

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

2

март

2010

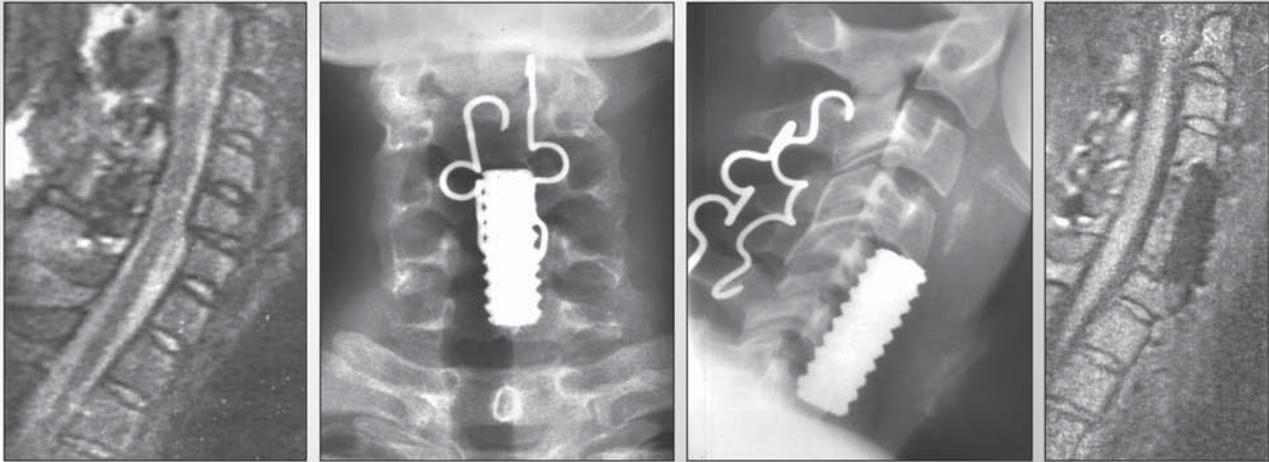


Иркутск

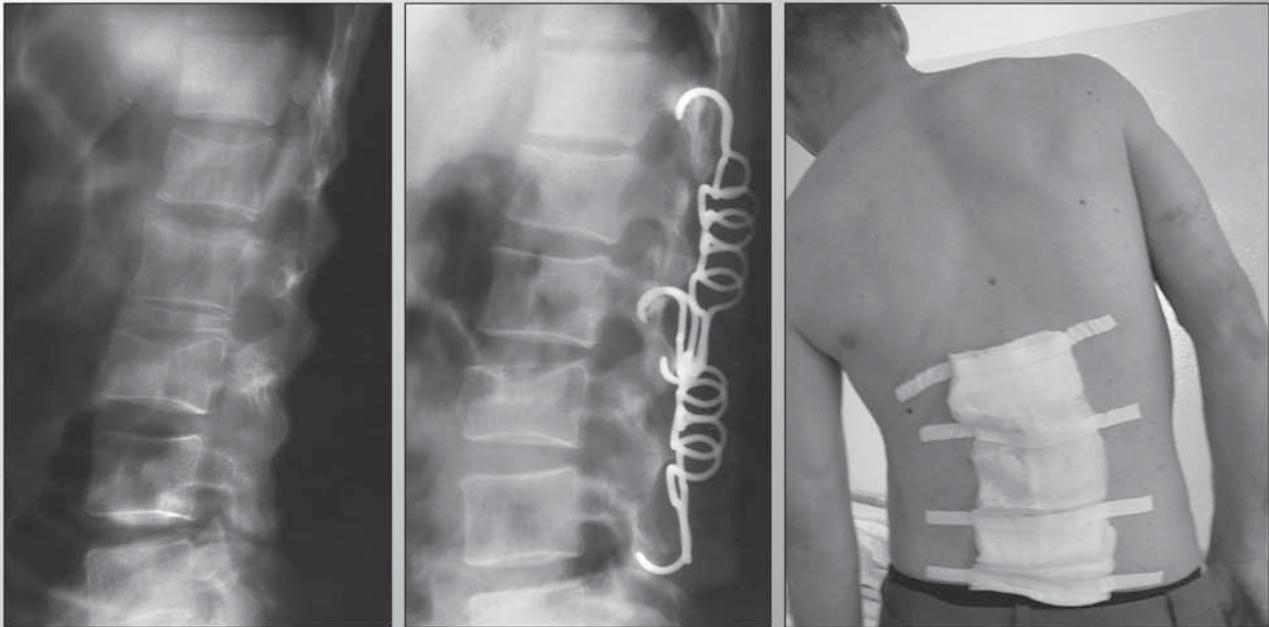


# КОМПЛЕКТ ИМПЛАНТАТОВ МОНОЛИТНЫХ (с эффектом памяти формы) И ПОРИСТЫХ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА СИСТЕМЫ IMTA

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОСТЕОСИНТЕЗА И ФИКСАЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОСТЯХ СКЕЛЕТА



**“Медико-инженерный центр сплавов с памятью формы” - лицензированный производитель и лидер в серийном производстве имплантатов с эффектом памяти формы и пористых (проницаемых) имплантатов**



Медицинские изделия (имплантаты) из сплава с эффектом памяти формы и сверхэластичности (ТУ 9437-007-22926347-2009):

- Лицензия Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 99-03-001500 от 22.05.2009 г.;
- Регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации - ФСП № 2009/04558 от 23.03.2009 г.;
- Регистрационное удостоверение на территории Республики Казахстан - РК-МТ-5 007233 от 15.12.2009 г.;
- Сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ79.В11869 от 08.10.2009 г.;
- Разрешение на применение новой медицинской технологии (ФС № 2009/369, от 29.10.2009 г.):

«Хирургическое лечение больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника с применением пористых имплантатов и стягивающих скоб с эффектом памяти формы»

ООО “Медико-инженерный центр  
сплавов с памятью формы”  
654034, Кемеровская область,  
г.Новокузнецк, ул.Шестакова, 14  
Тел./факс: +7 (3843) 37-73-84, 37-73-53  
e-mail: imtamed@mail.ru www.imtamed.ru

Официальный представитель в Казахстане:  
ТОО «GRouz company»  
010002, Республика Казахстан,  
г. Астана, БЦ Кулан, Коргалжинское шоссе, д. 19, оф. 204  
Тел./факс: +7 (7172) 79-31-79  
e-mail: grouz\_company@mail.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

---

**№ 2**

**март**

**2010**

**ТОМ 93**

**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

## 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 Красноярская государственная медицинская академия, 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 для 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 (2001-2006)».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.  
Подписной индекс 16489 в каталоге «Почта России»

## СОДЕРЖАНИЕ №2/2010 (март)

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Ясько М.В. Нарушение регуляции матричных биосинтезов как основа канцерогенеза	3
Швец Е.А., Савватеева В.Г., Васильева Е.И. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей	8

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цыбиков Н.Н., Шовдра О.Л., Пруткина Е.В. Роль эндотелина, нейронспецифической енолазы и аутоантител к ним в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа	12
Шаповалова Т.Г., Шелобанова Н.В., Волкова М.В., Лекарева Л.И. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ИБС	14
Абрамович С.Г., Машанская А.В. Типологические особенности показателей микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией	17
Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. Динамика плотности рецепторов к фактору роста фибробластов при экспериментальном инфаркте миокарда	20
Самотёсов П.А., Дралюк М.Г., Шнякин П.Г. Вариантная анатомия центральных перфорирующих артерий виллизиевого многоугольника	22
Епифанов В.Г., Долгих В.Т., Кузьмина М.Г., Носкова Л.В. Сравнительное изучение эффективности оказания неотложной медицинской помощи больным при приступах фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе	25
Ширинская Н.В. Ахмедов В.А., Урманцева Е.Ю., Кириченко Н.П., Кудренко А.С., Титова Е.В. Особенности теликобактерной инфекции у пациентов с остеоартрозом на фоне приема ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2	28
Сорокина В.В. Патология сердца и генетический полиморфизм СУР и системы цитокинов при интоксикации опиатными наркотиками	30
Вятчина О.Ф., Жданова Г.О., Стом Д.И. Некоторые особенности реакции пенообразования в суспензии сахаромидетов	34
Гольтваница Г.А. Нарушение баланса стероидных гормонов при эпилепсии у детей и подростков	36
Копысова В.А., Каплун В.А., Цай Д.А., Мацкус В.А., Кузьмичев Б.Г., Лазовский С.Д. Лечение переломов дистального сегмента большеберцовой кости	38
Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе	42
Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Применение резекций тонкой кишки с отсроченным анастомозированием у больных с послеоперационным распространенным перитонитом	44
Куликов С.В. Особенности структурных и иммуногистохимических изменений сосудистого бассейна печени при декомпенсированном стенозе лёгочного ствола	47
Машарипов А.С., Искандаров А.И. Экспертная оценка давности черепно-мозговой травмы по морфологическим изменениям внутренних органов	51
Котенко М.В. Особенности морфологии перимплантатных тканей при имплантации дентальных устройств в лунку удаленного зуба	53
Дмитриев В.В., Конев В.П. Судебно-медицинская оценка переломов нижней челюсти у лиц с дисплазией соединительной ткани	56
Пинский С.Б., Белобородов В.А. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы	59
Куликов Л.К., Бькова Н.М., Привалов Ю.А., Варламова С.В., Литвин М.М., Соботович В.Ф. Использование метода нейронных сетей, для выявления скрытой гормональной активности у больных с инциденталомами надпочечников	64
Вакилова Ф.М., Шильцова Н.В., Алиев Х.У., Махсумов М.Н. Регуляторное действие препаратов цинка при хронической алкогольной интоксикации	67
Куваева О.В., Васильева Л.С. Изменчивость структуры подчелюстной слюнной железы в онтогенезе мужчины	69
Жигаев Г.Ф., Лелявина Т.И., Бальжинимов З.Б., Лудупова Е.Ю. Состояние системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с дуоденогастроэзофагальным рефлюксом (экспериментальное исследование)	72
Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Предопределяет ли фетальный воспалительный ответ осложнённое течение раннего неонатального периода?	75
Храмцова Н.А., Дзизинский А.А., Земляничкина Н.В. Пульсовое давление и кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите	81
Леонова З.А., Чикотеев С.П., Каня О.В., Зайцева Л.В. Изменение системы глутатиона стенки желчного пузыря при хроническом калькулезном холецистите	83

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Алексеева Н.Ю., Гайдаров Г.М., Пчела Л.П., Макаров С.В. Социологическое исследование эффективности внедрения новой системы оплаты труда в учреждениях здравоохранения	86
Головочесова Г.А., Ландышев Ю.С. Анализ доступности базисной терапии бронхиальной астмы	91
Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Савельева Е.П. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Амурском регионе	93
Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. Оптимизация ассортиментной политики в области контрацепции и гормональной фармакотерапии гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне	95

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В., Иванова В.Д. Клинико-эпидемиологический мониторинг краснухи у беременных в Алтайском крае .....	98
Гудинова Ж.В., Акимова И.С. Результаты исследования влияния погодных условий на работоспособность школьников (на примере г. Омска) .....	100
Меньшикова Л.В., Колесникова Е.Б., Дац Л.С. Изучение распространенности хронической сердечной недостаточности среди населения г. Иркутска .....	102
Гаскова Н.П., Погорелова И.Г. Показатели физического развития детей старшего школьного возраста г. Иркутска .....	105
Говорушко С.М. Медицинское и ветеринарное значение ядовитых насекомых .....	107
Савченков М.Ф. Возможности использования природных ресурсов для оздоровления населения (Байкальский регион) .....	110

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Мартынов А.М., Даргаева Т.Д. Состав полисахаридных комплексов <i>Viola langsdorfii</i> .....	114
Табриз Н.С. Эффективность фитопрепарата «Экдифит» в комплексном лечении туберкулеза .....	116
Дашинамжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Гармаева Е.Д., Ажунова Т.А. Противовоспалительное действие сбора «Эритрофит» .....	118

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я. Использование материала «Реперен» <sup>®</sup> для пластики дефектов свода черепа (экспериментальные и клинические результаты) .....	121
Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Кутепов А.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных доброкачественными заболеваниями пищевода .....	124
Трифонов М.А. Исследование качества жизни больных антифосфолипидным синдромом с небактериальным тромботическим эндокардитом .....	127
Раздорский В.В., Котенко М.В., Макарьевский И.Г. Особенности имплантации у пациентов с высокой степенью атрофии альвеолярных отростков .....	130
Арсенова И.А., Бауэр А.М., Головнев В.А., Трофимов А.С., Позднякова С.В. Особенности эпителизации раневых поверхностей после различных вестибулопластических операций при применении хитозана .....	132

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Исследование возможностей лечебного применения аэроионов в середине XX столетия: исторический обзор .....	136
Винник Ю.С., Теплякова О.В., Хижненко М.Ю. Истоки организации хирургической помощи в Енисейской губернии .....	138

## ЛЕКЦИИ

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (диагностика и лечение) .....	142
--	-----

## ПЕДАГОГИКА

Андреевская Т.Г., Алексеева Н.Ю. Балльно-рейтинговая оценка учебной деятельности студентов в России и за рубежом .....	145
Погорелова И.Г., Жукова Е.В., Калягин А.Н. Использование кейс-метода в высшем медицинском образовании .....	147

## ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Неделько Н.Ф. «Его испепелял талант...» (О жизни и смерти В.М. Шукшина) .....	150
---	-----

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Субботина М.В. VIII Российский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» .....	156
--	-----

## ЮБИЛЕИ

Григорьев Евгений Георгиевич. (К 60-летию со дня рождения) .....	158
Макаров Олег Александрович. (К 50-летию со дня рождения) .....	159

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ЯСЬКО М.В. — 2010

## НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ КАК ОСНОВА КАНЦЕРОГЕНЕЗА

М.В. Ясько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биохимии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

**Резюме.** Представлены данные о нарушении регуляции матричных биосинтезов в качестве основных факторах, способствующих канцерогенезу, и биохимической основе лечения онкологических больных.

