, teaching, efficacy.

Последние десятилетия в истории медицины характеризуются появлением новых технологий, основное преимущество которых заключается в снижении травматичности диагностических и лечебных процедур при сохранении их информативности и радикальности. К таким направлениям следует отнести эндоскопическую хирургию со всеми её подразделами, внутрипросветную оперативную эндоскопию, рентгенохирургию, пункционную хирургию под контролем УЗИ и КТ, прецизионное ультразвуковое исследование в различных специальностях (УЗИ простаты, молочных и щитовидных желез, интраабдоминальное УЗИ).

Кроме материально-технического обеспечения внедрения новых технологий требует подготовки значительного числа специалистов, от эффективности обучения которых зависит судьба и жизнеспособность метода как в отдельно взятой клинике, так и на уровне региона и всей страны в целом. Дефектное обучение имеет своим следствием задержку внедрения технологии, использование оборудования не по назначению или не в полном объёме. За последние десятилетия нам неоднократно приходилось сталкиваться с ситуацией, когда дорогостоящая медицинская техника буквально «пылилась в углу» к неудовольствию администрации и разочарованию врачей. Другое, быть может, ещё худшее последствие дефектного обучения – осложнения при использовании новых технологий. Во многих стационарах неудачный старт привёл к полному отказу от внедрения, например, эндоскопической или рентгенологической хирургии.

Перед каждым руководителем, осознающем необходимость внедрения новейших технологий и получившем в своё распоряжение соответствующее оборудование, рано или поздно встаёт вопрос: кто из врачей будет развивать новый метод? Проще говоря, на ком следует вырастить новую технологию? И далее – кого, где и как обучать?

Наш опыт работы в Центре обучения новым медицинским технологиям на протяжении 17 лет позволяет ответить на эти вопросы.

**Кого?** Безусловно, новые технологии должны быть выращены на наиболее энергичных, работоспособных и разумных членах коллектива. Как правило, это врачи в возрасте 30-40 лет, имеющие опыт работы в классической хирургии. С возрастом нарастает консерватизм и равнодушие, хотя главное – не дата рождения, а профессиональная неуспокоенность, стремление к новому и неизведанному в хирургии. Так из 2805 курсантов, прошедших переподготовку в нашем Центре, 325 имели возраст старше 50 лет, а 24 – старше 60. Всячески следует приветствовать изучение способными врачами смежных направлений, получение ими второй медицинской специальности, как-то: хирургия – гинекология, гинекология – УЗИ, хирургия – внутрипросветная эндоскопия. Это ускорит внедрение новой технологии, повысит эф-

фективность использования оборудования.

**Где и как?** Хотя в стране существует множество учебных учреждений, отвечающих за последипломное образование врачей, выбрать нужный Центр не просто. Многомесячные циклы усовершенствования, существующие в рамках государственных ВУЗов, дают, как правило, академическое классическое образование по той или иной специальности. В их программу могут быть включены и новые технологии, но стоит ли посвящать 2-3 месяца изучению техники лапароскопической холецистэктомии или эндоскопическому гемостазу при кровоточащих язвах желудка? Современный темп жизни диктует необходимость быстрого освоения метода, его внедрение в собственном отделении, и – дальнейшее движение вперёд. Так в 1990 г. в США возникла необходимость переподготовки 10.000 врачей по эндоскопической хирургии. Эта задача была выполнена в режиме “week-end”. Курсы (в основном – работа на тренажёрах) начинались в пятницу вечером и заканчивались через двое суток.

**Принципы обучения.** На основании собственного опыта нами были сформулированы основные принципы организации обучения новым технологиям в хирургии:

1. Обучение должно быть краткосрочным (одна-две недели, не более) и интенсивным (8-9 часов работы ежедневно).
2. Преподавать должны не столько сотрудники кафедр, обладающие теоретическими знаниями, сколько практические врачи, заведующие отделениями, имеющие возможность передать новую технологию буквально из рук в руки, создав необходимый поток тематических больных в нужное время.
3. В программе цикла акцент следует делать на освоение практических навыков – участие в операциях, манипуляциях, диагностических процедурах, работа на тренажёрах и органокомплексах.
4. Количество курсантов в группе необходимо ограничить 5-6 врачами, что необходимо для обеспечения качества переподготовки.
5. Программа цикла должна включать только темы, непосредственно связанные с изучаемой технологией. Вопросы этиологии, патогенеза, классической диагностики и лечения должны быть оставлены для продолжительных сертификационных циклов.
6. Обучение должно быть платным, а плата не должна носить символический характер.

Таким образом, по нашему мнению, новым технологиям следует обучать на краткосрочных интенсивных платных циклах. Каждый из этих принципов чрезвычайно важен для организации эффективного обучения. Темп жизни и экономическое состояние общества не позволяет тратить несколько месяцев на освоение узкой специальности, тем более – в другом городе.

**Кадры и базы.** Безусловно, для обучения должны быть использованы лучшие клинические базы и врачи-профессионалы. Двоевластие, существующее ныне в российской медицине, привело к тому, что сотрудники кафедр оказались во многом отрезаны от практической работы, что в первую очередь отразилось на качестве обучения врачей и студентов. Поэтому лучшей базой для переподготовки специалистов – та, которую возглавляет преподаватель ВУЗа, по совместительству заведующий отделением или всей клиникой. Либо (что хуже) заведующий отделением, совмещающий работу преподавателем кафедры.

Так из 22 специалистов, преподающих в нашем Центре, 4 являются освобождёнными сотрудниками медицинской академии, 6 – практические врачи и ещё 12 совмещают преподавание отделением с работой на кафедре в должности профессора, доцентов и ассистентов. Из последних двенадцати у трёх основной работой считается ВУЗ, а ещё у 9 – клиники города. В любом случае, при подборе преподавателей для нашего Центра мы ориентируемся не на формальную принадлежность специалиста к той или иной кафедре, ВУЗу, не на учёную степень или должность, а на его сопричастность новым технологиям. На его способность передать практические навыки непосредственно «из рук в руки», то есть быть транслятором знаний. Понятно, что преподаватель кроме всего прочего должен иметь возможность организовать мощный поток тематических больных в конкретное время и

в конкретном месте.

Чрезвычайно важно, чтобы обучение было платным. Затраченные средства служат хорошей мотивацией для курсанта. Достойное вознаграждение – важный стимул для преподавателя, поэтому важно, чтобы средства попали по назначению, а не растворились в бесконечных бюрократических коридорах.

По нашему мнению, знания, приобретённые хирургом на протяжении всей жизни ценой бессонных ночей, тяжелого труда, здоровья, ценой самоограничения и жертв; полученные благодаря интеллекту, трудолюбию и таланту, не могут быть переданы кому-либо бесплатно. Ещё профессор Антонио Миннегетти говорил: «Университеты дают лишь основы знаний по любому предмету. Если же кто-либо желает стать настоящим мастером в своей области, ему следует обращаться к частному профессионалу. Это касается и медицины, и психологии, и юриспруденции, и политики». Действительно, если Вам достаточно массовой культуры, массового образования, государство Вам его обеспечит. Но если Вы стремитесь к более совершенным знаниям и возможностям, Вы должны сами приложить усилия к их достижению. Во всём западном мире после получения высшего образования специалисты усовершенствуются в рамках частных профессиональных организаций, какими в наших условиях являются Центры обучения новым медицинским технологиям.

**Информация об авторе:** fiv-endosur@yandex.ru; Фёдоров Игорь Владимирович – профессор, руководитель Центра обучения эндоскопической хирургии, гинекологии и урологии.

## АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ИСЛАМОВ Ш.Э. – 2010

### ПРОБЕЛЫ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ КОМИССИОННЫХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ ПО ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ПРАВОНАРУШЕНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

*Ш.Э. Исламов*

(Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, ректор – д.м.н., проф. А.М. Шамсиев, кафедра судебной медицины и патологической анатомии, зав. – к.м.н., доц. С.И. Индиаминов)

**Резюме.** Производство комиссионных судебно-медицинских экспертиз при профессиональных правонарушениях медицинских работников является одним из сложных видов экспертиз. Результаты исследования показали на существование ряда проблем при производстве подобных экспертиз процессуального, организационного, методологического характера. Важную роль при проведении такого рода экспертиз играет применение лечебно-диагностических стандартов при судебно-медицинской оценке дефектов медицинской помощи. Единый методический подход при этом будет способствовать установлению обстоятельств ненадлежащего оказания медицинской помощи и разработке практических рекомендаций по их устранению.

**Ключевые слова:** комиссионная судебно-медицинская экспертиза, профессиональные правонарушения медицинских работников, дефект медицинской помощи.

### FLAWS IN CONDUCTION OF FORENSIC MEDICAL EXPERT EXAMINATION OF PROFESSIONAL OFFENCE BY MEDICAL PERSONNEL

*Sh.E. Islamov*

(Samarkand State Medical Institute)

**Summary.** Conducting of forensic medicine expertise in the professional infringement of the law by medical personnel is one of the most difficult types of expert examinations. The results of examination revealed the existence of a number of problems in performing such expert examinations of proceeding, organizational and methodical character. Use of medical diagnostic standards in forensic medical estimation of medical care defects is of particular importance in performing expert examinations of this kind. Unified methodical approach in this case will contribute to determination of circumstances of inadequate rendering medical care and development of practical recommendations in order to eliminate them.

**Key words:** Forensic Medicine Expert Examinations, professional offence of medical personnel, defects of medical care.

Судебно-медицинская экспертиза (СМЭ) профессиональных правонарушений медицинских работников (ППМР) играет важное значение при решении вопроса об

ответственности врача или среднего медицинского персонала, нарушивших свои профессиональные обязанности [17]. Н.В. Эльштейн сделал заключение, что бездействие является

причиной жалоб и возбуждения судебных дел против врачей гораздо чаще, чем те или иные действия [16].

Вопросам ненадлежащего оказания медицинской помощи (МП) больным и СМЭ неблагоприятных исходов при этом посвящено ряд исследований судебных медиков [4]. Практическая значимость заключения эксперта (ЗЭ) во многом зависит от решения ряда организационных вопросов, важнейшим среди которых является предоставление в распоряжение экспертов всех необходимых материалов [3,10].

Исследователи также отмечают, что при производстве экспертиз одни и те же действия медицинских работников, повлекшие схожие неблагоприятные последствия, СМЭ трактует по-разному [1,2]. Хотя многие авторы указывают, что не полностью изучена проблема квалификации дефектов медицинской помощи по степени причинения вреда здоровью и установлению её тяжести [7,14].

В настоящее время из-за увеличения количества исков о возмещении ущерба, отмечено также увеличение числа комиссионных судебно-медицинских экспертиз (КСМЭ) по гражданским делам о причинении вреда здоровью при ненадлежащем оказании медицинской помощи [8].

В некоторых странах из-за внедрения медицинского страхования отмечается рост числа исков граждан в судебные органы по поводу возмещения ущерба, вследствие ненадлежащего оказания [11].

Причины возрастания количества случаев преследования в уголовном и гражданском процессе медики и юристы видят не только в активизации населения, в широком применении агрессивных, инвазивных методов с грозными осложнениями, но и в увеличении числа недобросовестных врачей, практикующих, несмотря на приостановление или ограничение условий действия лицензии [6].

Объективное решение вопроса об установлении причинно-следственных связей в судебной медицине имеет важное социальное-правовое значение и является одним из важных факторов повышения качества СМЭ [5].

Цель работы: исследование заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз, проведенных по поводу профессиональных правонарушений медицинских работников.

### Материалы и методы

Материалами для исследования послужили заключения комиссионных судебно-медицинских экспертиз (КСМЭ), составленных по поводу профессиональных правонарушений медицинских работников, проведенных во всех 12 областях, Республиканском Бюро Республики Каракалпакстан, Бюро г. Ташкента и Главном Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в период с 1999 по 2008 гг. По специальной компьютерной программе с использованием разработанных нами карт-анкет, включающих классифицирующие параметры, исследовались 2369 заключений КСМЭ по материалам дел о нарушениях персоналом своих профессиональных обязанностей.

Из 2369 КСМЭ, назначенных в отношении медицинских работников в 49,4% (1171) случаев обнаружены дефекты медицинской помощи. В связи с вышеуказанными заключениями изучены протоколы 620 заключений и 147 актов судебно-медицинского исследования трупов и живых лиц, других видов судебно-медицинских документов – результатов гистологических, химических исследований и т.п.

Изучены по протоколам КСМЭ данные первичных медицинских документов – истории болезни, карты амбулаторного больного, истории родов, истории развития новорожденного, медицинские карты ребенка, истории развития ребенка, медицинские карты прерывания беременности, карты вызова скорой медицинской помощи, протоколы патолого-анатомического исследования (ПАИ) трупа, а так же данные клинических анализов, рентгенологических и других специальных исследований.

Проанализированы также протоколы клинико- и поликлинико-анатомических конференций, актов ведомственных расследований, приказов руководителей Министерства здравоохранения, отделов здравоохранения и лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) по фактам допущения дефектов оказания медицинской помощи.

Для полноценного изучения дефектов в оказании медицинской помощи, с учетом особенностей медицинской деятельности, нами была разработана модификация классификации дефектов медицинской помощи, предложенной Ю.И.

Соседко [12]. В ней отражены специальности, сущность дефектов, причины их возникновения, место их допущения, а также влияние их на исход.

Статистическую обработку полученного цифрового материала производили с помощью пакета статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel 2003, с вычислением средних ошибок для средних арифметических ( $M \pm m$ ). Значимыми считались также различия при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Порядок производства комиссионной судебно-медицинской экспертизы по поводу профессиональных правонарушений медицинских работников подробно изложен в «Правилах производства повторных, комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз» [9] и соответственно положениям ст.177 Уголовно-Процессуального Кодекса РУз [13].

Комплексное системное исследование заключений КСМЭ, проведенных в случаях ППМР, способствовало установлению ряда дефектов в организации и производстве такого ряда экспертиз, что непосредственно сказывалось на их объективности и качестве.

Также во время исследований мы обращали внимание на состав ЭК, перечень вопросов, поставленных на разрешение, перечень медицинских и процессуальных документов (наличие историй болезни, амбулаторных карт больных и др. медицинских документов, характеристик на врачей, протоколов клинико-анатомических конференций, справок служебных расследований, объяснительных медицинских работников, ЗЭ, акты СМИ трупов, освидетельствования живых лиц, протоколы ПАИ трупов); участие специалистов в качестве консультанта или члена экспертной комиссии (ЭК); порядок производства экспертиз; применение дополнительных методов исследования, судебно-медицинскую квалификацию дефектов медицинской помощи, их сущность, причины возникновения и влияние их на исход; соответствие выводов заключения протокольной части; наличие причинно-следственной связи между дефектами медицинской помощи и исходом; использование лечебно-диагностических стандартов при оценке дефектов медицинской помощи.

Исследуя состав ЭК, мы отметили, что в основном он составлялся начальником бюро или же заведующим отделом повторно-комиссионных экспертиз. При этом по существующему законодательству имеется возможность ее формирования лицом, назначившему экспертизу. Но это не было проведено, и даже не проводилась предварительная консультация по поводу состава комиссии со специалистами в области судебной медицины. В результате состав ЭК не всегда был оптимальным. При этом в 16% случаев специалисты-медики участвовали при производстве КСМЭ в качестве консультантов, а не как врачи-эксперты. Это является процессуальным нарушением и снижает ответственность специалиста участвующего при СМЭ.

В отдельных (6,7%) случаях в качестве специалиста-врача участвовали при производстве КСМЭ лица, которые имели прямую и косвенную связь с медицинскими работниками, деятельность которых рассматривалась при производстве экспертизы. Это отмечалось при допущении дефектов МП в подразделениях городской (в том числе родильном комплексе), областной и клинической больницы. Этот факт ставил под сомнение выводы ЭК.

Серьезные дефекты отмечались в вопросах, поставленных на разрешение ЭК, а также в представленных документах. Так в 17,0% случаев в постановлении или определении о назначении КСМЭ, вопросы были неполноценными, а в 8,0% не соответствовали сущности конкретного случая и его особенностям. В частности, в некоторых постановлениях и определениях правоохранительных органов не приводятся вопросы об установлении соответствия оказанной МП современным требованиям медицинской науки, нарушении порядка ее оказания, определении конкретного вида дефектов МП, действительного и требуемого от медицинских работников уровня знаний и практических навыков, правильности диагностических мер, объема и своевременности лечебной и консультативной помощи, характера дефектов МП, установлении характера неблагоприятных исходов, степени их тяжести, возможности их профилактики, причинно-следственных связей, определении нарушений нормативных документов, установление объективных и субъективных

причин, выявление влияния дефектов МП на исход.

Существенным пробелом в работе ЭК было непроведение ПАИ или судебно-медицинского исследования (СМИ) трупов при смертельных исходах, а также несвоевременное их производство. Например, в случаях со смертельным исходом лишь в 63,0% было проведено ПАИ или СМИ трупов. В остальных случаях трупы не подвергались вскрытию, и суждение о причине смерти лишь по материалам медицинских документов давалось в основном в предполагаемой форме. Это является серьезным нарушением существующих нормативных документов. Необходимо отметить, относительно низкое значение диагностического исследования трупа при эксгумации в процессе производства КСМЭ (7,6% случаев).

Отсутствие конкретных сведений о причине и механизме наступления смерти снижает достоверность данных и обоснованность экспертных выводов при оценке оказания МП. В результате снижается суждение ЭК в категоричной форме. Это доказывает необходимость обязательного исследования трупов при смерти в ЛПУ. При анализе было выявлено, что в 12,0% случаях при вскрытии трупов не применялись дополнительные методы исследования, в частности гистологическое исследование кусочков внутренних органов, а также судебно-биологические, судебно-химические исследования. А в 2,3% случаев в результате отсутствия архивного материала, соответствующие исследования при производстве КСМЭ не проводились.

В результате исследования ЗЭ установлено, что лишь в 17% случаев в протокольной части приводятся данные характеристик на медицинских работников, в других же эти сведения отсутствовали. А ведь важной стороной деятельности ЭК является всестороннее изучение профессиональных и личных качеств медицинских работников. При этом отсутствие сведений о квалификации, профессиональном опыте, стаже работы по специальности и профиле ЛПУ, а также профессиональных знаний и навыков медицинского работника, объема его служебных обязанностей – все это отрицательно сказывается на качестве ЗЭ.

Так, при назначении экспертизы в постановлении (определении) не приводятся вопросы об обстоятельствах, способствующих допущению дефектов МП, и о мерах их профилактики.

Самостоятельно же, ЭК почти не пытались выявить указанные обстоятельства и не информировали об этом следственные органы. Лишь в 3,4% случаях лица, назначавшие экспертизу, старались выяснить отдельные обстоятельства. И здесь, ЭК уклонялись от ответов по данному вопросу, часто ссылаясь на пределы компетентности. Это можно объяснить как недостаточной осведомленностью следственных работников об обстоятельствах дефектов МП, которые можно определить при производстве КСМЭ, так и пассивным поведением самих ЭК, ограничивающих свои исследования некими пределами поставленных вопросов на разрешение. Это было видно даже в тех случаях, когда членам ЭК было ясно, что круг вопросов и границы исследований необходимо расширить для выяснения обстоятельств, способствовавших ППМР. Немаловажное значение приобретают также недостатки методики экспертного анализа, отсутствие желания членов ЭК на необходимость разрешения подобных вопросов.

Важную роль в объективной оценке дефектов МП имеют данные об организации лечебно-диагностического процесса в медицинском учреждении, состоянии его материально-технической базы, оснащение необходимой аппаратурой, обеспечении лекарствами, кадровый состав и т.п.

Практически ни в одном ЗЭ эти данные не указаны в протокольной части, так как не были предоставлены. Это негативным образом сказывается на обоснованности выводов ЗЭ, что затрагивает вопросы установления причины допущения дефекта МП и влияния их на исход. Возможно, из-за этого в 7,1% случаях не установлено степень влияния дефекта МП на исход.

При изучении выводов заключений КСМЭ, выявлено, что при судебно-медицинской оценке дефекта МП медицинских работников не существует единого методического подхода. Это часто отмечалось в КСМЭ, проведенных в 1999-2000 гг., что видимо было связано с отсутствием единых отраслевых судебно-медицинских стандартов оценки дефекта МП, которые появились лишь в последнее время [15].

Анализ выводов заключений КСМЭ показал, что почти в 40% случаях четко не определен характер дефектов МП,

хотя имелись все необходимые сведения, не указаны причины возникновения дефектов МП. Четкое регламентирование вышеуказанного намного упростило бы юридическую оценку дефектов МП со стороны правоохранительных органов.

Основным элементом улучшения доказательного значения заключения КСМЭ приобретает степень обоснованности выводов. При этом в 21% случаев выводы носили констатационный характер, без элементов мотивации. В отдельных случаях, выводы вообще не соответствовали данным протокольной части ЗЭ.