**Ключевые слова:** канцерогенез, тирозинкиназа, мультилекарственная резистентность, Р-гликопротеин, ангиогенез.

## DISTURBANCES OF THE REGULATION OF MATRIX BIOSYNTHESIS AS THE BASIS OF THE CANCEROGENESIS

M. V. Yasko

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article are presented the material about the disturbances of the regulation of matrix biosynthesis as the basic factors of cancerogenesis and biochemical basis of the treatment of the oncological patients.

**Key words:** cancerogenesis, tyrosine kinase, multidrug resistance, P-glycoprotein, angiogenesis.

Одной из наиболее сложных проблем современной медицины является вопрос диагностики и лечения онкологической патологии. Для успешного лечения больных необходимо знать патогенез заболевания и механизмы действия лекарственных препаратов на различные звенья патогенеза.

В основе развития раковой опухоли лежит избыточная пролиферация клеток. Для активной пролиферации необходимы быстрые синтезы ДНК, РНК и белка. Процесс биосинтеза ДНК на матрице ДНК называется репликацией. Скорость репликации зависит от соотношения экспрессии двух групп генов: протоонкогены (гены, усиливающие пролиферацию и тормозящие дифференцировку) и антионкогенов (гены, усиливающие дифференцировку и тормозящие пролиферацию) [8]. В живом организме скорость деления клеток различна. Некоторые клетки практически не делятся (нейроны, яйцеклетки), другие делятся очень активно (клетки красного костного мозга, слизистой тонкого кишечника, клетки эмбриона и плода и др.). В первом случае более выражена экспрессия антионкогенов, во втором случае — протоонкогенов.

Протоонкогены сами по себе не могут привести к развитию рака. Для этого протоонкогены должны превратиться в онкогены. Процесс превращения протоонкогенов в онкогены может осуществляться при помощи мутаций, амплификации, вирусов или транспозиции [1,4,8,11,17].

Амплификация — это процесс умножения генов. Осуществляется он следующим образом. На первой стадии с гена в процессе транскрипции синтезируется про-мРНК. Фермент транскрипции — ДНК-зависимая РНК-полимераза. На втором этапе про-мРНК является матрицей. Происходит синтез ДНК на матрице про-мРНК. Этот процесс называется обратной транскрипцией. Его катализирует фермент РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза. Затем под действием этого же фермента на цепочке ДНК по принципу комплементарности синтезируется вторая цепочка ДНК. Таким образом, синтезируется ген, абсолютно идентичный первоначальному гену. Далее происходит внедрение гена в молекулу ДНК. Если этот процесс происходит один раз, используют термин «дубликация гена», если несколько раз — «амплификация», или «умножение гена».

Мутации происходят под действием мутагенных и канцерогенных факторов, которые можно подразделить на физические, химические и биологические.

К физическим мутагенным и канцерогенным факторам относятся все виды излучения и высокая температура. Влияние всех видов излучения на частоту развития рака подтверждается множеством примеров.

1. Врачи, впервые использовавшие рентгеновские аппараты для диагностики заболеваний, не применяли средства защиты, т.к. не было очевидным вредное воздействие рентгеновских лучей. Многие из этих врачей погибли от рака и лейкозов.

2. После атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в 1945 г. люди, выжившие во время атомного взрыва, впоследствии погибли от лейкозов.

3. Во время аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. местность оказалась зараженной радиоактивным йодом. Жители близлежащих районов и «ликвидаторы», принимавшие участие в очистке территории и сооружении саркофага, пострадали от рака щитовидной железы.

4. У людей, длительное время загорающих на солнце, увеличен риск развития рака кожи. Это же относится к людям, злоупотребляющим соляриями.

К химическим мутагенным и канцерогенным факторам относятся в основном алкиляторы и прооксиданты.

Алкиляторы — это вещества, внедряющие алкильную (чаще всего метильную) группу в молекулу ДНК. Метилирование ДНК бывает ферментативное и неферментативное. Ферментативное метилирование ДНК — один из важных регуляторных процессов. Донором метильной группы в этом случае является S-аденозилметионин. Неферментативное метилирование ДНК осуществляется под действием алкиляторов и может привести к развитию рака. Наиболее мощными алкиляторами являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Примером ПАУ является бенз(а)пирен. Он образуется при любом горении. Наибольшее количество бенз(а)пирена человек получает при курении. В этом случае действуют два фактора, способствующие канцерогенезу: высокая температура горения сигарет (физический фактор) и бенз(а)пирен (химический фактор).

Прооксиданты — это вещества, способствующие оксидативной модификации молекул. При этом образуются активные формы кислорода (супероксидрадикал, перекись водорода и гидроксильный радикал), которые могут вызвать образование перекисей органических молекул. Наиболее часто подвергаются пероксидации липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Пероксидация нуклеиновых кислот приводит к мутациям и может привести к канцерогенезу. Следует отметить, что пе-

роксидация ДНК особенно сильно повреждает митохондриальную ДНК по сравнению с ядерной. Это объясняется двумя причинами: 1) в митохондриях более высокие концентрации активных форм кислорода по сравнению с ядром; 2) митохондриальная ДНК, в отличие от ядерной, не подвергается репарации.

Для защиты от оксидативной модификации молекул в клетке имеется антиоксидативная ферментативная система и низкомолекулярные антипероксиданты. Антиоксидативная ферментативная система включает ферменты супероксиддисмутазу (превращает супероксидрадикал в перекись водорода), каталазу (превращает перекись водорода в воду), пероксидазы, в частности, глутатионпероксидазу (превращает перекись водорода в воду и перекиси органических веществ в спирты). Последний вариант осуществляется также под действием глутатионтрансферазы. Вспомогательным ферментом антиоксидативной системы является глутатионредуктаза, превращающая окисленный глутатион в восстановленный. Донором водорода для восстановления глутатиона является НАДФН+Н<sup>+</sup>, образующийся в основном в реакциях пентозофосфатного пути. Низкомолекулярными антипероксидантами являются глутатион, витамины С, Е, каротины, малые дозы витамина А и другие вещества. Глутатион и витамин С являются водорастворимыми веществами и, следовательно, они защищают в основном водорастворимую часть клетки — гиалоплазму, а витамин Е, каротины и малые дозы витамина А — жирорастворимые, следовательно, они в основном защищают мембраны.

По необходимости активации химические канцерогены подразделяются на прямые и непрямые. Прямые канцерогены непосредственно воздействуют на молекулу ДНК и вызывают мутации. Непрямые канцерогены сами не повреждают молекулу ДНК, но в процессе их метаболизма образуются токсичные вещества, способные вызвать повреждение молекулы ДНК. Процесс образования более токсичных веществ — токсификация — часто осуществляется под действием цитохрома Р-450, являющийся самой мощной гидроксилазой (монооксигеназой) организма [2]. Цитохром Р-450 наиболее активен в печени, лёгких и тонком кишечнике. Примером непрямого канцерогена является бенз(а)пирен. В результате действия цитохрома Р-450 в молекуле бенз(а)пирена образуется эпоксидная группа. Этим объясняется, почему у курящих людей чаще развивается рак лёгкого. После поступления сигаретного дыма, содержащего бенз(а)пирен, в лёгкие происходит эпоксидирование бенз(а)пирена, и образуется более сильный канцероген. Другим примером непрямого канцерогена является афлатоксин. Это вещество образуется некоторыми видами плесневых грибов. Поэтому заплесневелые продукты употреблять в пищу нельзя. Ещё одним примером химических непрямого канцерогенов являются нитраты. Их применяют в качестве удобрения в сельском хозяйстве. В организме человека нитраты превращаются в нитриты, из которых синтезируются нитрозамины, являющиеся сильными канцерогенами.

К биологическим факторам, способствующим канцерогенезу, относятся некоторые вирусы, бактерии и гельминты. Из вирусов канцерогенное действие доказано для вирусов папилломы и гепатита В. Вирус папилломы способствует развитию рака шейки матки. Вирус гепатита В приводит к гепатиту, который может перейти в хроническую форму, на фоне которого развивается рак печени [3,7].

Бактериальная инфекция также может привести к развитию рака. Канцерогенное действие показано для *Helicobacter pylori*. Эта бактерия играет важную роль в развитии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (пептической язвы) и, кроме того, в развитии рака желудка. При некоторых формах язвы желудка (пептической язвы), например, при каллёзной язве, также имеется высокий риск развития рака желудка.

К глистным инвазиям, способствующим канцерогенезу, относятся шистосомоз и билгарциоз. Преимущественной локализацией патологического процесса при этих гельминтозах являются желчевыводящие пути и мочевого пузыря.

Для быстрого деления раковые клетки нуждаются в быстром синтезе ДНК, РНК и белка. Для синтеза ДНК на матрице ДНК (репликации) необходимо наличие в большом количестве дезоксирибонуклеозидтрифосфатов (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ). Одним из методов лечения пациентов со злокачественными опухолями является применение препаратов, отличающихся по строению от эндогенных нуклеозидов и нуклеотидов. Эти препараты ингибируют синтез ДНК (ингибируют один из ферментов репликации — ДНК-зависимую ДНК-полимеразу). Существенным недостатком применения этих препаратов является снижение биосинтеза ДНК не только в раковых клетках, но и в других быстро делящихся клетках организма. Особенно сильно страдают красный костный мозг и слизистая тонкого кишечника. Ингибирование репликации ДНК в кроветворных клетках приводит к анемии, лейкопении и тромбоцитопении, а снижение репликации в слизистой тонкого кишечника приводит к замедлению обновления клеток и, следовательно, к диспепсическим расстройствам, в частности, к диарее.

Одну из главных функций в синтезе нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК, выполняет тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК) — коферментная форма фолиевой кислоты. Главная функция ТГФК — перенос одноуглеродных фрагментов. С молекулы ТГФК одноуглеродные фрагменты могут использоваться: 1) для синтеза пуринов; 2) для превращения урацила в тимин; 3) для превращения кобаламина (витамина В<sub>12</sub>) в метилкобаламин. Превращение фолиевой кислоты в ТГФК осуществляется при помощи ферментов фолатредуктазы и дигидрофолатредуктазы. Источником атомов водорода для восстановления фолиевой кислоты является НАДФН+Н<sup>+</sup>. Некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения пациентов со злокачественными опухолями, являются ингибиторами фолатредуктазы. Под действием этих препаратов происходит торможение превращения фолиевой кислоты в ТГФК и, следовательно, снижение скорости синтеза пуринов и тимина, что приводит к снижению скорости синтеза нуклеиновых кислот и, следовательно, к снижению скорости репликации. Однако у этой группы лекарственных препаратов есть те же недостатки, что и у предыдущей группы — снижение репликации происходит не только в клетках раковых опухолей, но и в других клетках организма.

На плазматической мембране многих раковых клеток имеется Р-гликопротеин. Этот белок является транспортной АТФазой, выбрасывающей из клетки гидрофобные молекулы. Источником энергии для этого транспорта является энергия гидролиза АТФ. Индукция Р-гликопротеина в раковых клетках является основой множественной лекарственной устойчивости (мультилекарственной резистентности). При этом развивается устойчивость раковых клеток не только к антибиотикам, используемому для химиотерапии, но и к другим гидрофобным антибиотикам, т.к. Р-гликопротеин является неспецифическим транспортёром [12,13]. Это приводит к снижению эффективности химиотерапии. Для повышения эффективности воздействия противораковых антибиотиков можно использовать их в комплексе с ингибиторами Р-гликопротеина.

Многие раковые клетки вырабатывают гормон ангиогенины, способствующий росту сосудистой сети. Благодаря этому происходит образование новых сосудов в месте развития опухоли, и раковые клетки получают больше кислорода и питательных веществ [6,8]. Одним из относительно новых методов лечения злокачественных опухолей является блокирование рецепторов ангиогенина [4,5,6]. Эти препараты тормозят обра-

зование новых сосудов. Таким образом, раковые клетки получают меньше питания и скорость их деления замедляется.

Одним из методов, используемых для лечения пациентов со злокачественными опухолями, является лучевая терапия. Долгое время возникали трудности при подборе оптимальной дозы лучевой терапии. Малые дозы лучевой терапии приводили к тому, что часть раковых клеток сохранялась, и в дальнейшем эти клетки, усиленно делясь, являлись основой новой опухоли. Большие дозы лучевой терапии могли убить больного, т.к. происходила гибель кроветворных клеток в красном костном мозге. После открытия факторов роста клеток этот вопрос удалось решить. В ряде стран для лечения пациентов со злокачественными опухолями используют очень высокие дозы лучевой терапии в комплексе с факторами роста, способствующими выживанию кроветворных клеток, в частности, эритропоэтином. При этом все раковые клетки погибают, а кроветворные клетки сохраняются.

В развитии многих злокачественных опухолей большую роль играют мутации в генах тирозинкиназы и Ras-белка [14,15,17]. По тирозинкиназному механизму действуют многие гормоны. Имеются две основные разновидности тирозинкиназы: 1) рецептор к гормону и тирозинкиназа — это одна и та же белковая молекула, находящаяся на плазматической мембране. По этому механизму действуют инсулин и факторы роста клеток; 2) рецептор к гормону и тирозинкиназа — это две разные белковые молекулы, находящиеся на плазматической мембране. По этому механизму действуют цитокины, пролактин, лептин, соматотропный гормон. Кроме этих гормонов, ряд антигенов реализуют своё действие через тирозинкиназный механизм [10,17].

Тирозинкиназа вызывает активацию Ras-белка. Это малый G-белок, находящийся на плазматической мембране. Он активирует каскад протеинкиназ, фосфорилирующих транскрипционные факторы, что приводит к изменению их активности, и, следовательно, к изменению скорости процесса транскрипции. Кроме того, тирозинкиназа может самостоятельно, без Ras-белка, фосфорилировать транскрипционные факторы, что приводит к изменению скорости транскрипции [10,17].

Имеется ещё два механизма действия гормонов через тирозинкиназу. Тирозинкиназа активирует фосфолипазу C, которая расщепляет фосфатидилинозитолбисфосфат (ФИФ<sub>2</sub>) на диацилглицерол (ДАГ) и инозитолтрисфосфат (ИФ<sub>3</sub>). Каждая из этих двух молекул является вторым посредником. ДАГ активирует протеинкиназу C, которая может: а) фосфорилировать белки, что приводит к изменению их активности и, следовательно, к физиологическим и биохимическим эффектам; б) активировать каскад протеинкиназ, которые фосфорилируют транскрипционные факторы, изменяя их активность, что приводит к изменению скорости транскрипции [10,17].

ИФ<sub>3</sub> открывает кальциевые ионные каналы на плазматической мембране и на мембране ЭПС. Концентрация ионов Ca<sup>2+</sup> в межклеточной жидкости и в эндоплазматической сети выше, чем в гиалоплазме, поэтому ионы Ca<sup>2+</sup> поступают через ионные каналы по градиенту концентрации. Ионы Ca<sup>2+</sup> являются ещё одним вторым посредником. Они активируют белок кальмодулин, который может: а) активировать кальмодулинпротеинкиназу, которая фосфорилирует белки и изменяет их активность; б) самостоятельно воздействовать на белки, изменяя их активность. Это приводит к физиологическим и биохимическим эффектам [10,17].

Кроме того, тирозинкиназа может активировать фосфатидилинозитид (3)киназу, которая превращает ФИФ<sub>2</sub> в фосфатидилинозитидтрисфосфат (ФИФ<sub>3</sub>) [9,10,11,13,17]. ФИФ<sub>3</sub> является вторым посредником, но, в отличие от других вторых посредников, находится не в гиалоплазме, а на плазматической мембране клетки. ФИФ<sub>3</sub> активирует каскад протеинкиназ, которые фосфорилируют белки, изменяя их активность, что приводит к физиологическим и биохимическим эффектам [10,17].

Таким образом, гормоны, воздействуя по тирозинкиназному механизму, могут вызвать и ядерные (геномные), и гиалоплазматические эффекты. Показано, что до 50% всех опухолевых клеток человека имеют мутации в генах, кодирующих тирозинкиназу, а до 30% — мутации в генах, кодирующих Ras-белок. В развитии многих опухолей большую роль играют конститутивные рецепторы (рецепторы, активные независимо от того, действует гормон на них или нет). Такие конститутивные рецепторы образуются путём альтернативного сплайсинга. Для лечения раковых опухолей начинают применяться блокаторы рецепторов тирозинкиназы и ингибиторы Ras-белка.

Одним из наиболее важных генов, препятствующих развитию раковой опухоли, является ген p53. При его экспрессии происходит синтез белка с молекулярной массой 53 кДа, защищающий клетки от злокачественной трансформации. Основной механизм действия этого белка состоит в активации систем апоптоза в потенциально злокачественных клетках. Мутация гена p53 часто приводит к развитию злокачественных опухолей [11,15,16].

Противоопухолевые лекарственные препараты, синтезируемые в настоящее время, имеют гораздо меньше побочных эффектов по сравнению с более старыми препаратами. Таким образом, жизнь многих онкологических больных можно не только продлить, но и сделать менее мучительной. Одним из недостатков современных препаратов является их очень высокая стоимость, следовательно, большинство онкологических больных не имеет возможности приобрести данные препараты. Снижение стоимости противоопухолевых лекарственных препаратов должно быть одной из наиболее важных государственных задач.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 5. — С. 605-618.
2. Белицкий Г.А., Якубовская М.Г. Генетический полиморфизм и вариабильность химического канцерогенеза. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 5. — С. 675-689.
3. Гурцевич В.Э. Онкогенные вирусы человека: вирусы гепатита В и С и их роль в возникновении рака печени. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 5. — С. 627-639.
4. Жимулёв И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Сибирское университетское изд-во. — Новосибирск, 2003. — 478с.
5. Жуков Н.В., Тюляндин С.А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 5. — С. 751-768.
6. Карамышева А.Ф. Механизмы ангиогенеза. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 7. — С. 935-948.
7. Киселёв Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека:

- рак шейки матки и вирусы папиллом. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 79-91.
8. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 5-33.
9. Красильников М.А. Сигнальные пути, регулируемые фосфатидилинозитид-3-киназой и их значение для роста, выживаемости и злокачественной трансформации клеток. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 68-78.
10. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. — Иркутск: Изд-во Иркутского университета, 2005. — 144 с.
11. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 544с.
12. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых кле-

ток. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 112-126.

13. Ставровская А.А., Стромская Т.П. Транспортные белки семейства ABC и множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток. // Биохимия. — 2008. — Т. 73. — Вып. 5. — С. 735-750.

14. Татосян А.Г., Мизенина О.А. Киназы семейства Src: структура и функции. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 57-67.

15. Фаллер Дж. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Перевод с англ. М.: Бионом-Пресс, 2006. — 256с.

16. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью. // Биохимия. — 2000. — Т. 65. — Вып. 1. — С. 34-47.

17. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. — М.: Изд-во НИИ Биомедицинской химии РАМН, 2000. — 366 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра биохимии.  
Ясько Михаил Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент. Телефон 3952 243825.

© ШВЕЦ Е.А., САВВАТЕЕВА В.Г., ВАСИЛЬЕВА Е.И. — 2010

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Е.А. Швеиц, В.Г. Савватеева, Е.И. Васильева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии №2, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Савватеева)

**Резюме.** В обзоре представлены материалы, показывающие значение в формировании синдрома бронхиальной обструкции анатомо-физиологических характеристик дыхательной системы, особенности иммунного статуса, обусловленные действием патогенов. Снижение уровня CD8<sup>+</sup>, повышение продукции IgE, снижение фагоцитарной активности крови обуславливают гиперреактивность бронхов, которая усугубляется снижением устойчивости к инфекционным агентам.

**Ключевые слова:** дети, синдром бронхообструкции, иммунный статус.

## CLINICO-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION

E. Shvets, V. Savvateeva, E. Vasilieva  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The forming of the bronchial obstruction in the children is conditioned by the anatomical and the physiological peculiarities of the respiratory and the immunological systems. Decreasing of the lever of CD8, rise of production of IgE and cytokins, dropping of the activity in the fagocytis of the blood- that is the most important changes in immunological reactions. That changes are provoke the bronchial obstruction.

**Key words:** children, bronchial obstruction, immunological reactions.

Синдром бронхиальной обструкции (СБО) у детей на протяжении многих лет привлекает внимание исследователей и практикующих врачей, что связано с постоянным учащением эпизодов бронхообструкции, гетерогенностью генеза и трудностями дифференциации.

Комитетом экспертов ВОЗ (Nomenclature and definitions, WHO, 1975) бронхиальная обструкция определена как «сужение или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения силы ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессия дыхательных путей». Под СБО принято понимать симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения [19].

СБО у детей может быть представлен различными клиническими вариантами [20,40]. К первичным формам СБО рекомендовано относить состояния, в основе которых лежит гиперреактивность бронхов на различные триггеры: респираторные вирусы (вирусообусловленный СБО), аллергены (астма), поллютанты окружающей среды (неспецифический СБО). Общая черта вторичных форм — локализация этиологического фактора вне бронхиального дерева. В этом случае гиперреактивность бронхов вторична (ассоциация СБО с патологией верхних дыхательных путей; гастроэзофагеальный рефлюксом). Выделяют и СБО, сформировавшийся в рамках специфических болезней органов дыхания (муковисцидоз, пневмония, инородные тела, первичная цилиарная дискинезия, врожденные аномалии и пр.) [16].

Развитию СБО у детей в раннем возрасте способствуют анатомо- физиологические особенности респираторного тракта: относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладкой мускулатуры, податливость хрящей и ригидность грудной клетки, меньшая эластичность легочной ткани, ее обильная васкуляризация, гиперплазия железистой ткани, секреция преимущественно вязкой мокроты, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, плоский купол диафрагмы [2,14].

Названные особенности зачастую определяют и клиническую характеристику СБО. Так, слабое развитие гладкой мускулатуры стенки бронхов у детей до двух лет, ведет к редкости бронхоспазма как основного механизма обструкции в этом возрасте. Значимы гиперсекреция вязкой слизи и отек бронхиальной стенки, обуславливающие редкость свистящего дыхания (wheezing) и клинику «влажной астмы» в раннем возрасте. Бронхоспазм определяет генез СБО в старшем возрасте [19].

Многообразие причин, возможность сочетания нескольких патогенетических звеньев у одного пациента, ведет к сложности верификации нозологической принадлежности СБО. Однако, в каждом конкретном случае следует стремиться к расшифровке ведущего механизма обструкции и решению вопроса об основном заболевании, осложнением или главным клиническим проявлением которого служит СБО [28].

Частота развития СБО на фоне инфекционных заболеваний дыхательных путей в раннем детстве варьирует от 5 до 40% [28]. В последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению частоты СБО с 10 до 16%. В 95% случаев эпизод бронхообструкции является единственным, повторные эпизоды (не астма) регистрируются лишь в 5% случаев. У детей, имеющих отягощенный аллергический анамнез, СБО развивается чаще — у каж-

дого второго, что характерно и для детей, часто (более 6 раз в год) болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) [14].

В структуре СБО преобладают заболевания — острый обструктивный бронхит (ООБ), бронхиальная астма (БА). При пневмонии СБО встречается значительно реже (8-10%), в основном, характеризует «атипичность» возбудителей (*Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) или нозокомиальную природу болезни [4].

Этиологические причины СБО разнообразны и многочисленны. В структуре ОРВИ у детей, протекающих с СБО, первое место занимают вирусы. Вирусные бронхиты диагностируются в 80-90% случаев. Ведущая роль в этиологии бронхитов принадлежит РС-вирусам, вирусам парагриппа 1 и 3 типов, аденовирусу. В определенной степени (8-10% случаев) значимы риновирусы, вирусы гриппа, энтеровирусы, цитомегаловирусы и пр. У детей на первом году жизни на первый план в развитии бронхитов выступает микстинфекция (сочетание РСВ и аденовируса — 17%); у детей старше года — РСВ (29%), аденовирусы (16%), реже регистрируется сочетание РСВ и аденовирусной инфекций. Независимо от возраста, с одинаково низкой частотой в этиологии ООБ встречается вирус гриппа (3%) [7].

Среди инфекционных причин СБО стоит отметить возросшую роль атипичных возбудителей. Инфекции, вызванные *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae* у детей школьного возраста прочно занимают второе место в спектре возбудителей пневмоний (после *Streptococcus pneumoniae*). Согласно данным научной литературы, хламидофила значима при пневмонии в 40% случаев, бронхите — в 17%, БА — 30%. Есть указания на определенную роль *S.trachomatis* в развитии пневмоний и бронхитов у детей первых месяцев жизни, дети в старшем возрасте инфицированы преимущественно *S.pneumoniae* [1,22].

Основными факторами преморбидного фона, влияющими на развитие острого и особенно повторных эпизодов СБО, являются: атопия, гиперреактивность бронхов, перинатальная патология, гиперплазия тимуса, раннее искусственное вскармливание, перенесенное тяжелое ОРЗ в первые месяцы жизни пр. [2,24,27]. Основу повторных эпизодов СБО нередко определяет бронхиальная гиперреактивность. Данный феномен относится к группе определяющих развитие БА. На сегодня хорошо известно, что гиперреактивность бронхиального дерева контролируется доминантным локусом генов; в локусе q23.3-q31.1 хромосомы 5 расположены гены цитокинов и CSF, продуцируемые Th2. Этот участок ответственен за сочетанное наследование предрасположенности к повышенной продукции общего IgE и нарушению тонуса бронхов [11].

Среди внешнесредовых факторов риска СБО, принципиальное значение отводится неблагоприятию экологической обстановки и пассивному курению в семье, особенно курению матерью во время беременности или в период кормления грудью [2]. Под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи. Пассивное курение (second-hand курение) способствует деструкции эпителия бронхов; табачный дым ингибирует хемотаксис нейтрофилов, опосредует увеличение количества альвеолярных макрофагов и уменьшение их фагоцитарной активности. Длительное воздействие табачного дыма приводит к иммунорегуляторным нарушениям: снижению активности Т-лимфоцитов, угнетению синтеза IgA, IgG, IgM, при одновременной стимуляции синтеза IgE, повышению активности п.vagus. Особенно ранимы дети первого года жизни [36,47,48]. Доказанное влияние оказывает и алкоголизм родителей. При алкогольной фетопатии развивается атония бронхов, нарушается мукоцилиарный клиренс, тормозится развитие факторов местной защиты [2].

Восприимчивость бронхиального дерева к патогенам зависит как от наследственных генетических факторов, так и факторов окружающей среды, при этом

пороговую чувствительность определяют, в основном, наследственные факторы, реактивность — средовые [10,11].

СБО является частой патологией, особенно у детей первых лет жизни. Не являясь самостоятельной нозологической формой, СБО может сопутствовать многим патологическим состояниям. Принципиальное влияние на развитие и прогноз СБО при БА, ООБ, пневмонии с обструктивным синдромом оказывает состояние регуляторного блока организма, в том числе иммунной системы. Изучение иммунологических характеристик при названных нозологиях позволит выявить основные этиопатогенетические механизмы заболевания, послужившего причиной развития обструкции, и своевременно проводить адекватную терапию.

Иммунологические нарушения при БА закономерно вытекают из механизма формирования данного заболевания. БА представляется каскадом реакций после действия аллергенов на иммунокомпетентные клетки [32,33]. Следующий этап — активирование клеток лейкоцитарного ряда и тканевых клеток антигенами и иммунокомпетентными клетками, в результате чего высвобождаются медиаторы раннего ответа [33,37,39]. Активация клеток, последующее высвобождение токсических радикалов и медиаторов приводит к разрушению эпителия и других тканей, способствуя контакту аллергенов, иных раздражителей с нервными клетками [42]. Дальнейшая стимуляция резидентных и рекрутированных клеток воспаления определяет усиление секреции медиаторов [13,44].