Также анализ заключений подтвердил, что существующие классификации ДМП, а также видов не оказания и ненадлежащего оказания МП не полностью удовлетворяют запросам экспертной практики и даже не используются ЭК в практической деятельности. Так же они методологически несовременны, неполны, узкоприкладно направлены.

Во всем мире в последние годы отмечается стойкое увеличение числа рассмотрения в судах исков по гражданским делам в связи с некачественным оказанием МП. Это, прежде всего, связано с внедрением рыночных отношений в сферу здравоохранения, оживлением деятельности средств массовой информации и общественных организаций. Которые повлияли на повышение информативности и рост самосознания населения. Последнему способствовало принятие в стране в 1996 г. Закона РУз «Об охране здоровья граждан». В котором четко закреплены права пациента (ст. 24), одним из которых является возмещение ущерба в случае причинения вреда его здоровью при оказании МП в порядке, установленном законодательством.

В ранние годы исследования такие случаи были единичными, а в 2004 г. – 3, в 2005 г. – 15, в 2008 г. – 23 случаев. При этом в гражданских исках рассматривается вопрос возмещения материального и морального ущерба за причиненный вред здоровью при оказании МП. Необходимо отметить, что в большинстве своем гражданские иски подавались в отношении частнопрактикующих врачей – в основном к стоматологам, а также хирургам, акушерам-гинекологам. Анализ выводов заключений ЭК свидетельствует о том, что при оценке морального и материального ущерба, нанесенного здоровью пациента, отмечается ряд недостатков. В частности при определении понятий морального и материального ущерба, критериев их выявления. При решении указанного вопроса члены ЭК не придерживаются соответствующих статей законов РУз «Об охране здоровья граждан», «О защите прав потребителей», Гражданского, Уголовного Кодексов. Ведь в статьях Кодексов относительно четко не прописаны критерии оценки морального и материального ущерба. А степень тяжести причиненного вреда здоровью, не всегда оценивается в зависимости от характера наступившего неблагоприятного исхода. При этом ухудшения состояния здоровья потерпевшего в результате дефектов МП, иногда принимались ЭК за основание для увеличения степени тяжести нанесенного вреда здоровью. В выводах комиссии часто не приводится раздельной оценки степени тяжести телесных повреждений дефектов МП.

В отдельных случаях ЭК допускаются логические ошибки по использованию не принятых терминов, что приводит к необоснованной трактовке наличия и вида причинно-следственных отношений. Так до сих пор экспертами в выводах используется термин «врачебная ошибка», «несчастный случай», что негативно сказывается на объективности и обоснованность ЗЭ, придавая ему обвинительный или оправдательный характер, а это естественно приводит к неправильной юридической квалификации. Поэтому использование вышеуказанных определений не допустимо.

В «Правилах» по производству экспертиз указана необходимость составления рекомендаций по полученным данным экспертизы, которые будут способствовать профилактике ППМР. Но эта целесообразность очень редко приводится в выводах ЗЭ. Лишь в 5,4% случаях результаты КСМЭ обсуждались на клинико-анатомических конференциях медицинских учреждений, а также в виде писем или справок представлены в вышестоящие органы здравоохранения. Хотя имеется необоснованная ссылка отдельных лиц экспертных комиссий на существующую ответственность за разглашение данных следствия.

Таким образом, на основании вышеуказанных исследований необходимо отметить на существование ряда проблем при производстве КСМЭ по ППМР процессуального, организационного, методологического характера. Это касается

как состава ЭК, постановки соответствующих вопросов на разрешение, участия медиков-специалистов в качестве консультанта или члена комиссии, представления необходимых материалов, включая характеристики на медицинских работников, привлекаемых к ответственности, перечня медицинских и процессуальных документов, включающих истории болезни, амбулаторных карт пациентов, протоколы клинико-анатомических конференций, справок служебных

расследований, так и связанных с состоянием организации МП в ЛПУ. Важную роль играет применение в деятельности КСМЭ лечебно-диагностических стандартов при судебно-медицинской оценке дефектов МП. Единый методический подход при производстве такого рода экспертиз будет способствовать установлению обстоятельств ненадлежащего оказания МП и разработке практических рекомендаций по их устранению.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Асадов Д.А. Организационные, медицинские и социальные аспекты снижения материнской смерти в регионе с высокой рождаемостью: Автореф... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1993. – 34 с.
2. Бабайцев А.В. Анализ диагностических ошибок у умерших дома поликлинических больных по данным патологоанатомических исследований // Архив патологоанатома – 1991. – №6 – С.49-52.
3. Вермель Н.Г. Вопросы теории в судебно-медицинских заключениях. – М.: Медицина, 1979. – 79 с.
4. Гаджиев Р.С. Основные направления перестройки первичной медико-санитарной помощи сельскому населению // Медицинская помощь. – 1997. – №3. – С.18-23.
5. Гиясов З.А., Ким Л.А. Вопросы оценки причинно-следственных связей в судебно-медицинской экспертизе: Мет. рекомендации. – Ташкент, 2000. – 16 с.
6. Ерофеев С.В., Новоселов В.П. Неблагоприятный исход медицинской помощи: изучение проблемы в судебно-медицинской практике // Судебно-медицинская экспертиза. – 2008. – №1. – С.35-38.
7. Пиголкин Ю.И. Критерии обоснованности врачебного риска и их судебно-медицинская оценка // Судебно-медицинская экспертиза. – 2004. – №1. – С.3-7.
8. Попов В.Л., Попова Н.П. Правовые основы медицинской деятельности. – СПб.: Деан, 1999. – 256 с.

9. Приказ МЗ РУз №336 от 21 июля 1994 г. «Об утверждении и введении в действие нормативных документов, регламентирующих деятельность судебно-медицинской службы». Приложение №1 «Правила производства повторных комиссионных и комплексных судебно-медицинских экспертиз». – Ташкент, 1994. – С.3-15.
10. Сергеев Ю.Д. Профессия врача. Юридические основы. – Киев: Вища школа, 1988. – 205 с.
11. Сергеев Ю.Д. Об ответственности за неоказание помощи больному // Медицинская помощь. – 1998. – №2. – С.40-42.
12. Соседко Ю.Н. Работа судебно-медицинского эксперта по выявлению и профилактике дефектов медицинской помощи // Военно-медицинский журнал. – 1991. – №3. – С.33-37.
13. Уголовно-процессуальный Кодекс Республики Узбекистан – Ташкент: Адолат, 1998.
14. Холматов З.Б. Некоторые судебно-медицинские аспекты профессиональной деятельности акушеров-гинекологов: Автореф... канд. мед. наук. – Ташкент, 2005. – 18 с.
15. Христолюбова Е.И. Ошибки диагностики и лечения пневмоний в поликлинических условиях // Терапевтический архив. – 2005. – №1. – С.8-12.
16. Эльштейн Н.В., Авдеев М.И. Врачебные ошибки // Большая мед. энциклопедия. – Изд. 3-е. – М., 1976. – Т.4.
17. Яровинский М.Я. Проблема ошибки в профессиональной деятельности медицинских работников // Медицинская помощь. – 1996. – №4. – С.47-51.

**Информация об авторе:** 140161, Республика Узбекистан, г. Самарканд, массив Сартепо 148\18, телефон: +99866-931-27-21, 221-08-74, e-mail: shavkat-smbe@rambler.ru; Исламов Шавкат Эрйигитович – к.м.н., старший преподаватель кафедры судебной медицины и патологической анатомии.

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В. – 2010

### ПОСВЯЩЕНО 75-ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА ТОКСИКОЛОГИИ

Ю.В. Зобнин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов)

**Резюме.** Информационное сообщение об итогах юбилейного симпозиума «Актуальные проблемы современной токсикологии», прошедшего в г. Санкт-Петербурге с 2 по 3 июня 2010 г., и посвященного 75-летию со дня основания ФГУН «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России.

**Ключевые слова:** Институт токсикологии, юбилейный симпозиум, итоги.

### IT IS DEVOTED TO THE 75 ANNIVERSARY OF INSTITUTE OF TOXICOLOGY

Y.V. Zobnin

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The information about the results of jubilee symposium «Actual Problems of Modern Toxicology», conducted in St.-Petersburg June 2-3, 2010, and devoted to the 75 anniversary since foundation of FGIS «Institute of Toxicology» of Federal Medical and Biologic Agency of Russia is presented.

**Key words:** Institute of toxicology, jubilee symposium, results.

2-3 июня 2010 г. в Санкт-Петербурге прошел юбилейный симпозиум «Актуальные проблемы современной токсикологии», приуроченный к 75-летию со дня основания

ФГУН «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства России, - медицинского научного учреждения, осуществляющего фундаментальные исследова-

вания в области токсикологии, фармацевтической химии и фармакологии, а также создание на этой основе новых средств и методов профилактики и лечения отравлений, выполняющего доклинические исследования лекарственных средств, разнообразные исследования в самой таинственной сфере научной деятельности – в познании токсических и антитоксических свойств окружающей материи.

Для клинических токсикологов чрезвычайно важны выполняемые Институтом разработки новых методических подходов к определению токсического действия химических веществ (в широком диапазоне концентраций и доз) с целью поиска средств фармакологической коррекции интоксикаций, в том числе разработки антидотов для токсичных органических соединений, изучении механизмов токсического действия сильно действующих химических веществ, патогенеза острых отравлений высокотоксичными соединениями, методов диагностики и лечения острых отравлений и их последствий.

Основные вехи истории деятельности института, итоги и перспективы его развития были представлены в докладах главного научного сотрудника, проф. А.Н. Петрова и директора ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, проф. С.П. Нечипоренко.

Институт токсикологии был образован в 1935 г., когда все более очевидной стала угроза развязывания новой мировой войны и опасность применения химического оружия. В связи с этим руководством СССР было принято решение о создании в стране нескольких научно-исследовательских центров, профилированных в области токсикологии отравляющих веществ (ОВ) и санитарно-химической защиты. Одним из таких центров стал Санитарно-химический институт Ленгорздраводела (ныне Институт токсикологии). Изучались токсические свойства и поражающее действие ОВ первого поколения: удушающих (фосген, дифосген), общедыхательных (цианиды, азид натрия), кожно-нарывных (сернистый иприт), раздражающих и др., осуществлялась экспериментальная оценка эффективности противоядий к этим группам ОВ, разрабатывались методы и приемы оказания первой помощи. Изучались патологические процессы, сопровождающие острые отравления: кислородное голодание, отек легких. Большое внимание уделялось разработке индивидуальных и коллективных средств защиты. Был разработан индивидуальный противохимический пакет (ИПП-5), рецептура которого представляла комбинацию дегазатора (моноклорамин) и растворителя. Одной из задач института являлась подготовка кадров для оказания помощи пораженным и осуществления мероприятий по санитарно-химической защите в случае боевого применения ОВ. В 1940 г. институт был подчинен Наркомздраву СССР и переименован во Всесоюзный санитарно-химический институт, что являлось признанием возросшей роли стоявших перед ним задач.