Хронизация течения заболевания, структурные и функциональные изменения, свойственные БА, обусловлены сочетанием стойких воспалительных изменений с активностью эпителиально-мезенхимального трофического блока (epithelial-mesenchymal trofic unit — ЕМТУ). Последний определяет морфогенез изменений бронхиального дерева при течении БА. В соответствии с представлением о ЕМТУ воспалительные изменения в эпителии бронхов сопровождаются высвобождением профибриногенных эпителиальных и других факторов роста, которые стимулируют пролиферацию субэпителиальных фибробластов, трансформацию пробластов в миофибробласты и, как следствие, гипертрофию гладких мышц бронхов, а также формирование в подслизистом слое коллагеновых депозитов. Увеличение высвобождения факторов роста коррелирует с тяжестью течения БА [23,38].

Показатели иммунного статуса детей, страдающих БА, характеризуются дефицитом Т-лимфоцитов супрессоров на фоне генетически детерминированного увеличения активности фракции Th2-типа и угнетения фракции Th1-типа [17,21,34]; снижаются уровень CD4-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, иммунорегуляторный индекс [3,5,26]. При БА существует дефицит провоспалительного ответа, в результате чего происходит усиление воспалительного ответа в дыхательных путях [6]. Значение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа (ФЧ) коррелирует со степенью тяжести БА. При тяжелой БА значительно повышается содержание клеток, участвующих в фагоцитозе, при максимальном значении ФЧ, в сравнении с легкой и средней степенями тяжести заболевания [25]. Показана прямая зависимость степени тяжести БА с содержанием LTC4 и LTВ4 [26].

Характерны недостаточность интерфероногенеза, особенно выраженная в снижении синтеза IFN-γ, осуществляющего мощную противовирусную защиту организма и иммунологический дисбаланс, проявляющийся изменением параметров иммуноглобулинов. Уровень снижения IFN-γ прямо пропорционален тяжести БА [8,31].

Иммунный ответ при ООБ, основным этиологическим фактором которого являются вирусы, представляет собой комплексный процесс с вовлечением множества клеток, цитокинов, медиаторов. Первой мишенью виру-

сов выступают эпителиальные клетки респираторного тракта. Они продуцируют и экскретируют биологически активные молекулы (цитокины, молекулы адгезии), привлекающие клетки воспаления. Цитопатический эффект вирусов проявляется и в инактивации противовоспалительных ферментов. Респираторный эпителий синтезирует гистаминовую метилтрансферазу и нейтральные эндопептидазы, энзимы, метаболизирующие гистамин и тахикинины (субстанцию P); при повреждении эпителия названные вещества накапливаются, усиливая воспалительный процесс [14,30].

Вирусная инфекция индуцирует «switch» — переключение иммунного ответа с клеточного на гуморальный [15]. Вирусы влияют на продукцию цитокинов, кодируя различные белковые молекулы. Так, РСВ продуцирует G-белок, модулирующий иммунный ответ с преобладанием Th2 цитокинового профиля, снижает способность лейкоцитов к выработке интерферона [45,46]. Ряд вирусов (РСВ, риновирус, вирус парагриппа) способны повышать уровень ИЛ-11, отвечающий за развитие воспаления, утолщение стенки дыхательных путей и развитие гиперреактивности бронхов. Для ООБ характерно повышение ИЛ-8 и LTВ4, что способствует миграции нейтрофилов в очаг воспаления. Нейтрофильные протеазы — мощный стимулятор секреции желез подслизистого слоя воздухоносных путей, а гиперпродукция слизи усиливает СБО.

Вирусы способны активировать вирусспецифические и вируснеспецифические Т-клетки. NK-клетки, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> участвуют в противовирусной защите: цитотоксические CD8<sup>+</sup> клетки являются главными продуцентами INF-α, лизируют клетки, инфицированные вирусом; CD4<sup>+</sup> — менее цитотоксичны, могут направлять иммунный ответ путем секреции цитокинов [41].

В сыворотке крови у больных с ООБ повышено содержание IgA, IgM, IgG, нередко и IgE. Гиперпродукция IgE обусловлена активацией протеинкиназы при инфицировании линии В-клеток вирусами. В силу чего изотип синтезируемых иммуноглобулинов переключается на IgE [43].

Иммунный статус детей, страдающих ООБ, характеризуется низким содержанием Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов и NK-лимфоцитов, высокими значениями соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Отмечается снижение фагоцитарной активности клеток; структуру сывороточных иммуноглобулинов отличает дисиммуноглобулинемия с вероятной гиперпродукцией по классу IgE [9].

Иммунный статус при пневмонии определяется возбудителем, возрастом ребенка, а также связан с тяжестью болезни. Все большее место в этиологической структуре острых инфекций нижних дыхательных путей стало отводиться атипичным возбудителям (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*). Особенность реагирования иммунной системы в этом случае обусловлена внутриклеточным паразитированием возбудителей [4]. Микоплазма взаимодействуя с лимфоцитами, вызывает поликлональную

активацию Т- и В-клеток. Возбудители ведут себя как поливалентные лиганды; их митогенные свойства определяются видом, штаммом, чувствительностью лимфоцитов хозяина. Микоплазмы способны ингибировать пролиферацию лимфоцитов, оказывать цитотоксическое воздействие на лимфоциты и активировать естественные Т-киллеры. Инфицирование *M.pneumoniae* характеризуется высоким уровнем выработки ИЛ-2, ИЛ-4, INF-γ [1].

Циркулируя в организме, атипичные возбудители подавляют фагоцитарную активность. Малый размер клеток возбудителей, наличие микрокапсулы, антигены, перекрестно реагирующие с антигенами тканей человека, препятствуют полноценному фагоцитозу. Результат этого — нарушение клеточной кооперации в индукции иммунного ответа [35].

Иммунный ответ при пневмонии атипичной природы, характеризуется уменьшением абсолютного количества лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>. Характерно снижение ФЧ (фагоцитарного числа) и НСТ-теста. Низкая иммуногенность *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae* определяет низкий уровень антител — одно из звеньев патогенеза длительного и рецидивирующего течения СБО, вызванных этими возбудителями [29].

При пневмонии, вызванной *S.pneumoniae* или комбинацией пневмококка и атипичной флоры, параметры иммунного статуса ребенка коррелируют с выраженностью синдрома токсикоза.

При умеренно выраженных проявлениях снижается число Т-лимфоцитов, увеличивается содержание 0-лимфоцитов. Характерна дисиммуноглобулинемия за счет снижения уровня IgA при нормальных значениях IgG, функциональная активность нейтрофилов повышена, как и уровень ЦИК в сыворотке крови. При выраженном токсикозе число Т- и В-лимфоцитов, активность фагоцитов значительно повышены. Концентрации IgA, IgG в плазме крови снижаются, возрастает число ЦИК. У детей в критическом состоянии резко угнетен синтез Т- и В-лимфоцитов, преобладают низкорцепторные клетки, подавлены функции нейтрофилов [12,18].

Тяжесть пневмонии может являться фактором, определяющим количественные и качественные сдвиги в системе иммунитета: чем тяжелее воспаление, тем больше угнетено клеточное звено и выражена дисиммуноглобулинемия.

Остро возникшие или упорно повторяющиеся эпизоды СБО объединяют многочисленную по своей природе группу бронхообструктивных заболеваний. Однако, не зависимо от ведущего этиологического фактора, СБО имеет достаточно однотипные иммунные механизмы формирования клинко-функциональных проявлений. В то же время, определен ряд особенностей иммунного ответа при БА, ООБ и пневмонии, осложненной СБО. Уточнение механизма формирования обструкции при этих заболеваниях позволит рационализировать терапевтическую тактику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаткина И.Н. Частота выявления антител против *M.pneumoniae* в сыворотках пациентов аллергологического центра // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — №1. — С.16-21.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. — М., 2006. — 687 с.
3. Бельская Н.В., Бельский Ю.П., Данилец М.Г. и др. Иммуносупрессорная активность костномозговых клеток мышей при Th1-зависимом типе иммунного ответа // Иммунология. — 2005. — №5. — С.292-295.
4. Вишняков Л.А., Никитина М.А., Петрова С.И. и др. Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей // Пульмонология. — 2005. — №3. — С.43-47.
5. Гавриш Т.В. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у подростков, больных бронхиальной астмой // аллергология. — 2001. — №2. — С.43-44.
6. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. — 2009. — №4. — С.96-102.
7. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия. — 2005. — №4. — С.94-104.
8. Иванова И.А., Юдина С.М., Коршикова М.Ю. и др. Состояние иммунной защиты слизистой респираторного тракта у больных бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, №2. — С.187.
9. Ибрагимов Н.З., Сейтенова А.Н. Иммунный статус у детей с острой респираторной инфекцией, осложненной бронхообструктивным синдромом // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, №2. — С.208.
10. Казанов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. — М., 1999. — 367с.

11. Казначеева Л.Ф., Гавалов С.М., Казначеев Н.С. и др. Генетические маркеры тонуса бронхов // Аллергология. — 2001. — №1. — С.21-23.
12. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Диагностика тяжести течения внебольничной пневмонии // Аллергология и иммунология. — 2008. — Т. 9, №8. — С.29.
13. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. — 2002. — №2. — С.77-79.
14. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г. и др. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа // Педиатрия. — 2006. — №3. — С.14-21.
15. Кривицкая В.З., Соминина А.А., Суховецкая В.Ф. Иммунопатологический аллергический Th-2 тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №3. — С.34-40.
16. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф. и др. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — №6. — С.25-29.
17. Латышева Т.В., Варфоломеева М.И., Удалова В.А. и др. Взаимосвязь дисбаланса Th1 и Th2-лимфоцитов и формы бронхиальной астмы // Иммунология. — 2005. — №3. — С.164-166.
18. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Харрасова Л.Р. и др. Иммунологические критерии степени тяжести внебольничной пневмонии // Аллергология и иммунология. — 2008. — Т. 9, №1. — С.28.
19. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: дифференциальный диагноз в педиатрической практике // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — Вып. 2. — М. — Иваново, 2002. — С.102-109.
20. Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста // Материнство и детство. — 1992. — №6-7. — С.18-22.
21. Намазова Л.С., Огородова Я.М., Тенне Н.А. и др. Бронхиальная астма // Лечащий врач. — 2006. — №4. — С.10-22.
22. Охлопкова К.А., Сулова О.В., Ахминина Н.И. и др. Хламидийная этиология заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2001. — С.23-27.
23. Парахонский А.П. Новые материалы к иммунологии бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, №2. — С.186.
24. Пермякова Ю.В. Пренатальное становление бронхиальной астмы // Аллергология. — 2001. — №4. — С.23-29.
25. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового иммунного статуса // Иммунопатология и клиническая иммунология. — 2007. — №3. — С.157-161.
26. Райкис Б.Н., Гогуева М.Н. Современные взгляды на иммунологические механизмы формирования и течения бронхиальной астмы у взрослых // Аллергология. — 2006. — №3. — С.47-50.
27. Сергеева К.М., Белякова А.В. Факторы риска и возрастная эволюция бронхиальной астмы у детей // Российский педиатрический журнал. — 2008. — №1. — С.32-35.
28. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. — М., 2000. — 268 с.
29. Трубников Г.В., Полякова И.Г., Бутакова Л.Ю. Внебольничная пневмония с атипичной (микоплазменной и хламидийной) инфекцией // Тер.архив. — 2009. — №1. — С.16-20.
30. Хаитов М.С. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы // Иммунология. — 2003. — №1. — С.58-65.
31. Эюбова А.А., Сафаралиева Э.С., Исмаилов Т.А. и др. Цитокиновая регуляция иммунного ответа у детей с аллергическими заболеваниями // Аллергология и иммунология. — 2009. — Т. 10, №2. — С.194.
32. Cho S., Stanciu L., Holgate S., et al. Increased interleukin-4,-5 and interferon- $\gamma$  in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171. — P.224-230.
33. Cohn L., Tepper J.S., Bottomly K. IL-4- independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1 cells // Immunology. — 1998. — №2. — P.9-13.
34. Finotto S., Glimchec L. T- cell directives for transcriptional regulation in asthma // Springer Semin. Immunopathol. — 2004. — Vol. 25. — P.281-294.
35. Falk G., Gnarpe H. Prevalence of Chlamidia pneumonia in healthy children and in children with respiratory tract infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — №16. — P.549-554.
36. Goeld D.R. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and indoor asthma // Environ. Health Perspect. — 2000. — №18; (Supl. 4). — P. 643-651.
37. Kay A.B. The cells and mediators of allergic inflammation // Clin. Exp. Allergy Reviews. — 2002. — Vol. 2, №1. — P.8.
38. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodeling in asthma // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25, №9. — P.477-482.
39. Larche M., Robinson D.S., Kay A.B. The role of T-lymphocytes in the pathogenesis of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 11, №3. — P.450-463.
40. Martinez F.D., Helms P.J. Types of asthma and wheezing // Eur. Respir. J. — 1998. — №12. — P.3-8.
41. Nakuzawa H., Sekizawa K., Morikawa M., et al. Viral respiratory infection causes airway hyperresponsiveness and decreases histamine N- methyltransferase activity in guinea pigs // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 149. — P.1180-1185.
42. Peters — Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma // Am. J. Respir. Cell. Med. Biol. — 2004. — Vol. 31, №1. — P.3-7.
43. Rager K.J., Langland J.O., Jacobs B.L., et al. Activation of antiviral protein kinase leads to immunoglobulin E class swithing in human B cells // J. Virol. — 1998. — Vol. 72. — P.1171-1176.
44. Robinson D. Th2 cytokines in allergic disease // Brit. Med. Bull. — 2000. — №56. — P.956-968.
45. Roman M., Calhoun W.J., Hinton K.L., et al. Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2- like response // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 156. — P.190-195.
46. Shauer U., Hoffjan S., Bittscheidt J., et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitization in the first year of life // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20, №5. — P.1277-1283.
47. Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, №5. — P.822-833.
48. Warner J.O. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation and asthma // Pediatr. Allergy Immunol. — 1998. — №9. — P.56- 60.
49. Wong C.K., Ho C.Y., Ko F.W.S., et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines ( IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 125, №2. — P.117-183.

**Информация об авторах:** 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Швец Екатерина Александровна — врач-педиатр, аспирант  
E-mail: shveckatia@rambler.ru  
Савватеева Валентина Григорьевна — зав. кафедрой, д.м.н., профессор.  
Васильева Елена Ивановна  
сот. 89501278177

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЦЫБИКОВ Н.Н., ШОВДРА О.Л., ПРУТКИНА Е.В. — 2010

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА, НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ И АУТОАНТИТЕЛ К НИМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.Н. Цыбиков, О.Л. Шовдра, Е.В. Пруткина

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

**Резюме.** У 19 больных с непролиферативной диабетической ретинопатией (НДР) и 17 человек без нее методом ИФА исследовались концентрация эндотелина-1, нейроспецифической енолазы (NSE) и аутоантител к ним в сыворотке крови и слезной жидкости. Показано, что у больных НДР нарастает уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и слезе. При этом содержание аутоантител к эндотелину-1 в крови увеличивается, а слезе остается в пределах нормы. Концентрация NSE в слезной жидкости увеличивается в 18 раз, при этом содержание аутоантител к ней не меняется.

**Ключевые слова.** непролиферативная диабетическая ретинопатия, эндотелин-1, нейрон-специфическая енолаза, аутоантитела.

## THE ROLE OF ENDOTHELIN, NEURONE-SPECIFIC ENOLASE AND THEIR AUTOANTIBODIES IN BLOOD SERUM AND LACRIMAL FLUID IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

N.N. Tsybikov, O.L. Shovdra, E.V. Prutkina  
(Chita State Medical Academy, Chita)

**Summary.** Concentration of endotheline-1, neuron-specific enolase (NSE) and their auto antibodies in blood serum and lacrimat fluid have been investigated by the method of ELISA in 19 patients with non-proliferative diabetic retinopathy (NDR) and in 17 subjects without it. The level of endotheline-1 was registered to increase in the blood serum and lacrimal fluid in the patients with NDR. At the same time the amount of autoantibodies to endotheline-1 in the blood increases but its amount in the lacrimal fluid is normal. The concentration of NSE in the lacrimal fluid 18 times increases, the amount of autoantibodies to it doesn't change.

**Key words:** non-proliferative diabetic retinopathy, endotheline-1; neuron-specific enolase, autoantibodies.

Известно, что в патогенезе развития диабетической ретинопатии (ДР) принимает участие достаточно большое количество факторов. Многие исследователи доминирующее значение придают микроангиопатиям, как начальному звену развития ДР [1, 2, 4]. Среди механизмов формирования микроангиопатий существенная роль также отводится эндотелину-1 (ЭТ-1), мощнейшему из известных вазоконстрикторов. Однако, помимо вазоактивных эффектов, ЭТ-1 усиливает продукцию цитокинов [5, 6, 7] и тем самым инициирует воспалительный процесс. Более того, ЭТ-1 потенцирует синтез и секрецию различных ростковых факторов, таких как фактор роста фибробластов, эпирегулина, стимулирующих процессы формирования внеклеточного матрикса и фибронектина [5, 8, 9], которые могут провоцировать развитие ретинопатии. Вместе с тем, при развитии ДР не остаются безучастными нервные структуры глаза, маркером повреждения которых может явиться нейрон-специфическая енолаза (NSE). Однако до настоящего времени в доступной нам литературе мы не обнаружили сведения по данной проблеме, что и составило предмет нашего исследования.

## Материалы и методы

Нами обследовано 36 человек. Возраст испытуемых колебался от 48 до 69 лет. Мужчин было 6 человек (17%), женщин — 30 (83%). Из исследования исключались пациенты с воспалительными заболеваниями глаз.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование в условиях ГУЗ «Забайкальский краевой консультативно-диагностический центр» г. Читы, включающее визометрию (без коррекции, с коррекцией), периметрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию с максимально расширенным зрачком, биомикроскопию сетчатки с помощью асферических линз высокой диоптрийности или контактной линзы Гольдмана.

Исследуемые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 19 человек с непролиферативной диа-

бетической ретинопатией (НДР), характеризующейся изменением сосудов сетчатки: расширением, неравномерностью калибра вен, склерозом артерий, единичными микроаневризмами, кровоизлияниями в сетчатку, ограниченными отложениями твердого экссудата (диагноз выставлялся согласно действующей классификации ВОЗ). При этом длительность заболевания сахарным диабетом (СД) 2 типа этих пациентов, установленная официально, составляла от 3 месяцев до 17 лет.

Вторую группу — контрольную — составили 17 пациентов, не страдающих СД. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Оценку содержания ЭТ-1, аутоантител (аАт) к нему проводили по результатам определения их концентрации в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ), уровень NSE и аАт к этому ферменту определяли только в СЖ.

Уровень Э-1 и NSE исследовали методом твердофазного ИФА. Для определения концентрации Э-1 использовались наборы фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия), а для NSE — реактивы фирмы «FUJIREBIO, Diagnostics, Inc.» (Германия).

Уровень аутоантител (аАт) к эндотелину и NSE оценивали оригинальной методикой. Лунки полистероловых планшетов сенсibilizировали эндотелином-1

Таблица 1  
Содержание эндотелина-1 и аутоантител к нему в сыворотке крови у больных СД 2 типа с НДР (Ме (25-й;75-й))

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=10)	Больные с НДР (n=6)	Коэффициент Манна-Уитни, уровень различий
Эндотелин-1, (фмоль/мл)	0,478 (0,306-0,527)	0,617 (0,429-1,258)	Z=1,145; p=0,025*
Аутоантитела к эндотелину IgG, (ед. опт. плот.)	0,132 (0,124-0,138)	0,255 (0,244-0,327)	Z=3,012; p=0,003*

Примечание: \* — значимые отличия.

Содержание эндотелина-1, NSE и аутоантител к ним у больных СД 2 типа с НДР в слезной жидкости (Ме (25-й;75-й))

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=17)	Больные с НДР (n=19)	Коэффициент Манна-Уитни; уровень различий
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,803 (0,355-0,923)	1,285 (0,323-2,288)	Z=2,237; p=0,025*
Аутоантитела к эндотелину IgAs (ед. опт. плот.)	0,082 (0,078-0,091)	0,103 (0,088-0,109)	Z=1,803; p=0,071
Нейрон-специфическая енолаза (нг/мл)	1,476 (1,245-3,136)	18,540 (9,27-20,035)	Z=2,466; p=0,014*
Аутоантитела к енолазе класса IgAs (ед. опт. плот.)	0,102 (0,099-0,111)	0,111 (0,092-0,128)	Z=0,692; p=0,489

Примечание: \* — значимые различия.

(BIOMEDICA GROUP, Германия) или NSE (FUJIREBIO, Diagnostics, Inc., Германия) в количестве 100 мкг в 200 мкл забуференного физиологического раствора. После 30 минутной инкубации при комнатной температуре планшет трижды отмывали дистиллированной водой, затем вводили 200 мкл исследуемой биожидкости (сыворотки либо слезной жидкости), разведенной в соотношении 1:100 забуференным физиологическим раствором и после инкубации вновь трижды отмывали. Аутоантитела в сыворотке крови выявляли анти-IgG-человеческими антителами (Вектор-Бест, г. Новосибирск), а в слезной жидкости — анти-IgAs-человеческими антителами (Вектор-Бест, г. Новосибирск) по стандартной методике. Полученные результаты выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. плот.).

Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладной программы «BIOSTAT». При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни (Z). Данные представлены в виде: Ме — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) интервал (указан в скобках). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Оказалось, что у исследуемых лиц в контрольной группе (табл.1) содержание ЭТ-1 в сыворотке крови составляло 0,478 (0,355-0,923) фмоль/мл, а у пациентов с НДР оно значимо возросло. Такая же закономерность изменений уровня Э-1 отмечалась и в слезной жидкости (табл. 2).

Таким образом, при формировании ретинопатии возрастает содержание ЭТ-1 в биожидкостях организма. Вероятной причиной этого сдвига являются метаболические нарушения, приводящие к развитию гипоксии различных структур глаза. Локальная ишемия и гипоксия являются одними из факторов, способствующих переходу проэндотелина в ЭТ-1 [10]. Непосредственной же причиной, приводящей к транскрипции иРНК и синтезу Э-1, может явиться тромбин [3, 10]. Генерация последнего, по крайней мере, в сосудах сетчатки глаза ожидаема, так как локальное тромбирование капилляров и микрокровотечения при ДР являются частой находкой офтальмолога. Следует учесть, что помимо вазоконстрикторного

действия, ЭТ-1 запускает реакции гиперплазии, что, возможно, и реализует переход из непролиферативной ретинопатии в пролиферативную стадию.

Нами было обнаружено резкое (в 18 раз) увеличение концентрации NSE в слезной жидкости больных с НДР (табл. 2). Причина этого явления, на наш взгляд, заключается в следующем. У больных СД 2 типа вследствие метаболических изменений идет деструкция нейронов и астроцитов головного мозга. При этом NSE в избыточном количестве накапливается в ликворе, а затем, вероятно, через периневральное пространство зрительного нерва проникает во внутриглазную жидкость, и далее, по увеосклеральному пути оттока трансудировать в слезную жидкость. Этот факт, с одной стороны, может свидетельствовать о степени тяжести ДР, а с другой, вероятно, отражать процессы повреждения различных структур центральной нервной системы.

Нами установлено, что в сыворотке крови пациентов с НДР увеличивается количество аАт класса IgG к ЭТ-1 (p<0,003), что свидетельствует о возможной иммунной регуляции уровня ЭТ-1 в крови. Вместе с тем, в слезной жидкости, несмотря на существенные колебания концентраций ЭТ-1 и NSE, уровень аАт к ним практически не меняется. Это обстоятельство, скорее всего, указывает на неэффективный местный иммунный ответ на эти антигены.

В патогенезе НДР у больных СД 2 типа принимают активное участие Э-1 и NSE. При этом, обнаруженные аАт к этим антигенам могут служить как регуляторами их уровня, так и косвенными маркерами развития НДР.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Л. М., Зайцева Н. С., Теплинская Л. Е. и др. Антитела к коллагену II и IV типов, фактор некроза опухоли альфа и циркулирующие иммунные комплексы в слезе и сыворотке крови у больных с различными стадиями диабетической ангиоретинопатии // Вестн. офтальмол. — 2000. — № 3. — С. 31-34.
2. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Основные механизмы патогенеза диабетической ретинопатии (обзор литературы) // VII Всероссийская школа офтальмологов: Сб. научных трудов. — М., 2008. — С. 232-240.
3. Гомзаков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. // Кардиология. — 2001. — Т.41. — № 2. — С. 50-58.
4. Лысенко В.С. Современные представления о патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. // Вестн. Российской Академии Медицинских наук. — 2003. — № 5. — С. 44-47.
5. Минушкина Л.О., Затеищников Д.А. Есть ли перспективы

вы у антагонистов рецепторов эндотелина? // Фарматека. — 2003. — № 6. — С. 51-58.

6. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. и др. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология — 2000. — № 6. — С. 78-85.

7. Agui T., Xin X., Cai Y. et al. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. // Blood. — 1994. — Vol. 84. — P. 2531-2538.

8. Guidry C., Hook M. Endothelins produced by endothelial cells promote collagen gel contraction by fibroblasts // J. Cell. Biol. — 1991. — Vol. 115. — P. 873-880.

9. Lucher T.F., Ruschitzka F., Anand I., et al. Eart: endothelin A receptor antagonist trial in heart failure // Heart Drug. — 2001. — Vol. 1. — P. 294-298.

10. Taylor D.S., Cheng X., Pawlowksi J.E., et al. Epiregulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 1633-1638.

**Информация об авторах:** Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39а; Пруткина Елена Владимировна — кафедра патофизиологии, к.м.н., ассистент кафедры, email: lenar75@mail.ru тел.: (3022) 32-18-59.  
Цыбиков Намжил Нанзатович — зав. кафедрой, д.м.н., профессор, лауреат премии Совета министров СССР;  
Шовдра Ольга Леонидовна — аспирант;  
Пруткина Елена Владимировна — ассистент, к.м.н.

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ИБС

Т.Г. Шаповалова, Н.В. Шелобанова, М.В. Волкова, Л.И. Лекарева.

(Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, ректор — д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. — д.м.н., проф. И.В. Козлова)

**Резюме.** У 56 больных ХОБЛ III-IV стадий, 32 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов и 37 больных с сочетанием ХОБЛ III-IV стадий и ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов в периоде обострения ХОБЛ были изучены особенности структурно-функционального состояния миокарда методом доплерэхо-КГ, а также липидный профиль, содержание провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО- $\alpha$ ) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в периферической крови. У пациентов с сочетанной патологией были выявлены наиболее выраженные признаки гипертрофии как правых, так и левых отделов сердца, снижение сократительной способности миокарда, что сочеталось с высокими уровнями в крови провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и гиперхолестеринемией.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, ИБС, структурно-функциональное состояние миокарда.

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, COMBINED WITH CHD

T.G. Shapovalova, N.V. Shelobanova, M.V. Volkova, L.I. Lekareva  
(Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky)

**Summary.** In 56 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) III-IV stages, 32 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina voltage II-III functional classes and 37 patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease III — IV stages and coronary heart disease, stable angina voltage II-III functional classes in the period of exacerbation of COPD were studied the characteristics of structural-functional state of the myocardium by dopplerechocardiography, as well as lipid profile, the content proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) and cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1) in peripheral blood. In patients with combined pathology were revealed most pronounced signs of hypertrophy of both right and left divisions of the heart, reducing myocardial contractive force, which was combined with high levels in peripheral blood pro-inflammatory cytokines, cell adhesion molecules, and hypercholesterolemia.

**Key words:** COPD, CHD, structural and functional state of the myocardium.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему. Так, согласно последним данным, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 л составляет 10,1%, а летальность занимает 4-е место среди всех причин смерти. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей и респираторных отделов легких с системными последствиями, к которым относятся, в том числе, сердечно-сосудистые осложнения, причем среди лидирующих и часто нераспознанных причин летальных исходов отмечают ИБС и сердечную недостаточность. По данным крупных популяционных исследований риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза [1,7,10]. Взаимное отягощение ХОБЛ и ИБС может базироваться на объединении некоторых общих звеньев патогенеза и, в частности, нарушений функционального состояния камер сердца [2,6]. К настоящему времени остаются недостаточно изученными закономерности геометрической адаптации, структурной и функциональной перестройки правых и левых отделов сердца и их взаимосвязь в зависимости от выраженности вентиляционных расстройств, а также роль воспаления в усугублении гемодинамических расстройств.