С 1941 по 1944 г. институт был законсервирован и не работал. Первый послевоенный год в жизни института явился важной вехой, которая определила на много лет направления научных исследований, сохранившиеся до настоящего времени. Было получено задание приступить к работе по изучению токсических свойств новых ОВ, захваченных советскими войсками в качестве трофеев при разгроме фашистской Германии. Это были ныне широко известные, а тогда загадочные «незнакомцы» – табун, диизопрропилфторфосфат (ДФФ) и зарин. Позднее были развернуты работы по поиску противоядий токсических фосфорорганических веществ (ФОВ), получены отечественные антидоты, превосходящие атропин по своей эффективности (софален и др.), заложены теоретические основы разработки современных антидотов ОВ, накоплены и опубликованы уникальные данные о молекулярных, клеточных и системных основах холинергической регуляции функций организма.

Начиная с 1951 г., в институте получают широкое развитие работы по изучению влияния токсичных агентов на условно-рефлекторную деятельность животных, проводятся электроэнцефалографические исследования, расширяется фронт биохимических работ, включая исследования с радиоактивными изотопами (меченый по фосфору табун). Важным практическим вкладом института в дело здравоохранения в этот период стало создание врачебного антидота сафолена-31 (циклозила) и антидота первой помощи при поражении ФОВ для гражданского населения сафолена-58 (тарена), внедрение в практику индивидуального противохимического пакета ИПП-51.

«Золотым веком» института называют период 1965-1975 гг., когда при поддержке руководства Минздрава СССР приобреталось современное оборудование, увеличивалось финансирование. Результатом этого стало создание антидота само- и взаимопомощи при поражении ФОВ афина и нового противохимического пакета ИПП-8. Одновременно началась разработка медицинских средств защиты от психотропных агентов, производных гликолевой кислоты на основе всестороннего изучения механизма действия и патогенеза отравления этими веществами. К этому же времени относится расширение фронта исследований по санитарно-химической экспертизе воды, пищевых продуктов на зараженность их ОВ, на новом, более высоком научно-методическом уровне, были установлены ПДК и МДК отравляющих веществ в воде и продуктах питания, а также были установлены дегазирующие мощности различных способов кулинарной обработки воды и пищевых продуктов. Высокой эффективности экспериментальных поисковых работ способствовала всесторонняя оценка изучаемых явлений, начиная с выяснения его причин, механизмов развития, анализа и синтеза проявляемых эффектов, выявления путей влияния на них.

В период 1975-1975 гг. происходило дальнейшее укрепление института как общесоюзного научно-методического центра по вопросам общей, теоретической и прикладной токсикологии. Были созданы и внедрены в медицинскую практику оригинальные средства для профилактики и лечения интоксикаций ОВ, новые лекарственные препараты, разработаны и введены в действие на всесоюзном уровне нормативно-методические документы по диагностике и лечению различных отравлений и по санитарно-химической экспертизе продуктов питания и воды.

В 1988 г. было создано научно-практическое объединение «Токсикология», в состав которого вошли: кафедра клинической токсикологии Ленинградского института усовершенствования врачей, Институт токсикологии Минздрава СССР, Ленинградский межобластной центр по лечению острых отравлений, на которое возлагалась задача по определению приоритетных направлений научных исследований по разработке новых средств диагностики и лечения интоксикаций вредными веществами, применяемыми в промышленности, в сельском хозяйстве и в быту, а также отравлений лекарственными веществами. Полученные результаты легли в основу развития исследований, связанных с решением задач практического здравоохранения по обеспечению химической безопасности населения России и охраны окружающей среды.

Преобразование существования СССР привело к передаче института в юрисдикцию Минздрава РСФСР. Весь предшествующий опыт позволил научному коллективу института успешно подключиться к разработке принципиально новых научных направлений в интересах практического здравоохранения. Завершено внедрение оригинального реактиватора ацетилхолинэстеразы карбоксима, антидота само- и взаимопомощи пеликсима, Министерством Обороны РФ на снабжение принят индивидуальный противохимический пакет ИПП-11. Получили развитие исследования по разработке современных технологий диагностики и лечения бытовых отравлений, обоснованию принципов и методов определения экотоксикантов органического и неорганического происхождения в объектах окружающей среды и биосредах человека, изучению токсических эффектов различных классов химических веществ на население и способов их коррекции.

В 2005 г. Институт токсикологии в числе других организаций и учреждений был передан в ведение Федерального медико-биологического агентства России. В выполнении исследований в новом статусе приоритетными остались работы, направленные на обеспечение химической безопасности страны. В рамках ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2013 годы)» ведутся работы по созданию в Институте клинико-диагностического центра химической безопасности.

В работе симпозиума приняли участие около 200 представителей научно-исследовательских учреждений ФМБА России, Минздрава, Минобороны РФ, РАМН, Министерства Обороны РФ, МЧС РФ, вузов и учреждений последипломного образования г. Санкт-Петербурга и других регионов РФ. Представленные доклады касались актуальных вопросов различных направлений современной токсикологии.

В докладе председателя Всероссийского обще-

ства токсикологов, чл.-корр. РАМН Б.А. Курляндского «Профилактическая токсикология: история, задачи, перспективы» указывалось, что предметом профилактической токсикологии является всестороннее изучение взаимодействия организма человека и химических факторов среды, оценка реальной опасности веществ, их минимально действующих и безопасных количеств, а также допустимых пределов риска с целью предупреждения неблагоприятного влияния на здоровье человека. Основным методическим приёмом профилактической токсикологии служит исследование на адекватных биологических моделях и наблюдение за влиянием веществ на здоровье человека. Важными задачами организации исследований названы: сохранение и совершенствование отечественной методологии профилактической токсикологии; проведение фундаментальных исследований на основе кооперации НИУ Минздравсоцразвития и РАМН; осуществление межинститутской и межотраслевой координации НИР по токсикологии; необходимость настойчиво учиться работе с бизнесом; отстаивание интересов токсикологии в бюрократических инстанциях.

Руководитель научного отделения лечений отравлений Московского НИИ СП им. Н.В.Склифосовского, акад. РАМН Е.А. Лужников (соавт. Ю.С. Гольдфарб) дал ретроспективную оценку развития методов детоксикации при острых отравлениях химической этиологии. Были представлены результаты обобщения опыта лечения 20 тыс. больных с тяжёлыми формами острых отравлений химической этиологии с использованием методов комплексной детоксикации организма (аферетических, сорбционно-диализных, кишечного лаважа, методов физиотерапии, а также непрямого электрохимического окисления крови гипохлоритом натрия), послуживших основой 55 защищённых кандидатских и докторских диссертаций, подтверждающих их высокую достоверность. Указывается, что эффективность детоксикационных мероприятий может быть значительно повышена при их раннем применении, начиная с догоспитального этапа. Разработанные авторами технологии позволили добиться почти трехкратного снижения летальности в токсикореанимационном отделении (до 5,8%), эффективного предупреждения гемодинамических, инфекционно-септических осложнений, а также органной и полиорганной недостаточности.

Т.А. Гуськова, главный научный сотрудник НИИ фармации ММУ им. И.М. Сеченова, чл.-корр. РАМН осветила проблемы лекарственной токсикологии в свете реализации программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года». Актуальной задачей лекарственной токсикологии названо создание новых методов доклинической оценки безопасности клинического применения лекарственных средств; изучение патогенеза токсического действия лекарственных средств; разработка экспериментальных моделей патологических состояний, для лечения которых предназначены лекарственные средства; выявление особенностей токсикологических эффектов препаратов различных фармакологических групп. Особенно остро сейчас стоит вопрос о доклиническом изучении безопасности моноклональных антител, которые в настоящее время находят все большее применение при различных заболеваниях.

Директор ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, проф. В.Р. Рембовский и соавт., в докладе «Медико-гигиеническое обеспечение объектов по уничтожению химического оружия (УХО) на современном этапе» указали, что проблема обеспечения безопасности на объектах по УХО, при проведении конверсии бывших производств ОВ заключается в сохранении здоровья персонала этих особо опасных производств и предотвращении поступления ОВ и продуктов их деструкции в окружающую среду. Решение этих вопросов представляет сложную задачу, требующую новых неординарных подходов и апробацию их в практике.

Б.Н. Филатов, проф., директор ФГУП НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии ФМБА России и соавт. проанализировали основные токсиколого-гигиенические аспекты проблемы безопасности получения продукции на основе наночастиц золота. В эксперименте показано, что частицы нанозолота сферической формы диаметром 5 нм при продолжительном поступлении в организм лабораторных животных вызывают нарушения генеративной функции самцов и приводят к негативным последствиям в постнатальном пе-

риоде развития потомства.

Директор ФГУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России Ю.Н. Остапенко и соавт., представили результаты изучения эпидемиологии острых химических отравлений и сформулировали принципы организации токсикологической помощи в России. Количество больных, госпитализированных с острыми химическими отравлениями в РФ только в 2003 и 2008 гг. (данные Минздрава и Минздравсоцразвития России), составляло 254802 (в том числе детей до 14 лет 46399) и 213853 (в том числе детей до 14 лет 36276) чел. Летальность достигала в токсикологических центрах 0,6-4,3% ( $\Sigma=2,5\%$ ), в специализированных стационарах – 2,5-11,6%, ( $\Sigma=7,0\%$ ). Основными учреждениями для оказания медицинской помощи при острых химических отравлениях в РФ являются: центры/отделения острых отравлений; информационно-консультативные токсикологические центры/отделения и городские многопрофильные больницы/ЦРБ (ОРИТ) только при условии обучения врачей по токсикологии в объеме не менее 144 часов, и обеспечения лечебных учреждений соответствующим оборудованием.

В докладе зав. лабораторией ФГУП Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России В.Ю. Ковтуна и соавт. «Производство антидотов в РФ: вчера, сегодня, завтра» указано, что в ходе выполнения федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности РФ (2009-2013 годы)» на базе ФГУП «НПЦ Фармзащита» ФМБА России проводятся работы по расширению промышленной базы для производства всех основных антидотов. Перспективными направлениями научных исследований являются: нетоксичные антидоты цианидов для оказания медицинской помощи при пожарах, отравлениях продуктами горения; новые высокоэффективные препараты на основе изолированных ферментов, получаемых из плазмы крови; поиск действенных лекарственных средств нестероидной природы для решения проблемы лечения токсического отека легких.

В докладе Р.Д. Сябаева (ФГУ НИЦЭСМП Росздравнадзора) рассмотрены принципы доклинической оценки безопасности взаимодействия лекарственных средств, основанные на методологическом подходе, включающем два взаимосвязанных направления: а) прогнозирование токсикологического взаимодействия комбинации ЛС; б) экспериментальное исследование комбинации ЛС.

Зам. директора Института доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств ФГУ «НЦ экспертизы средств медицинского применения» О.Л. Верстакова в докладе «Актуальные проблемы доклинической экспертизы безопасности инновационных отечественных лекарственных средств», тщательно проанализировав все организационно-правовые аспекты осуществления доклинической экспертизы, основными проблемами назвала необходимость: внедрения международных стандартов; внедрения лекарственных препаратов, полученных с помощью новых и новейших технологий; экстраполяции данных с животных на человека; разработки Программы доклинических исследований конкретного лекарственного средства.

В докладе начальника НИИЦ (МБЗ) ФГУ «ГосНИИИ военной медицины МО России», проф. С.В. Чепура представлены результаты экспериментального изучения отдаленных органофосфатных нейропатий (ООНп). Указывается, что ООНп являются результатом нехолинергического действия яда, вероятно, в результате появления аутоантигенов вследствие фосфорилирования субстратов или повреждения ДНК и синтеза антигенных детерминант *de novo*.

А.Н. Гребенюк, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, проф., главный токсиколог-радиолог Министерства Обороны РФ в докладе «Подготовка врачей по токсикологии: современное состояние и ближайшие перспективы» ярко и эмоционально обрисовал существующие парадоксы в организации додипломной и последипломной подготовки военных и гражданских врачей в области неотложной и специализированной помощи населению при острых отравлениях ОВ и другими ядами, не решаемые, в том числе и опубликованными проектами Государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования по всем медицинским специальностям.

Выпускник ВМА им. С.М. Кирова, акад. РАМН, зам. председателя СЗО РАМН Г.А. Софронов в сообщении «Петербургская (Ленинградская) школа токсикологии: от ис-

токов до современности» очень живо, образно, и на основе собственных впечатлений и воспоминаний, обрисовал исторический путь развития военной, корабельной, промышленной экспериментальной и клинической и токсикологии, деятельности Санкт-Петербургского общества токсикологов, кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии, назвав имена и охарактеризовав человеческие качества, большого числа ученых, внесших значительный вклад в создание основ токсикологии, как раздела медицинской науки и практики.

К юбилею института изданы фундаментальные труды: Федеральное государственное учреждение науки

Институт токсикологии 75 лет / Под ред. С.П. Нечипоренко, и А.Н. Петрова. – СПб.: Элби-СПб, 2010. – 160 с.

Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания / под ред. С.П. Нечипоренко. – СПб.: Элби-СПб, 2010. – 374 с.

Бонитенко Е.Ю., Ю.Ю. Бонитенко, Е.С. Бушуев и др. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Под ред. Ю.Ю. Бонитенко и С.П. Нечипоренко. – СПб.: Элби-СПб, 2010. – 440 с.

Празднование 75-летия ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России стало научным форумом, на высоком уровне обсудившим проблемы химической безопасности России.

**Информация об авторе:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Зобнин Юрий Васильевич – к.м.н., доцент, тел. (3952) 387147.

© АНДРИЕВСКАЯ Т.Г. – 2010

## НОВОЕ В НЕФРОЛОГИИ – IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЕМИНАР ПО НЕФРОЛОГИИ «НЕДЕЛЯ НЕФРОЛОГИИ В МОСКВЕ»

*Т.Г. Андриевская*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова)

**Резюме.** На IX Международной школе-семинаре, проходившем в Москве, обсуждались вопросы неотложной терапии в нефрологии, новых данных морфологической характеристики гломерулонефритов, а также тактика ведения пациентов с хронической болезнью почек при нарушениях костно-минерального обмена и анемии. Определенное внимание было уделено вопросам заместительной почечной терапии и болезни отторжения трансплантата.

**Ключевые слова:** почка, нарушения функции, морфология.

## NEW IN NEPHROLOGY – IX INTERNATIONAL SEMINAR ON NEPHROLOGY «WEEK OF NEPHROLOGY IN MOSCOW»

*T.G. Andrievskaya*

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** At IX International school-seminar in Moscow questions of urgent therapy in the nephrology, the new data of the morphological character of glomerulonephritis and also tactics of treatment of patients with chronic disease of kidneys in infringements of osteo-mineral exchange and an anemia were discussed. The certain attention has been paid to the questions of replaceable renal therapy and disease of rejection of a transplant.

**Key words:** kidney, function infringements, morphology.

С 29 мая по 3 июня 2010 года в Москве под эгидой международной организации нефрологов ISN-COMGAN ERA-EDTA, Российского диализного общества (РДО), с участием ведущих специалистов мира и России в области патологии почек и заместительной почечной терапии состоялся IX Международный семинар по нефрологии.

Цель этого семинара была продиктована необходимостью обратить внимание врачей-клиницистов, занимающихся различными разделами внутренней медицины, на частое повреждение почек с развитием почечной недостаточности при не почечных заболеваниях. А также повысить качество знаний специалистов в области нефрологии и врачей других специальностей, как клиницистов, так и морфологов, для улучшения диагностики, лечения и профилактики почечной патологии.

В проведении семинара приняли участие ведущие специалисты мира в области нефрологии: Дж. Брунори (Италия), К. Гупта (Италия), К. Калантар-Заде (США), У. Каузер (США), А. Коэн (США), Ф. Локателли (Италия), Н. Перико (Италия), А. Растигар (США), П. Рутерфорд (США), П. Скена (Италия), а также ведущие нефрологи России: Н.А. Томилина, Л.В. Козловская, Н.Л. Козловская, В.Ю.Шило, Е.В. Захарова, К.Я. Гуревич, А.К. Гуревич и др.

В течение первых двух дней проводилось специализированные курсы – для врачей клинического профиля «Неотложные состояния в нефрологии» и врачей патоморфологов «Патоморфология гломерулярных заболеваний».

Курс «Неотложные состояния в нефрологии» проводил профессор Йельского университетского госпиталя (США) А. Растегар, читающий подобные курсы в России с 1996 года. А. Растегар отметил, что проблема повреждения почек с развитием почечной недостаточности привлекает внимание все большего количества врачей различных специальностей, о

чем свидетельствует значительно увеличившееся количество участников семинара за последние годы. Вся информация о состояниях, требующих неотложной терапии в связи с повреждением почек и нарушением их функции, была представлена на многочисленных клинических примерах. Причем были представлены клинические случаи из различных областей заболеваний внутренних органов: гастроэнтерологии (панкреатиты, заболевания кишечника, циррозы печени), пульмонологии (обструктивные болезни легких, пневмония), кардиологии (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), эндокринологии (сахарный диабет, гипотиреоз), а также пациенты с нефрологическими заболеваниями. Во всех представленных случаях основное заболевание сопровождалось развитием острой почечной недостаточности, усугубляющей состояние пациента и требующей неотложных мероприятий по восстановлению нарушенного гомеостаза организма больного.

После каждого представленного клинического случая проводилось обсуждение с участием аудитории слушателей. При обсуждении представленных демонстраций обращалось внимание на необходимость знания врачами всех клинических специальностей возможных нарушений водно-электролитного, кислотно-щелочного состояния, умение врачей оценить и откорректировать состояние внутренней среды организма больного с учетом характера имеющихся нарушений волеми, электролитемии, ацидемии или алкаемии. Своевременная диагностика и терапия этих нарушений, обусловленных в своем большинстве вовлечением в патологический процесс почек с развитием их дисфункции, в том числе гомеостатической, поскольку почки являются основным буферным органом, регулирующим и водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие, позволяет сохранить жизнь пациента. При длительно сохраняющихся нару-

шениях водно-электролитной среды и кислотно-щелочного баланса (СД, АГ, ХСН, хронические обструктивные болезни легких и некоторые другие заболевания), сопровождающихся вовлечением в патологический процесс почек, возможно повреждение структуры и функции головного мозга – миелосклероз, миелодистрофия с развитием тяжелой энцефалопатии. Эти состояния нужно своевременно предупреждать коррекцией нарушенного гомеостаза, своевременно диагностировать (КТ головного мозга) и лечить.

Свои лекции А. Растигар закончил словами «Хочу обратить внимание всех врачей на такой маленький и красивый орган – почку, которая имеет такое большое значение в обеспечении жизнедеятельности всего организма».

А. Козн на протяжении многих лет проводит в России курсы лекций для патоморфологов, работающих в области нефроморфологии, и семинары для врачей нефрологов и специалистов смежных специальностей, занимающихся болезнями почек. Лекции сопровождались великолепными демонстрационными материалами в виде гистологических слайдов, вполне доступных для понимания не морфологам. В рамках курса «Патоморфология гломерулярных заболеваний» обсуждались вопросы морфологической диагностики болезни минимальных изменений клубочков (БМИ), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), а также мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (МППН), его морфологических типов. Представлены данные об идентичности БМИ и ФСГС, фактически это одно и то же заболевание, только разные его стадии. Основным механизмом связан с активацией Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов (CD80), повреждением подоцитов, развитием протеинурии и склеротическими изменениями в клубочках. Для диагностики обязательна биопсия. Основное клиническое проявление – нефротический синдром.

Напротив, первый и второй типы МППН являются разными заболеваниями. Морфологически оба типа характеризуются удвоением базальной мембраны, но при первом типе второй контур образован за счет активации мезангиоцитов, что обусловлено преимущественно иммунологическими реакциями (у взрослых в 90% случаев это гломерулонефрит, ассоциированный с HCV), при втором типе – болезнь плотных депозитов (БПД) – второй контур базальной мембраны образован отложением комплимента (C<sub>3</sub>) в результате активации альтернативного пути образования комплимента в связи с дефицитом недавно открытого Н-фактора, в норме блокирующего альтернативный путь образования C<sub>3</sub>. БПД не имеет иммунного механизма, а генетически обусловлена, причем с дефицитом Н-фактора сегодня связывают развитие и таких патологий как макулодистрофия, липодистрофия, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, с которыми может сочетаться и БПД. Для диагностики необходима не только световая, но и электронная микроскопия, а также определение Н-фактора и фракций комплимента (при БПД снижается только C<sub>3</sub>, при МППН – все фракции С). Основные клинические проявления и МППН, и БПД – нефритический-нефротический синдром.