Цель работы: изучение особенностей структурно-функционального состояния миокарда у больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС.

### Материалы и методы

Было обследовано 125 чел, находившихся на стационарном лечении в городском пульмонологическом центре г. Саратова (ММУ «Городская клиническая больница №8») в 2007-2009 гг. В исследование были включены больные ХОБЛ III-IV стадий в стадии обострения (I группа — 56 чел), больные ИБС, стабильной

стенокардией напряжения II-III функциональных классов (II группа — 32 чел), больные с сочетанием ХОБЛ III-IV стадий в периоде обострения и ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов (III группа — 37 чел). Критериями исключения было наличие у пациентов декомпенсированного хронического легочного сердца, персистирующих нарушений ритма (фибрилляции, трепетания предсердий), пневмонии, нестабильной стенокардии, острого и перенесенного инфаркта миокарда, ХСН II-III стадий. Средний возраст обследованных составил 63,7 лет, преобладали мужчины (106 чел). Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями ATS/ERS (2004 г) в период стабильного течения болезни после проведения спирометрического исследования (до настоящего поступления в стационар). Все пациенты с ХОБЛ были активными курильщиками сигарет со стажем курения  $34,98 \pm 0,93$  л. Среди пациентов I группы у 43 чел была III стадия, у 13 чел — IV стадия ХОБЛ. Во II группу вошли 11 чел с вторым и 21 чел с третьим функциональным классом стабильной стенокардии напряжения. 13 больных (40,5%) с ИБС были курильщиками. В группе пациентов с сочетанной патологией III и IV стадия ХОБЛ была диагностирована у 22 чел и 15 чел, II и III функциональный класс стабильной стенокардии у 25 чел и 12 чел соответственно. Средняя продолжительность заболевания ХОБЛ и ИБС с момента установления диагноза составила 5,2 и 3,4 года. Все пациенты были активными курильщиками. Сопутствующая артериальная гипертензия была выявлена у 20 больных (35%) с ХОБЛ, 31 больного (96,3%) с ИБС и 32 больных (87,9%) с сочетанной патологией. Больные обследовались в динамике заболевания: в фазе обострения, на 2-4 сутки после госпитализации (I период), и в начале ремиссии, перед выпиской (II период), на 16-21 день. Все пациенты в стационаре получали стандартную терапию, которая включала бронхолитики короткого и/или продленного действия, ингаляционные (800-1200 мкг в сут из расчета

на будесонид) и системные (25-30 мг в сутки перорально и 60 мг внутривенно капельно преднизолона дважды в день) глюкокортикостероиды, муколитики. При наличии признаков внутрибронхиальной инфекции дополнительно назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на автоматическом пневмотахометре «Eton-01» с расчетом ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>75-85</sub>. Ультразвуковое исследование сердца (доплер-Эхо-КГ) проводилось на аппарате «APOGEE — SX» с использованием датчика с частотой 3,5 МГц. Из парастернального доступа определялись толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), толщина задней стенки левого желудочка сердца в систолу и диастолу (ТЗСЛЖс, ТЗСЛЖд), диастолический размер правого желудочка (ДрПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТпсПЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Масса миокарда левого желудочка индексировалась по площади поверхности тела для расчета индекса массы миокарда (Umm, г/м<sup>2</sup>). Уровни цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, ФНО-α) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) определяли в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics». Общий холестерин крови (ОХС) определяли методом Allain, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — прямым аналитическим методом детергирующего катализатора, триглицериды (ТГ) — методом Fossati Prencipe на биохимическом анализаторе «Lysys» (Италия, 2005 г). Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel», «Биостатистика», «Statistica 5.5». Результаты описывались с указанием средней по совокупности  $M \pm m$ . Среди методов обработки использовалась простая статистика, t-критерий Стьюдента; статистический пакет «SPSS» Release 8.00 (1997) для проведения корреляционного анализа с подсчетом параметрического (Пирсона) и непараметрического (Кэнделла и Спирмена) критериев значимости парных корреляций с выделением 2-х уровней значимости: 0,05 (95%) достоверности и 0,01 (99%), а также факторного анализа с выделением наиболее значимого фактора (компоненты) с уровнем значимости 0,05 (95%). Контрольную группу составили клинически здоровые люди, сопоставимые с обследованными по возрастному и половому составу (27 чел, средний возраст 53±1,2 л, из них м-19, ж-8).

### Результаты и обсуждения

У больных ХОБЛ в периоде обострения были выявлены резкие нарушения бронхиальной проходимости: ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> составили соответственно 44,3%; 47,2%, 30,8%, 28,3%, 31,5% от должной величины. При Эхо-КГ было отмечено достоверное повышение СДЛА ( $p < 0,05$ ), увеличение ДрПЖ и ТпсПЖ ( $p < 0,05$ ), а также ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу, массы миокарда и, напротив, снижение ФИ ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем (табл. 1). В периоде обострения (I период) у больных ХОБЛ были увеличены IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 ( $p < 0,05-0,01$ ), а IL-4, напротив, снижен ( $p < 0,05$ ). Перед выпиской (II период) показатели IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 в этой группе обследованных также оставались достоверно более высокими в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ; табл.2). У больных ХОБЛ было также отмечено увеличение ОХС до 7,71±0,1 ммоль/л и ТГ до 2,04±0,1 (при контрольных значениях 4,1±0,3 ммоль/л и 0,9±0,2 ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

У 11 больных ИБС при проведении спирометрии были выявлено умеренное снижение

некоторых скоростных показателей выдоха: ОФВ<sub>1</sub> — 66,2%, ПОС — 70,1% от должной величины. По данным доплер-Эхо-КГ обращало на себя внимание отчетливое увеличение, по сравнению со здоровыми лицами, ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу, индекса массы миокарда ( $p < 0,05$ ) и снижение ФИ ( $p < 0,05$ ). СДЛА достоверно не отличалось от контрольной величины (табл.1). Уровни IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1 в обоих периодах обследования также оказались повышенными ( $p < 0,05$ ; табл. 2). Значения ОХС (7,76±0,05 ммоль/л) и ТГ (2,08±0,2 ммоль/л) у больных ИБС значимо отличались от нормальных величин ( $p < 0,05$ ).

В группе больных с сочетанной патологией нарушения бронхиальной проходимости были резкой степени: ОФВ<sub>1</sub> — 37,8%, ПОС — 38,48%, МОС<sub>25</sub> — 23,17%, МОС<sub>50</sub> — 23,48%, МОС<sub>75</sub> — 24,23%. По данным доплер-Эхо-КГ были выявлены отчетливые признаки гипертрофии как правых (увеличение ДрПЖ, ТпсПЖ), так и левых отделов сердца (увеличение ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу и в систолу, а также индекса массы миокарда). ФИ левого желудочка в этой группе обследованных была снижена, а СДЛА выше контрольных значений ( $p < 0,05$ ; табл. 1). В I периоде обследования у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС обращало на себя внимание значительное увеличение уровней IL-6, IL-8, ФНО-α, ICAM-1, VCAM-1. Во II периоде обследования, перед выпиской больных из стационара, эти показатели также оставались выше нормальных значений ( $p < 0,05$ ; табл. 2). Изменения липидного спектра также были наиболее отчетливыми в группе с сочетанной патологией: ОХС — 8,24±0,2 ммоль/л, ТГ — 2,12±0,1 ммоль/л.

Обсуждение. У больных с ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и ИБС были отмечены резкие нарушения бронхиальной проходимости и умеренное повышение СДЛА, однако достоверно эти показатели в исследуемых группах не различались. У трети пациентов с ИБС были выявлены умеренные нарушения бронхиальной проходимости, что, скорее всего, связано с фактом длительного курения, однако симптомы ХОБЛ при этом отсутствовали. Вместе с тем, структурные изменения правого и левого сердца у пациентов с сочетанной патологией были более выраженными. Так, у этих больных были отмечены достоверно большие значения ТМЖП в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу и систолу, индекса массы миокарда (табл.1). Одним из факторов, способствующих более выраженной гипертрофии миокарда, может быть артериальная гипертония, которая чаще выявлялась при сочетании ХОБЛ и ИБС (87,8%), чем при изолированной ХОБЛ (35,1%). При сравнении структурных изменений миокарда у пациентов с сочетанной патологией и с изолированной ИБС более выраженные признаки гипертрофии левых отделов были выявлены у больных

Таблица 1

Показатели доплер-Эхо-КГ у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ, сочетанной с ИБС ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных			
	Контроль, n=27	ХОБЛ, n=56	ИБС, n=32	ХОБЛ+ИБС, n=37
ДрПЖ, см	2,23±0,080	2,8±0,030*	2,68±0,31	2,95±0,12*
ТпсПЖ, см	0,3±0,02	0,75±0,030*	0,75±0,12	0,77±0,020*
ТМЖПд, см	0,63±0,030	1,025±0,04*	1,11±0,02*	1,22±0,015*
ТМЖПс, см	1,193±0,082	1,370±0,040	1,42±0,02*	1,58±0,02*γχ
ТЗСЛЖд, см	0,91±0,036	1,07±0,020*	1,181±0,010*ψ	1,31±0,015*γχ
ТЗСЛЖс, см	1,46±0,070	1,47±0,030	1,642±0,020*ψ	1,74±0,020*γχ
Umm, г/м <sup>2</sup>	74,96±4,84	109,11±3,72*	139,61±4,10*ψ	144,75±2,81*γ
ФИ, %	69,47±1,35	64,41±0,91*	61,4±1,1*ψ	63,82±0,4*
СДЛА, мм рт.ст.	19,7±3,2	28,92±1,3*	24,25±2,3	29,12±1,1*

Примечание: \* — различие с контролем значимо,  $P < 0,05-0,01$ ; γ — различие между группами ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС значимо,  $P < 0,05-0,01$ ; χ — различие между группами ИБС и ХОБЛ+ИБС значимо,  $P < 0,05-0,01$ ; ψ — различие между группами ХОБЛ и ИБС значимо,  $P < 0,05-0,01$ .

Уровни цитокинов и молекул клеточной адгезии у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ, сочетанной с ИБС в динамике заболевания (M±m)

Показа-тели	Группы обследованных						
	Контроль n=27	ХОБЛ, n=56		ИБС, n=32		ХОБЛ+ИБС, n=37	
		I период	II период	I период	II период	I период	II период
IL-4, пг/мл	2,5±0,2	1,92±0,2*	4,76±0,4* ψ	2,11±0,3	5,27±1,4 ψ	1,97±0,2	4,74±0,8* ψ
IL-6, пг/мл	2,6±0,3	7,26±0,15*	3,89±0,1* ψ	7,65±0,2*	5,52±0,3* ψ χ	8,21±0,2* γ	4,56±0,1* ψ γ
IL-8, пг/мл	2,1±0,2	6,49±0,1*	3,99± 0,2*ψ	6,71±0,2*	3,79±0,7* ψ	6,77±0,1*	4,72±0,2*ψ γ
ФНО-α, к/мл	52±7,4	96,93±3,2*	78,39±2,5* ψ	98,49±1,7 *	78±2,3* ψ	103,56±2,1*	81±1,7* ψ
ICAM-1, нг/мл	5,083±1,3	19,27±2,1*	11,49±2,3* ψ	18,75±1,1*	10,83±1,2 * ψ	19,52±1,4*	11,51±1,1* ψ
VCAM-1, нг/мл	5,063±1,4	17,77±1,4*	10,95±1,1* ψ	17,52±1,2*	10,1±1,2* ψ	18,24±1,2*	11,09±1,3*ψ

Примечание: \* — различие с контролем значимо, p<0,05 — 0,01; ψ — различие между I и II периодом значимо, p<0,05 — 0,01; χ — различие между ХОБЛ и ИБС значимо, p<0,05 — 0,01; γ — различие между ХОБЛ и ХОБЛ+ИБС значимо, p<0,05.

с ХОБЛ и ИБС (значения ТМЖП в систолу, ТЗСЛЖ в диастолу и систолу значимо различались с аналогичными показателями в группе больных с ИБС — табл. 1). Процент больных с сопутствующей артериальной гипертензией в группе с ИБС при этом был даже большим (96,3%), чем в группе с сочетанной патологией (87,9%). Таким образом, артериальная и легочная гипертензия является важными, но, по-видимому, не единственными факторами, способствующими изменениям структурно-функционального состояния миокарда у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС.

При сравнении цитокинового профиля в группах ХОБЛ и сочетанной патологией в последней были выявлены более высокие показатели в крови обследованных IL-6 в обоих периодах, IL-8 и ФНО-α во II периоде обследования; при сравнении в группах ХОБЛ и ИБС — более высокие показатели IL-6 перед выпиской. Это свидетельствует о том, что у пациентов с сочетанной патологией более выражено воспаление как в периоде обострения заболевания, так и в периоде индукции ремиссии (IL-6, IL-8, ФНО-α относятся к провоспалительным цитокинам) [4,9]. Обращает на себя внимание высокий уровень межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), выявленный у больных всех трех групп как в I, так и в II периоде обследования (табл. 2). Экспрессия ICAM-1 на активированных моноцитах, лимфоцитах, фибробластах, эндотелии и других эпителиальных клетках в течение воспалительного процесса регулируется ФНО-α [8]. В нашем исследовании было также установлено повышение уровня молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1 во всех группах пациентов, экспрессия которых регулируется как ФНО-α, так и IL-4. Характерно, что уровень противовоспалительного IL-4 достоверно увеличивался у больных ХОБЛ и с сочетанной патологией в II периоде обследования параллельно уменьшению значению VCAM-1 (табл.2). С другой стороны, в послед-

ние годы особое значение приобрела воспалительная теория атеросклероза [5]. В воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, в том числе моноциты, лимфоциты и, возможно, тучные клетки. Особенно важная роль отводится моноцитам/макрофагам, которые играют ключевую роль и в воспалительном процессе при ХОБЛ. При действии на эндотелий повреждающего фактора, в том числе гиперхолестеринемии, наблюдается повышенная экспрессия молекул адгезии сосудистых стенок VCAM-1, которые способствуют адгезии моноцитов к активированным эндотелиальным клеткам, их дальнейшей дифференцированной миграции в субэндотелиальное пространство и формирование атеросклеротических бляшек [3]. В нашем исследовании наряду с выявленным высоким уровнем VCAM-1 во всех группах обследованных отмечался высокий уровень ОХС и ТГ крови, особенно при сочетании ХОБЛ и ИБС. Кроме того, обращал на себя внимание высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, ФНО-α) и в группе с изолированной ИБС, сравнимый с аналогичными показателями при ХОБЛ (табл. 2).