Клинические лекции по представленным морфологическим заболеваниям клубочков почек читал У. Каузер. В лекциях достаточно подробно обсуждалась тактика лечения больных с учетом современных возможностей. Лечение БМИ и ФСГС направлено на купирование нефротического синдрома и иммунологической активности при иммунообусловленных формах заболеваний. Показана антипротеинурическая диета с ограничением соли и белка. Медикаментозное лечение при неиммунных формах ограничивается использованием диуретиков, ИАПФ, АРА и антагонистов альдостерона. При иммунных формах используется весь арсенал иммуносупрессоров, включая и всем известные глюкокортикостероиды (по общепринятым схемам), цитостатики, ЦсА, и современные иммуномодуляторы: ингибиторы пролиферативного сигнала (такролимус, серолимус, эверолимус), производные микофенолат-мафетила (селлсепт, майфортик), моноклональные антитела (ритуксимаб). В последние годы уже появилась доказательная база в отношении эффективности новых препаратов. Антиагреганты (в основном аспирин и низкомолекулярные гепарины) показаны в ограниченном количестве случаев – постельный режим, альбумин крови <20, быстрый темп снижения отеков. При гиперлипидемии – гиполипидемическая терапия. В противоположность прежнему мнению активно лечить нужно и пациентов с ФСГС (резервные возможности достаточно велики). При БМИ

стойкая ремиссия достигается у 90% детей и 70% взрослых, при ФСГС у 45 – 50%.

В лечении МППН применяется антипротеинурическая диета, антиагрегантная терапия (аспирин, низкомолекулярные гепарины), ИАПФ, АРА, применяются ЦсА и ритуксимаб, но достаточной доказательной базы эффективности этого лечения нет. Лечение БПД не разработано, хотя есть попытки применения замороженной плазмы, (восполнение Н-фактора), моноклональных антител, блокаторов C<sub>3</sub>.

Подробно рассматривались несколько клинических случаев с тромботической микроангиопатией при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. В обсуждении приняли участие Н.А. Томилина, Н.Л. Козловская, Е.В. Захарова. Обращалось внимание слушателей на необходимость своевременной диагностики этого заболевания по совокупности таких признаков как анемия, тромбоцитопения, церебральные симптомы, почечная недостаточность, поскольку данная патология достаточно быстро может привести к летальному исходу в связи с повреждением функции мозга (миелосклероз, миелодистрофия, кровоизлияния), почек (развивается БПД, нефроангиосклероз с быстрым прогрессированием почечной недостаточности). У этих пациентов страдает также и зрение (макулодистрофия, кровоизлияния). Диагностические критерии: Н-фактор (низкие значения или отсутствие), фракции комплимента (снижение C<sub>3</sub> при нормальных значениях C<sub>1,2,4</sub>). Лечение с использованием антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины), блокаторов C<sub>3</sub>, замещение Н-фактора.

Обсуждались особенности повреждения почек тактика лечения при некоторых заболеваниях – сахарном диабете, а также поражениях почек, индуцированных контрастными веществами при проведении диагностических исследований.

В нескольких лекциях обсуждались диагностика и лечение синдромов, связанных с хронической болезнью почек (ХБП) в результате хронических почечных заболеваний, а также других заболеваний, при которых имеется повреждение и нарушение функции почек – патология кости, кальциноз сосудов в связи с нарушением кальций-фосфорного обмена, почечная анемия. Развитие этих синдромов связано с неспособностью поврежденных почек в нужной степени активировать витамин Д<sub>3</sub>, увеличением в связи с этим продукции паратиреоидного гормона. Это сопровождается вымыванием кальция и фосфора из кости с нарушением костной структуры, повышением в крови кальция и фосфора, развитием кальциноза сосудов (почечных, мозговых, коронарных и других), что в еще большей степени усугубляет нарушения функционирования органов больного. Неспособность почек синтезировать в необходимом количестве эритропоэтин, а также нарушения всасывания железа в кишечнике приводят к развитию анемии.

Обсуждались современные методы лечения этих состояний. Современные стандарты диагностики и алгоритм лечения костно-минеральных нарушений при ХБП были представлены в лекциях К. Калантар-Заде, В.Ю. Шило, А.К. Гуревича, А.Ю. Земченкова. Рекомендуются проводить лечение фосфатбиндерами, применяя препараты кальция, неактивные формы витамина Д<sub>3</sub>, активные формы Д<sub>3</sub>, севеламер, кальций-миметики (цинокальцет) и, как крайняя мера, паратиреоидэктомия.

О современных алгоритмах лечения анемии при ХБП в своих лекциях говорили Ф. Локателли, В.Ю. Шило. Рекомендовано сочетанное применение современных форм эритропоэтинов с препаратами железа, определены допустимые уровни Hb крови при ХБП (11 г/л). Подчеркнуты преимущества новых препаратов – активаторов рецепторов к эритропоэтину (Мерцера), определены пути поиска более совершенных препаратов.

Обсуждались вопросы эффективности и перспектив заместительной почечной терапии – перитонеального диализа, профилактики и терапии болезни отторжений трансплантата. В своих лекциях Л. Рутерфорд и К.Я. Гуревич подчеркнули, что в ряду методов заместительной почечной терапии перитонеальный диализ имеет временное значение (рецидивы перитонитов, спаечный процесс брюшины) и в дальнейшем требуется либо переход на гемодиализ, либо трансплантация почки. Ограниченность применения перитонеального диализа связана и с дороговизной современных растворов для его проведения. Продемонстрировано несколько случаев успешного лечения болезни отторжения трансплантата, случай успешной повторной трансплантации в раннем после-

перационном периоде.

IX Международная школа-семинар по нефрологии проводилась в старинном уголке Москвы на Пречистинке, в

замечательном здании 18 века – доме Ученых. Завершился семинар пожеланием слушателям успехов в диагностике и лечении болезней почек и концертом классической музыки.

**Информация об авторах:** 664 001 г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра факультетской терапии ИГМУ, Андриевская Татьяна Григорьевна – доцент кафедры, к.м.н, тел. (3952) 34-19-96.

© КАЛЯГИН А.Н., ВИЗЕ-ХРИПУНОВА М.А., ПРОХОРОВА Л.В. – 2010

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА ПО СОВРЕМЕННЫМ ПОДХОДАМ К ИНФУЗИОННОЙ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ «БЕЛЫЕ НОЧИ – РЕМАКСОЛ» (24-25 ИЮНЯ 2010 Г., САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)**

А.Н. Калягин<sup>1,2</sup>, М.А. Визе-Хрипунова<sup>3</sup>, Л.В. Прохорова<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; <sup>2</sup>МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк; <sup>3</sup>Ульяновский государственный университет, ректор – проф.

Б.М. Костюшко, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. И.Г. Пашенко; <sup>4</sup>Уральская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов, кафедра поликлинической терапии, зав. – д.м.н., проф. И.Ф. Гришина)

**Резюме.** В образовательной программе по инфузионной гепатопротективной терапии, которая проводилась в г. Санкт-Петербурге, участвовали врачи специалисты различного профиля: терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, токсикологи. Представлен новый инфузионный гепатопротектор «Ремаксол» производства ООО «НТФФ «ПОЛИСАН».

**Ключевые слова:** заболевания печени, гепатопротекторы, Ремаксол, гепатология, Санкт-Петербург.

**EDUCATIONAL PROGRAM UNDER MODERN APPROACHES TO INFUZIONNOJ HEPATHOPROTECTION OF THERAPY "THE WHITE NIGHTS – REMAXOL" (JUNE, 24-25, 2010, ST.-PETERSBURG)**

A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, M.A. Vize-Khripunova<sup>3</sup>, L.V. Prokhorova<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1; <sup>3</sup>Ulyanovsk State University; <sup>4</sup>Ekaterinburg State Medical Academy)

**Summary.** The report on educational program on infuzion hepatoprotection therapy is presented which was spent to St.-Petersburg with participation of broad specialists (physicians, gastroenterologists, infectiologists, anaesthesiologists-reanimatologov, surgeons). It is presented new and perspective for application infuzion hepatoprotection drags Remaxol.

**Key words:** liver diseases, hepatoprotection drags, Remaxol, hepatology, information, St.-Petersburg.

Образовательная программа по новым средствам гепатопротекторной инфузионной терапии прошла 24-25 июня 2010 года в г. Санкт-Петербурге в рамках традиционных мероприятий под общим названием «Белые ночи». Среди участников специалисты (терапевты, гастроэнтерологи инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, токсикологи) из различных уголков России (Москва, Санкт-Петербург, Иркутск, Ульяновск, Екатеринбург, Омск, Ставрополь, Казань и др.).

В докладе главного инфекциониста Центрального и Северо-Западного федеральных округов, профессора **Т.В. Сологуб** была широко освещена проблема вирусных гепатитов в Российской Федерации и мире, имеющих высокую медико-социальную и экономическую значимость. Отмечено, что курс лечения одного больного с вирусным гепатитом С обходится бюджету в 10-15 тыс. долларов. В целом эффективность противовирусных препаратов снижается вследствие высокой частоты квазиразновидностей вируса и их высокой мутагенности. Появление новых антигенных вариантов опережает синтез антител к ним. Применение противовирусных препаратов сопряжено с высокой частотой побочных эффектов (тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, депрессия и т.д.). По новым рекомендациям EASL (2009) противовирусная терапия должна включать уже не два (пегилированные интерфероны + рибавирин), а даже три препарата. При этом дискуссия по третьему препарату ещё не завершена: обсуждается возможность применения блокаторов рецепторов вирусного гепатита С, ингибиторов полимераз, ингибиторов α-глюкозидазы, блокаторов процессинга и ингибиторов протеазы. Важными направлениями, которые будут способствовать расширению возможностей противовирусной терапии являются: 1) поиск новых более эффективных схем лечения больных; 2) включение в терапию третьего препарата, усиливающего противовирусный и иммуномодулирующий эффект интерферонов; 3) создание новых противовирусных препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными свойствами; 4) персона-

лизация терапии. Одним из направлений персонализации терапии является применение гепатопротекторов, которые в идеале должны вызывать полную абсорбцию, иметь эффект «первого прохождения» через печень, связывать высокоактивные повреждающие соединения, уменьшать воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию печени и быть нетоксичными. К сожалению, на сегодняшний день ни один из применяемых гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям.

В 2009 г. в Российской Федерации зарегистрирован оригинальный инфузионный гепатопротектор Ремаксол (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»). Ремаксол является первым гепатопротектором, стимулирующим синтез эндогенного адеметинина. Действующими веществами поликомпонентного сбалансированного инфузионного раствора Ремаксол, являются метионин, янтарная кислота, никотинамид и рибоксин; вспомогательными – соли калия, магния и натрия. Доставка активных компонентов обеспечивается уникальным переносчиком – N-метилглюкамином.

На базе 7 учреждений здравоохранения (Москва, Санкт-Петербург, Самара, Саратов) было выполнено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование с целью оценки фармакотерапевтической эффективности, переносимости и безопасности терапии препаратом Ремаксол у больных с функциональными нарушениями печени (хронический гепатит В и С разной степени активности). В исследовании приняли участие 494 больных с верифицированными диагнозами хронических гепатитов В и С в фазе обострения с умеренной биохимической активностью. Больные были разделены на две группы: 1 группа (294 человека) – получала Ремаксол в течение 12 дней по 400 мл (инфузия со скоростью 60 кап/мин), 2 группа (200 человек) – получала физиологический раствор. В 1 группе было отмечено значимое улучшение субъективной симптоматики (явлений диспепсии, астено-депрессивного синдрома), уменьшение холестаза и гепатомегалии, снижение уровня билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ; во

2 группе этого не наблюдалось. Проведенное исследование показало хорошую переносимость и безопасность препарата Ремаксол. Участниками исследования был сделан вывод о целесообразности и эффективности использования Ремаксолола в комплексной терапии обострений хронических гепатитов.

В докладе профессора кафедры неотложной медицины СПбМАПО **В.В. Афанасьева** рассматривались вопросы клинической фармакологии инфузионных антигипоксантов, к которым относятся препараты, содержащие сукцинат (Реамберин и Ремаксол).

Метионин – одно из действующих веществ Ремаксолола – обеспечивает гепатопротективное действие препарата. Незаменимая аминокислота, участвуя в метаболических путях трансметилирования, транссульфирования и аминопропилирования, способствует синтезу структурных компонентов мембран гепатоцитов и увеличению их текучести, детоксикации ксенобиотиков, уменьшению отложения в печени нейтрального жира и пр.

Гепатопротективное действие метионина усиливается антигипоксическими эффектами сукцината, также входящего в состав Ремаксолола. Сукцинат – один из важнейших метаболитов цикла Кребса и дыхательной цепи, что обуславливает возможность его использования при любых видах энергодефицита, разобщения окислительного фосфорилирования и гипоксии тканей. Дополнительное значение имеет и введение в раствор инозина и никотинамида. Инозин повышает активность ряда ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках, повышая их энергетический баланс, никотинамид обеспечивает более высокую активность НАД/НАДФ.

Ко-факторами применения Ремаксолола в терапии неотложных состояний могут стать совместно применяемые препараты (пиридоксин, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота), которые повышают его эффективность и метабо-

лическую привлекательность.

В выступлении к.м.н. **Д.С. Суханова** были представлены результаты доклинических и клинических исследований Ремаксолола. Сравнительное исследование на экспериментальных животных (крысы, модель – токсическое поражение печени четыреххлористым углеродом) было направлено на определение и сравнение уровня адеметионина, поступающего извне и вырабатываемого в гепатоцитах. Результаты исследования показали, что введение Ремаксолола способствует увеличению концентрации эндогенного адеметионина в клетках печени в условиях нормы и на модели токсического поражения, не уступая эффекту экзогенного адеметионина.

На примере 133 больных с лекарственными поражениями печени на фоне активной противотуберкулезной терапии была продемонстрирована эффективность использования современного гепатопротектора Ремаксол, обладающего антигипоксическим и мембраностабилизирующим действием. В ходе исследования больные были разделены на 2 группы: 1 (68 человек) – получала Ремаксол по 400 мл (инфузия со скоростью 60 кап./мин), 2 (65 человек) – получала 5% раствор глюкозы. На фоне лечения Ремаксололом значительно уменьшилась продолжительность клинических проявлений гепатотоксичности, в 3 раза снизился уровень ферментов цитолиза, причем нормализация этих ферментов была отмечена приблизительно у 60% больных (2 группа – 35%), улучшились адаптационные реакции периферической крови больных.

В обсуждении возможностей применения нового отечественного гепатопротектора Ремаксол в клинике выступили практикующие врачи – специалисты из разных городов России. Они отметили высокое качество препарата, произведенного в соответствии со стандартами GMP, доступность препарата по цене и перспективность использования Ремаксолола при поражениях печени различного генеза.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе, заместитель главного врача, доцент; Визе-Хрипунова Марина Анатольевна – доцент, к.м.н.; Прохорова Людмила Васильевна – доцент, к.м.н.

© САВЬЮК ФИЛИПП, ЗОБНИН Ю.В. – 2010

## ОБСУЖДЕНЫ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

*Ф. Савьюк, Ю.В. Зобнин*

(Госпитально-университетский центр Гренобля, генеральный директор – Ж. Дебёюи, Отделение токсикологии, руководитель – доктор Ф. Савьюк, Гренобль, Франция; Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов, Иркутск, Россия)

**Резюме.** Информационное сообщение об итогах обсуждавшего проблемы гепатотоксичности 47-го Ежегодного конгресса Сообщества Клинической Токсикологии (Франция), проходившего 2-9 апреля 2009 г. в Тулузе.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность, Сообщество Клинической Токсикологии (Франция), 47-й Ежегодный конгресс.

## ACTUAL PROBLEMS OF HEPATOTOXICITY ARE DISCUSSED

*P. Saviuk, Y.V. Zobnin*

(Hospital and University Center of Grenoble, Grenoble, France; Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

**Summary.** A report of information about results discussed problems of hepatotoxicity 47-th Annual congress of Society of Clinical Toxicology (France), passed on April, 2-9nd, 2009 in Toulouse.

**Key words:** hepatotoxicity, Society of Clinical Toxicology (France), 47-th Annual Congress.

«Печень и яды» – так, называлось одно из направлений научной программы 47 ежегодного конгресса Сообщества Клинической Токсикологии (Франция), проходившего в г. Тулузе 2-3 апреля 2009 г.

В докладе J.P. Vinel (Тулуза) освещены основные представления о патофизиологии гепатотоксичности ксенобиотиков. Указано, что сегодня основной причиной развития острой печеночной недостаточности являются лекарственные препараты. Можно выделить обязательные гепатотоксиканты (хорошо изученные, их дозозависимые эффекты легко воспроизводятся в эксперименте) и идиосинкратические. Большая часть повреждений печени является по сути идиосинкратическими, аллергической или неаллергической природы, несвязанные с генетическими факторами или внеш-

ними воздействиями. Хорошо известные механизмы гепатотоксичности связаны с образованием активных метаболитов, способных напрямую повреждать белки, липиды или нуклеиновые кислоты, инициируя оксидативный стресс или перекисное окисление липидов, приводя к некрозу гепатоцитов или апоптозу. Вторым механизмом гепатотоксичности является активация иммунного ответа после образования гаптененов – неоантигенов, запускающих реакцию иммунного воспаления с выработкой цитокинов, антител и других факторов. Кроме того, неоантигены способны стимулировать выработку аутоантител к ферментам системы цитохромов P450. Свой вклад в развитие некроза гепатоцитов вносит и неспецифический иммунный ответ, приводящий к выбросу провоспалительных факторов, а также нарушение метабо-

лизма, как следствие блокады митохондриальных пор.

В докладе С. Bugeau (Тулуза) названы медикаменты, наиболее часто являющиеся причиной цитолитического, холестатического или смешанного токсического гепатита. Это: бупренорфин, антидепрессанты новых поколений (*paroxetine, sertraline, nefazodone*), ингибиторы захвата серотонина, ингибиторы МАО, фенотиазины, антиретровирусные препараты, антибиотики (*amoxicilline, telithromycine*), сахароснижающие препараты группы тиазолидиндионов, фибраты и статины, средства для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, растительные средства (*Lycopodium serratum, Piper methysticum, Camellia sinensis, Cannabis sativa*) и др.

Клинические формы токсического поражения печени, способы оценки печеночной энцефалопатии и принципы лечения печеночной недостаточности были представлены в докладе Е. Dupuis (Тулуза).

Существующие на сегодняшний день показания для применения N-ацетилцистеина при токсических поражениях печени представлены в докладе Р. Saviuc (Гренобль). Острое отравление парацетамолом остается одним из важнейших

показаний для применения препарата. При отравлениях хлорированными углеводородами, диметилформамидом и бледной поганкой, при которых образуются активные метаболиты, оправдано применение N-АСС. Внутривенное введение препарата во избежание анафилактической реакции должно проводиться в течение 60 минут, а не 15 минут, как это указано в аннотации.

Вопросам ведения пациентов с острой печеночной недостаточностью токсической этиологии в условиях отделения реанимации посвящен доклад N. Deye et al. (Париж). Возможность использования органов, в том числе печени, для трансплантации от пациентов, погибших от острых отравлений (гибель мозга), и опыт организации подобной службы обсуждены в докладах Р. Hantson (Брюссель, Бельгия) и F. Boudet (Тулуза).

Кроме того, на Конгрессе были обсуждены проблемы диагностики и лечения химических ожогов кожи и глаз, а также вопросы экологической токсикологии (воздействие свинца, кадмия, мышьяка, фипронила и пестицидов на работающих).

**Информация об авторах:** Philippe Saviuc, Centre de Toxicovigilance, CHU, 38043, Grenoble Cedex 9, France  
E-mail: psaviuc@chu-grenoble.fr; Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, к.м.н., доцент. 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет. Тел. (3952) 387147.

## РЕЦЕНЗИИ

© ГОРЯЕВ Ю.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2010

### РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ ГОВОРИНА А.В. «НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА» (НОВОСИБИРСК: НАУКА, 2010)

Заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой важнейшую медицинскую и социальную проблему современного российского общества. Благодаря высокой заболеваемости, инвалидности и смертности группа болезней системы кровообращения нуждается в формировании новых подходов к диагностике, лечению и профилактике. Однако среди всех болезней этой группы пристальное внимание специалистов привлекают ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, а вот заболевания иной этиологии практически не изучаются. В то же время распространённость этих патологических состояний в популяции увеличивается, что сопровождается ростом стойкой и временной утраты трудоспособности, снижением качества жизни пациентов.

Новая монография сибирского учёного-кардиолога А.В. Говорина посвящена проблеме некоронарогенных поражений миокарда, которыми длительное время занимается возглавляемая им терапевтическая клиника Читинской государственной медицинской академии (Н.В. Ларева, В.В. Горбунов, Е.В. Гончарова, Е.С. Серебрякова).