Заключение. Таким образом, структурно-функциональные изменения миокарда были наиболее выраженными при сочетании ХОБЛ с ИБС. Это может быть связано с некоторыми общими звеньями патогенеза обоих заболеваний, в том числе гиперхолестеринемии и воспаления, маркерами которого являются повышение уровней провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и адгезии сосудистых стенок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. — 2008. — №1. — С.5-10.
2. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая дисфункция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Пульмонология. — 2007. — №5. — С.80-83.
3. Искандерова Л.Р., Муталова Э.Г., Смакиева Э.Р. и др. Молекулы адгезии и клеточно-цитокинный комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска // Российский кардиологический журнал. — 2008. — № 5. — С.15-18.
4. Прибылов С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т.10. — №1. — С.25-28.
5. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса

// Российский кардиологический журнал. — 1999. — №5. — С.11-14.

6. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ишина Т.И. и др. Нейрогуморальные аспекты формирования легочного сердца при хронических обструктивных болезнях легких // Российский кардиологический журнал. — 2003. — №6. — С.25-27.

7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. — 2008. — №2. — С.5-14.

8. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur Respir J. — 2003. — V.22. — P.672-688.

9. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // Eur Respir J Suppl. — 2001. — V. 34. — P.50-59.

10. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // Proc Am Thorac Soc. — 2005. — №8. — S.8-11.

**Информация об авторах:** 410012 г. Саратов, Б. Казачья, 112.

кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов.

Тел. (8452502396). E-mail: t.g.shapovalova@gmail.com,

Шаповалова Татьяна Германовна — доктор медицинских наук, профессор;

Шелобанова Наталья Владимировна — аспирант кафедры;

Волкова Марина Викторовна — аспирант;

Лекарева Любовь Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент.

## ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.Г. Абрамович, А.В. Машанская

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Росздрава, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. — д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

**Резюме.** Методом лазерной доплеровской флоуметрии изучены типологические особенности показателей микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией. У здоровых людей нормоемическому типу микрокровообращения соответствует аperiодический тип лазерной доплеровской флоуметрограммы. Для больных артериальной гипертонией характерен спастический тип микрогемодинамики с монотонным характером колебаний и низкими показателями перфузии.

**Ключевые слова:** Артериальная гипертония, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция.

## THE FEATURES OF MICROCIRCULATION INDICES IN HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S.G. Abramovich, A.V. Mashanskaya

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

**Summary.** With the method of laser doppler flowmetry there have been studied the features of microcirculation indexed in healthy people and patients with arterial hypertension. In healthy people aperiodic type of laser doppler flowmetergram corresponds to normoemic type of microcirculation. For the patients with arterial hypertension spastic type of microhemodynamics with monotonous character of fluctuation and low indices of perfusion is typical.

**Key words:** arterial hypertension, laser doppler flowmetry, microcirculation.

В современной клинической практике важна оперативная оценка состояния микроциркуляции (МЦ) и правильная интерпретация выявленных нарушений при диагностике различных патологических состояний. Для этих целей сегодня широко используется лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), позволяющая оценить общий уровень периферической перфузии, выявить особенности состояния и регуляции кровотока в МЦ русле, что особенно важно при дифференцированном подборе терапии. Метод является объективным, точным, благодаря возможности длительной экспозиции, воспроизводимым, высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока [3].

В настоящее время выделяется три основных типа МЦ: нормоемический, гиперемический и гипоемический или спастический [2,5]. Определение типологической принадлежности затруднено, однако с помощью метода ЛДФ появилась возможность определения нормативных показателей состояния микрокровотока, а также изучения его ответных реакций на воздействие факторов внешней и внутренней среды, которые многообразны, что обусловлено различным исходным состоянием их функционирования.

Целью данной работы явилось изучение типологических особенностей микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией методом лазерной доплеровской флоуметрии.

### Материалы и методы

Всего обследовано 60 человек, которых мы разделили на 2 группы. Первая (основная) группа была представлена 32 больными эссенциальной АГ 2-ой стадии и 2-ой степени (18 женщин и 14 мужчин) с высоким риском развития осложнений в возрасте от 23 до 69 лет, средний возраст  $55,7 \pm 2,9$  года. Длительность заболевания колебалась от 4 до 22 лет. Во вторую группу (сравнения) были включены 28 здоровых людей в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $51,2 \pm 3,3$  года).

Для изучения МЦ использовался метод ЛДФ, основанный на оптическом зондировании тканей монохроматическим излучением и анализе частотного спектра сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов. ЛДФ осуществляли лазерным анализатором капиллярного кровотока «ЛАКК-02» с компьютерным программным обеспечением LDF 2.2.509\_(2008-07-15)\_setup.exe

(производство ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/03020703/5555-03 от 11.09.2003 г.).

Исследование проводили в утреннее время суток при одинаковой температуре в помещении около 21-24 °С, испытуемые во время исследования находились в положении сидя. Перед исследованием пациенты в течение 15 мин находились в спокойном состоянии, не принимали пищу или напитки, изменяющие состояние МЦ, не курили. Головка оптического зонда фиксировалась на наружной поверхности левого предплечья на 4 см выше шиловидного отростка; рука располагалась на уровне сердца. Выбор этой области обусловлен тем, что она в меньшей степени подвержена воздействиям окружающей среды, бедна артериоло-венулярными анастомозами, поэтому в большей степени отражает кровоток в нутритивном русле [1]. Длительность записи составляла 4 мин.

Оценивали следующие показатели МЦ:

М (перф. ед.) — величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя МЦ;

СКО (уровень флакса, перф. ед.) — средние колебания перфузии относительно среднего значения потока крови М, характеризующие временную изменчивость перфузии; данный показатель отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах.

Кв (%) — коэффициент вариации, который характеризует соотношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией (М) в зондируемом участке тканей.

С помощью расчётных параметров М, СКО и Кв можно интегрально оценить состояние МЦ. Более детальный анализ функционирования конечного кровотока должен осуществляться исследованием структуры ритмов колебаний перфузии крови [3]. Анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний кожного кровотока производился на основе использования математического аппарата Фурье-преобразования и специальной компьютерной программы цифровой фильтрации регистрируемого ЛДФ-сигнала. Изучались следующие показатели амплитудно-частотного спектра: очень низкочастотные (эндотелиальные, VLF), низкочастотные (вазомоторные, LF), высокочастотные (дыхательные, HF1 и HF2) и пульсовые (кардиальные, CF1 и CF2) колебания кожного кровотока [3,4,6,7].

Рассчитывался индекс эффективности МЦ (ИЭМ) — интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока.

Статистическую обработку результатов проводили путём вычисления среднего значения исследуемых величин (M), средней ошибки (m) для каждого показателя. Оценка достоверности различий между данными, полученными в исследуемых группах, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Полученные данные показали, что показатели перфузии M, СКО и Кв имели значительный разброс в обеих группах (табл. 1). У здоровых испытуемых M колебался в пределах от 1,1 до 10,7 перф. ед. и составил в среднем 3,7±0,5 перф. ед. У больных АГ вариабельность этого показателя была меньшей — от 1,2 до 5,8 перф. ед. со средними значениями 3,5±0,2 перф. ед. Диапазон разброса СКО и Кв также оказался значительным не только у здоровых лиц, но и у больных АГ. Так, в первой группе уровень флакса имел колебания от 0,1 до 1,6 перф. ед., а коэффициент вариации от 5,9 до 68,8 %. Во второй группе эти показатели также имели значительный разброс: СКО — от 0,1 до 2,8 перф. ед., Кв — от 5,7 до 48,3 %. Таким образом, у испытуемых выявлена значительная вариабельность изученных показателей, что связано с индивидуальными особенностями МЦ русла.

Это послужило основанием для проведения анализа тканевого кровотока с учётом характерных гемодинамических типов МЦ, которые выявляются не только у больных, но и у здоровых людей [2]. Согласно рекомендациям Е.Н. Чуян и соавт. [5] в качестве критериев индивидуальных особенностей МЦ нами были выбраны основные ЛДФ показатели: M, СКО и Кв, что позволило выявить различные типы микрогемодинамики. Было выделено 3 типа ЛДФ-грамм с различным характером колебаний. Первый тип характеризовался высокоамплитудными аperiодическими колебаниями: СКО и Кв были максимальными. К этому типу относилось 28,6% обследованных здоровых лиц и только 12,5% больных АГ. Второй вариант ЛДФ-грамм характеризовался монотонным характером колебаний кожного кровотока с низкой перфузией и сниженными показателями СКО и Кв. К этому типу были отнесены большинство обследованных: 42,8% здоровых (показатель перфузии в среднем 2,5±0,2 перф. ед.) испытуемых и 68,7% больных АГ (показатель перфузии в среднем 2,6±0,3 перф. ед.). Третий тип МЦ характеризовался монотонным характером колебаний кожного кровотока с высокой перфузией, но низкими значениями СКО и Кв. Он был обнаружен у больных АГ в 18,8% случаев (показатель перфузии в среднем 6,3±0,5 перф. ед.), а в группе сравнения в 28,6% случаев (показатель перфузии в среднем 5,8±0,4 перф. ед.).

Аperiодическая ЛДФ-грамма у здоровых людей характеризовалась нормальными значениями перфузии, которые в среднем составили 3,5±0,3 перф. ед., но высокими значениями флакса 1,2±0,09 перф. ед., отображающего активность колебательных процессов, и Кв 24,4±3,0 %, характеризующего преимущественный вклад активных механизмов модуляции микрокровотока. Исследование структуры ритмов колебаний перфузии крови в группе сравнения показало, что наиболее существенный вклад в общую мощность спектра вносят низкочастотные ритмы, а именно очень низкочастотный эндотелиальный ритм (1,5±0,3 перф. ед.) и вазомоторный ритм (1,6±0,4 перф. ед.), что свидетельствует о значительной модуляции потока крови со стороны сосудистой стенки, реализуемой через её мышечный компонент. Амплитудные значения высокочастотных дыхательных и пульсовых колебаний оказались невелики, что указывает на умеренный приток крови в капиллярное русло и своевременный отток периферической крови. Следовательно, данный тип можно характеризовать

Таблица 1

Группы обследования / Показатели	M, перф. ед.	Уровень флакса, СКО, перф. ед.	Кв, %	Максимальная амплитуда колебаний (A max), перф. ед.						ИЭМ
				Диапазон частот						
				VLF	LF	HF1	HF2	CF1	CF2	
Аperiодический тип (n=12)	Здоровые (n=8)	1,2±0,09	24,4±3,0	1,5±0,3	1,6±0,4	0,7±0,1	0,2±0,08	0,16±0,06	0,06±0,03	2,6±0,3
				Больные АГ (n=4)	1,4±0,1	1,7±0,3	0,5±0,09	0,1±0,04	0,2±0,09	0,11±0,02
Монотонный тип с низкой перфузией (n=34)	Здоровые (n=12)	0,4±0,08	13,7±2,2	1,8±0,3	1,4±0,2	0,5±0,07	0,4±0,08	0,16±0,03	0,07±0,02	2,1±0,2
				Больные АГ (n=22)	0,8±0,2***	0,8±0,2*	0,5±0,08	0,2±0,06*	0,4±0,05****	0,17±0,04*
Монотонный тип с высокой перфузией (n=14)	Здоровые (n=8)	0,5±0,08	19,1±2,0	1,6±0,3	1,3±0,4	0,8±0,1	0,4±0,1	0,25±0,06	0,15±0,07	1,9±0,3
				Больные АГ (n=6)	1,4±0,4	1,3±0,5	0,5±0,09*	0,1±0,06**	0,2±0,04	0,09±0,03

Примечание: внутригрупповая достоверность различий: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,02; \*\*\* — p < 0,01; \*\*\*\* — p < 0,001.

высокой сбалансированностью регуляторных механизмов и можно отнести к нормоемическому типу микрогемодинамики. Это подтверждается высоким значением ИЭМ, который составил в данной группе 2,6±0,3.

Аperiодическая ЛДФ-грамма среди больных АГ была обнаружена на 16,1% реже, чем у здоровых людей, но ей были свойственны все вышеназванные особенности кровотока, присущие здоровым людям с подобным типом МЦ.

Второй тип ЛДФ-граммы у здоровых людей характеризовался снижением перфузии (2,5±0,2 перф. ед.) и монотонным характером колебаний, что подтверждается уменьшением СКО (0,4±0,08 перф. ед.) и Кв, который у испытуемых данного типа составил 13,7%.

Спектральные характеристики для данного типа в группе сравнения отличались самым высоким значением вклада очень низкочастотных колебаний ( $1,8 \pm 0,3$  перф. ед.), что на 20,0% больше, чем VLF-компонент у испытуемых с аperiодическим типом и на 28,6% больше, чем у обследованных с монотонным типом с высокой перфузией. В то же время у обследованных здоровых людей с монотонным типом и низкой перфузией наблюдалось уменьшение амплитуды вазомоторных колебаний на 12,5% по сравнению с аperiодическим типом, что свидетельствует о повышенном тоне микрососудов вследствие активности симпатических адренергических волокон, жёсткости сосудистой стенки и увеличения периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, высокочастотные колебания в группе сравнения при втором типе ЛДФ-граммы характеризовались низкой амплитудой дыхательных ритмов и пульсовых влияний, что обусловило значение ИЭМ, равное  $2,1 \pm 0,2$ . Таким образом, умеренный вклад вазомоторного и дыхательного компонентов, свидетельствует о преобладании симпатических влияний, что приводит к некоторой констрикции микрососудов, а увеличение жёсткости сосудистой стенки обуславливает низкие показатели флкса и Кв, что, вероятно, и является причиной невысокой перфузии.