Общими чертами представленных в монографии исследований является глубокое изучение патофизиологических механизмов развития обсуждаемых некоронарогенных поражений миокарда с использованием самых современных лабораторных и инструментальных методов. Это определяет большую теоретическую и практическую значимость данной книги, устремлённость многих её идей в будущее.

Отдельная глава посвящена вопросам сердечно-сосудистых нарушений в менопаузе. Женщины перименопаузального возраста – это совершенно особенная группа пациентов, требующая своеобразных подходов к ведению в клинической практике. Автором на большой когорте больных подробно изучены гормональный баланс, система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, липидный спектр, выполнено суточные мониторирование артериального давления и электрокардиограммы. С учётом международных рекомендаций и данных собственного ис-

следования определены показания для проведения заместительной гормональной терапии. Установлены наиболее приемлемые препараты для антигипертензивной терапии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты имидазолиновых рецепторов). Сформирован комплекс лабораторных и инструментальных исследований с целью рациональной коррекции метаболических сдвигов, предотвращения развития артериальной гипертензии, нарушений циркадного ритма АД и структурно-функциональных нарушений миокарда.

Особенное внимание уделено активно дискутирующей в литературе последних лет проблеме анемического сердца. На большом клиническом материале, включавшем больных с наиболее распространённой в популяции железодефицитной анемией, изучены гемодинамические изменения, происходящие в сердце, липидный спектр, уровень ряда цитокинов, макроэргических фосфатов, жирнокислотный состав мембран эритроцитов. Полученные данные позволили создать патогенетическую модель развития анемической кардиомиопатии и обосновать включение в терапию препаратов селена, милдроната. Изюминкой данного раздела являются диагностические критерии анемической кардиомиопатии, которые не имеют аналогов и позволяют выставить этот сложный диагноз.

Не менее интересна практическому врачу и исследователю проблема тиреотоксического сердца, определяющего качество жизни и прогноз жизни больных с гиперфункцией щитовидной железы. На большом клиническом материале щепетильно изучены геометрия сердца, вегетативный баланс, уровень гормонов, макроэргов, липидный спектр и липопероксидация у больных тиреотоксикозом. Полученные данные позволили выявить важнейшие патофизиологические сдвиги и обосновать возможности применения в терапии тиреотоксического сердца антиоксидантов, бета-блокаторов и препаратов омега-3 жирных кислот.

Завершает монографию глава об алкогольном поражении сердца – проблеме весьма важной для российской дей-

ствительности. Акцент сделан на оценке острого алкогольного поражения сердца. У больных, госпитализированных в состоянии острой алкогольной интоксикации, оценен вегетативный тонус, впервые произведено изучение нарушений сердечного ритма с использованием суточного мониторинга ЭКГ, детально исследованы кардиогемодинамика и процессы липопероксидации, уровень цитокинов. Полученные данные позволили патогенетически обосновать терапевтические подходы, в частности сделать акцент на использовании кардиоселективных липофильных бета-блокаторов (метопролол, бисопролол и др.) для коррекции

нарушений сердечного ритма, витаминов С и Е для усиления потенциала антиоксидантной защиты, а также гипербарической оксигенации для борьбы с гипоксией.

В целом, монографию А.В. Говорина «Некоронарогенные поражения миокарда» отличает разностороннее освещение изучаемых вопросов, большой объем собственных исследований, хороший язык изложения материала. Все эти факторы делают её весьма привлекательной для учёных и врачей-специалистов самых разных профилей (терапевтов, кардиологов, токсикологов, эндокринологов, гематологов, гинекологов и др.).

*Профессор Ю.А. Горяев, доцент А.Н. Калягин*

## ЮБИЛЕИ

### ШПРАХ ВЛАДИМИР ВИКТОРОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В.В. Шпрах родился 4 июля 1950 г. в Иркутске. В 1967 г. поступил в Иркутский государственный медицинский институт, который с отличием окончил в 1973 г. С 1974 г. по 1980 г. работал невропатологом сначала в городской больнице № 6 г.Иркутска, затем – в факультетской клинике нервных болезней Иркутского медицинского института. С января 1980 г. по настоящее время работает в Иркутском государственном институте усовершенствования врачей, где прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии, которую возглавляет с октября 1993 г. С ноября 1992 г. по март 2005 г. – проректор по научной работе, с марта 2005 г. по март 2007 г. – проректор по учебной работе, с марта 2007 г. – ректор Иркутского ГИУВа. В 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию «Возрастные особенности гемокоагуляции и антикоагулянтной терапии у больных с церебральными ишемиями». В ноябре 1992 г. успешно завершил обучение в целевой докторантуре на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета и в феврале 1993 г. защитил докторскую диссертацию «Дисциркуляторная энцефалопатия атеросклеротического и гипертонического генеза (факторы риска, варианты клинического течения, дифференцированное лечение и профилактика)». В декабре 1993 г. ему присвоено ученое звание профессора.

В.В. Шпрах – известный в России и за рубежом ученый-невролог, обладающий высоким творческим потенциалом и вносящий большой вклад в развитие отечественной неврологической науки. Основное направление его научных ис-

следований – эпидемиология, ранняя диагностика, клиника, профилактика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга. Приоритетными являются также исследования по проблемам соматоневрологии, эпилепсии, рассеянного склероза, закрытой черепно-мозговой травмы, менингитов, неврологии детского возраста, пограничных нервно-психических расстройств, математического прогнозирования развития и течения болезней нервной системы. Им опубликовано 350 научных трудов, в том числе 7 монографий, одно руководство для врачей, 40 методических рекомендаций и пособий для врачей, имеет 15 патентов на изобретения. Возглавляет научную неврологическую школу. Под его руководством выполнено и успешно защищено 8 докторских и 43 кандидатских диссертации, в настоящее время выполняются 4 докторских и 8 кандидатских диссертаций.

Является членом Президиума Правления Всероссийского общества неврологов, членом Президиума Правления Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, Президентом Ассоциации неврологов Иркутской области, членом редакционного совета «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова», журнала «Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии», членом редколлегии журналов «Инсульт», «Stroke» (русское издание), «Бюллетеня Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН».

Неоднократно выступал с научными докладами на международных и российских конгрессах, съездах и конференциях, в том числе на I и II Российских международных конгрессах «Цереброваскулярная патология и инсульт», международных конференциях «Актуальные проблемы цереброваскулярной патологии», Пленумах Правления Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом и Правления Всероссийского общества неврологов, Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство», Всероссийском конгрессе «Человек и здоровье». Являлся председателем, заместителем председателя и членом оргкомитета 22 международных, российских и региональных научно-практических конференций, симпозиумов и конгрессов, проведенных в Сибирском Федеральном округе (СФО), а также двух всероссийских съездов неврологов. В 2001 г. ему присвоено звание лауреата Премии Губернатора Иркутской области по науке и технике за работу «Проблемы эпидемиологии и профилактики наиболее распространенных заболеваний населения Иркутской области».

В 2006 г. В.В. Шпрах избран Ученым секретарем по Сибири и Дальнему Востоку Всероссийского общества неврологов. При его активном участии в Иркутске, Новосибирске, Томске, Красноярске, Чите, Хабаровске проведены научно-практические конференции неврологов, в регионе широко внедряются образовательные программы по неврологии.

Как талантливый организатор и умелый творческий руководитель В.В. Шпрах проявил себя в должности проректора по научной работе, а затем и проректора по учебной работе. Его деятельность отличалась продуктивностью и смелостью управленческих решений, что способствовало обеспечению рационального и эффективного использования трудовых, материальных и финансовых ресурсов для решения задач дальнейшего совершенствования научных исследований и учебного процесса в институте.

В течение трех последних лет под руководством В.В. Шпраха Иркутский ГИУВ достиг значительных успехов. За этот период удельный вес преподавателей с учеными степенями увеличился с 67,9% до 88,5%, а докторов медицинских наук – с 19,1% до 30,7%. Количество опубликованных в течение 2009 г. по сравнению с 2006 г. сотрудниками института монографий увеличилось в 6,2, учебных пособий – в 7,2, утвержденных учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России – в 12,4, методических рекомендаций и пособий для врачей – в 10,6 раза.

Иркутский ГИУВ, будучи крупным учебно-научным комплексом по переподготовке и повышению квалификации медицинских и фармацевтических кадров, является головным учебным учреждением последипломного медицинского образования СФО. В.В. Шпрах возглавляет Координационный совет по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения СФО. Является членом Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, членом коллегии Министерства здравоохранения Иркутской области, членом Президиума ВСНЦ СО РАМН, членом правления Территориального фонда обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области.

В течение двадцати двух последних лет В.В. Шпрах является главным неврологом Иркутской области. Проводит большую консультативную и организационно-методическую работу в лечебных учреждениях Иркутска, Иркутской об-

ласти и Республики Бурятия. Уделяет большое внимание подготовке высококвалифицированных кадров неврологов. Возглавляемая им кафедра широко известна среди врачей Сибири и Дальнего Востока. В этом, несомненно, большая заслуга В.В. Шпраха, чьи лекции и занятия отличаются высоким профессиональным и методическим уровнем и практической направленностью. За 30 лет работы на кафедре прошли обучение 4100 врачей, 158 клинических ординаторов и 78 интернов. Под его руководством в Иркутской области успешно реализуется план повышения квалификации неврологов, осуществляется их аттестация и сертификация.

В.В. Шпрах активно участвует в общественной жизни. Является членом Совета и председателем комиссии по вопросам здравоохранения и социальному развитию Общественной палаты Иркутской области. Регулярно выступает на медицинские и педагогические темы перед широкой аудиторией с лекциями, в прессе, на телевидении и радио.

Пользуется заслуженным авторитетом у жителей Иркутска и Иркутской области, медицинских работников Сибири и Дальнего Востока, неврологов России. В 1999 г. награжден Почетной грамотой Губернатора Иркутской области, в 2009 г. – Почетной грамотой Мэра города Иркутска. В 2000 г. В.В. Шпраху присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2004 г. награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», в 2005 г. награжден знаком отличия «За заслуги перед Иркутской областью», в 2007 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ».

*Администрация Иркутского государственного медицинского университета, коллектив Иркутского государственного института усовершенствования врачей, редакционные коллегии «Сибирского медицинского журнала» и «Альманаха сестринского дела», редакция областной медицинской газеты «Медик», многочисленные коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Викторовича с его славным юбилеем, искренне желают новых творческих свершений, здоровья и долголетия!*

## УЧРЕДИТЕЛИ:

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

Титульный лист (первая страница) включает (на русском и английском языках): **название** работы, **фамилии и инициалы авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием фамилии, инициалов, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно 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 Р 7.0.5 2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

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

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

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

---

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

Подписано в печать 20.08.2010 Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания 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**