В отличие от здоровых людей больные АГ с монотонным типом ЛДФ-граммы с низкой перфузией составили большинство среди обследованных пациентов (68,7%). У них, в отличие от представителей группы сравнения с аналогичным вариантом ЛДФ-граммы, существенно ниже оказались: амплитуда VLF (на 55,6%,  $p < 0,01$ ), LF (на 42,8%,  $p < 0,05$ ). В то же время у них наблюдалось снижение амплитуды дыхательной волны (HF2) на 50,0% ( $p < 0,05$ ) и более высокие значения CF2 ( $p < 0,05$ ) и, особенно, CF1 ( $p < 0,001$ ). Это обусловило значительное снижение ИЭМ ( $1,5 \pm 0,2$ ), что на 28,6% меньше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых. Такое перераспределение характеристик АЧС у больных АГ свидетельствует об отсутствии адекватной перфузии тканей за счёт снижения эластичности сосудистой стенки, повышения периферического сосудистого сопротивления при отсутствии нарушений оттока крови из МЦ русла. Данный тип ЛДФ-граммы характеризуется увеличением сосудистого тонуса и соответствует гипотоническому или спастическому типу микрогемодинамики.

Третий тип ЛДФ-граммы у здоровых людей характеризовался высокой перфузией  $5,8 \pm 0,4$  перф. ед., показателем которой был в среднем в 2 раза выше, чем у испытуемых двух предыдущих групп и монотонными флкс-смоциями, обуславливающими относительно низкий уровень флкса ( $0,5 \pm 0,08$  перф. ед.) и незначительные

колебания Кв ( $19,1 \pm 2,0\%$ ). Анализ АЧС у представителей группы сравнения с монотонным типом ЛДФ-граммы с высокой перфузией, по сравнению с остальными типами, показал отсутствие различий значений амплитуд очень низкочастотного VLF и LF-компонентов, уровень которых оказался достаточно высок, что свидетельствует об адекватности микрокровотока, хорошей дилатации, отсутствии угнетения вазомоторных регуляторных механизмов. В то же время у данного типа ЛДФ-граммы, в отличие от остальных, максимальными оказались амплитуды дыхательных волн и пульсовых колебаний. Вследствие перераспределения ритмических характеристик в сторону увеличения пульсовых и дыхательных колебаний, ИЭМ у данных испытуемых оказался самым низким среди здоровых людей и составил  $1,9 \pm 0,3$ . Таким образом, значительные вклады пульсовых амплитудных значений в структуре ритмических колебаний, на фоне высокого значения эндотелиального компонента в общей мощности спектра свидетельствует о повышенном притоке периферической крови, что обуславливает как повышенный приток со стороны артериол, так и несколько затруднённый отток со стороны венул и соответствует гиперемическому типу микрогемодинамики.

Монотонная ЛДФ-грамма с высокой перфузией среди больных АГ была обнаружена на 9,8% реже, чем в группе сравнения, но ей были свойственны все выше-названные особенности кровотока, присущие здоровым людям с подобным типом МЦ. Исключение составило умеренное снижение вклада очень низкочастотного эндотелиального (на 12,5%) и дыхательных ритмов (HF1 на 37,5%,  $p < 0,05$ ; HF2 на 75,0%,  $p < 0,02$ ). Такое перераспределение характеристик АЧС у больных АГ свидетельствует о сбалансированности активных и пассивных колебаний на модуляцию тканевого кровотока. Это обусловило достаточно высокое значение ИЭМ ( $2,0 \pm 0,5$ ), сопоставимое со здоровыми испытуемыми при аналогичном варианте ЛДФ-граммы.

Таким образом, с помощью метода ЛДФ можно определить тип тканевого микрокровотока, что позволяет осуществлять поиск наиболее адекватных способов коррекции микроциркуляторных нарушений. У здоровых людей наиболее сбалансированным следует считать аperiодический тип ЛДФ-граммы, соответствующий нормотоническому типу микрокровообращения. У большинства больных АГ при ЛДФ наблюдается монотонный характер колебаний с низкими показателями перфузии, что свидетельствует о повышенном тоне резистивных микрососудов, значительной активности симпатических адренергических волокон, снижении вазомоторной активности микрососудов, соответствующий спастическому типу микрогемодинамики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бранько В.В., Богданова Э.А., Камишина Л.С., Маколкин В.И., Сидоров В.В. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии: Пособие для врачей. — М., 1999. — 48 с.
2. Козлов В.И., Корси Л.В., Соколов В.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции // Физиология человека. — 1998. — Т. 24. — № 6. — С. 112.
3. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 256 с.
4. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Гориева Ш.Б., Павлова Т.С. Взаимосвязь функции веноулярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. — 2008. — Т. 3 (15). — № 2. — С. 21-31.

5. Чужан Е.Н., Трибрат Н.С., Ананченко М.Н. Індивідуально-типологічні особливості показників мікроциркуляції // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». — 2008. — Т.21 (60). — № 3. — С. 190-203.
6. Bollinger F., Yanar A., Hofmann U., Franzeck U.K. Is high frequency flux motion due to respiration or to vazomotion activity? // Progress Appl. Microcirculation. Basel: Karger. — 1993. — Vol. 20. — P. 52.
7. Kvandal P., Stefanovsra A., Veber M., Kvernmo H.D., Kirkeboen K.A. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins // Microvascular Research. — 2003. — Vol. 65. — P.160-171.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, Юбилейный, 100,

ИГИУВ, кафедра физиотерапии и курортологии

Абрамович Станислав Григорьевич — зав. кафедрой, профессор, доктор медицинских наук

Тел. (3952) 390630, e-mail: stan\_als@inbox.ru

Машанская Александра Валерьевна — ассистент, кандидат медицинских наук,

e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

## ДИНАМИКА ПЛОТНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К ФАКТОРУ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, О.В. Каня

(Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, г. Иркутск, директор — член-корр. РАМН, проф., д.м.н. Е.Г. Григорьев)

**Резюме.** На модели экспериментального инфаркта миокарда (n=45) определена плотность рецепторов к фактору роста фибробластов в зоне интактного миокарда, инфарктной и пограничной зонах. Выявлено, что плотность рецепторов к FGF меняется в динамике развития патологического процесса. Показана низкая плотность FGFR1 в зоне инфаркта миокарда начиная с 6 часов наблюдения. Отмечена повышенная экспрессия FGFR в зоне пограничного миокарда, начиная с 6 часов наблюдения с достижением максимума на 3-7 сутки, что по мнению авторов отражает интенсивность репаративных процессов в данной зоне, а также определяет данную зону как основной источник роста молодой соединительной ткани, замещающей зону повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** FGF, FGFR, инфаркт миокарда.

## DYNAMICS OF RECEPTORS DENSITY TO FIBROBLASTS GROWTH FACTOR IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

M.G. Shurigin, I.A. Shurigina, O.V. Kanya

(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk)

**Summary.** Using a rat model of myocardial infarction (n=45), we examined receptors density to fibroblasts growth factor in zone of intact myocardium, infarct and frontier and intact zones. Our findings showed that receptors density to fibroblasts growth factor (FGF) changes in dynamics of pathological process. Low density FGFR1 in myocardial infarction zone since 6 hours of observation has been shown. There has been noted increased expression of FGFR in zone of frontier myocardium since 6 hours of observation with reaching maximum at 3-7 days, that may point out to intensity of reparative processes in the present zone, as well as define the present zone as the main source of growth of new connective tissue, substituting zone of myocardium lesion.

**Key words:** FGF, FGFR, myocardial infarction.

*Сноска: Работа выполнена при поддержке грантов П803 «Проведение поисковых научно-исследовательских работ по направлению «Физико-химическая молекулярная и клеточная биология» и П1250 «Проведение поисковых научно-исследовательских работ по направлению «Фундаментальная медицина и физиология» в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.*

Впервые информация о выделении фактора роста фибробластов была опубликована в 1975 году D. Gospodarowicz [3], который вел поиск соединения, ответственного за митогенную активность экстрактов гипофиза в отношении фибробластов — был выделен основной фактор роста фибробластов (bFGF, по современной номенклатуре — FGF2). Как выявили дальнейшие исследования, существует ряд белков, имеющих структурное и функциональное сходство с основным факторами роста фибробластов. В основе большинства белков семейства лежит константная последовательность из 120 аминокислотных остатков, 6 из которых попарно связаны между собой [2].

В настоящее время факторы роста фибробластов представляют собой семейство структурно родственных полипептидов, которое у человека представлено 22 членами (FGF1-FGF14 и FGF16-FGF23) из 23, обнаруженных у животных. Все они сравнительно низкомолекулярные (7-38 кДа) гепаринсвязывающие белки, среди которых наиболее изученными являются основной и кислый факторы [4]. Ни один из известных к настоящему времени факторов не обладает таким широким спектром эффектов на такое большое количество клеточных типов, как основной фактор роста фибробластов. Кроме фибробластов клетками-мишенями для FGF2 в плане пролиферативного эффекта являются эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, хондроциты, меланоциты и др. [7]. Кроме этого, фактор принимает участие в дифференцировке адипоцитов, подавляет апоптоз нейронов и стимулирует выработку IL-6 [1, 6].

Действие представителей семейства FGF связано с активацией тирозинкиназных рецепторов FGF четырех основных типов (FGFR1-FGFR4) [2]. При этом FGFR1 обладает высокой аффинностью к FGF1-FGF3 и FGF10 [2].

Развитие инфаркта миокарда, как известно, сопровождается значительным повышением уровня FGF2 в первые часы после начала заболевания. Увеличение индекса экспрессии FGF2 находится в строгой временной зависимости от динамики репаративных процессов [5]. Однако до настоящего времени не исследована динамика экспрессии рецепторов к данному фактору роста в динамике заболевания.

**Цель исследования:** определить плотность рецепторов к фактору роста фибробластов при экспериментальном инфаркте миокарда.

### Материалы и методы

Проведен хронический эксперимент на 45 самках крыс линии Wistar весом 220-250 г в возрасте 9 мес. (выполнено на базе отдела экспериментальной хирургии с виварием НИЦВХ СО РАМН г. Иркутска). Эксперимент выполнялся в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Инфаркт миокарда моделировали методом диатермокоагуляции межжелудочковой артерии крысы. В качестве наркоза внутривенно вводили комбинацию в составе: кетамин из расчета 50 мг на кг массы, дроперидол — 0,5 мг на кг массы, атропин — 0,15 мг на кг.

Животных выводили из эксперимента через 2 ч., 6 ч., 12 ч., 1, 3, 7, 14 и 30 суток после операции. Сердце экспериментального животного фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и иммуногистохимическим методом с помощью набора Novolink Polymer Detection System (Novocastra RE7150-K). В качестве первичных антител при иммуногистохимическом окрашивании применяли антитела к FGF рецепторам 1 типа (FGFR1) (F-5421, Lot 064K 4838, Sigma) в рабочем разведении 1:250. Докрашивали гематоксилином. Закрывали в среду Permanent Slide Mounting Medium (Novocastra RE7137, Lot 713708).

Оценивали плотность рецепторов FGFR1 в зоне инфаркта, пограничной зоне и «интактном» миокарде.

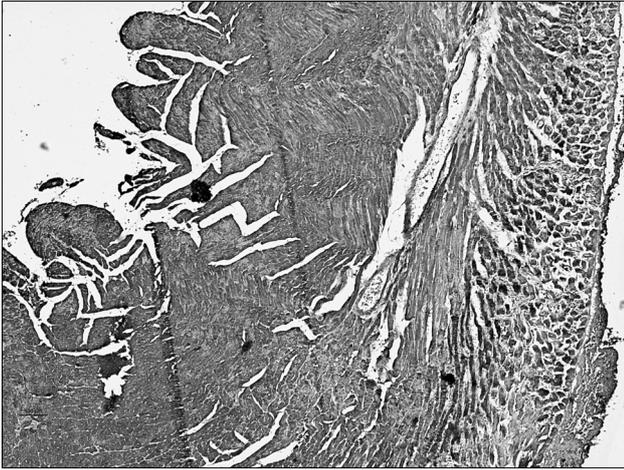


Рис. 1. 2 часа после моделирования инфаркта миокарда. Равномерное распределение плотности FGFR1 в жизнеспособном миокарде. Неспецифическая окраска некротизированных мышечных волокон. Иммуногистохимия (краситель DAB, первичные антитела к FGFR1, докраслено гематоксилином).

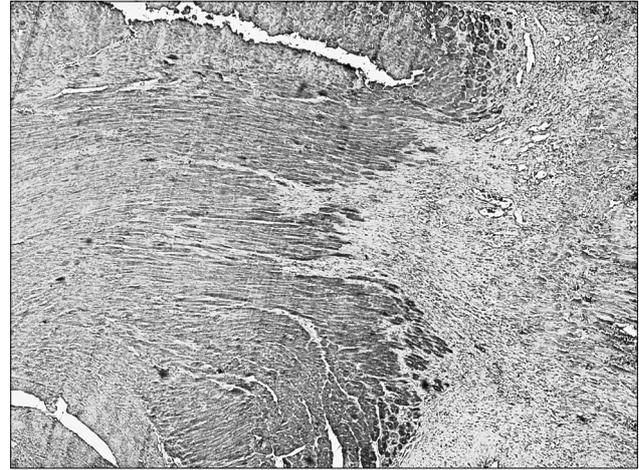


Рис. 2. 7 суток после моделирования инфаркта миокарда. Низкая плотность FGFR1 в зоне формирования постинфарктного рубца, интенсивно окрашенная перинфарктная зона. Иммуногистохимия (краситель DAB, первичные антитела к FGFR1, докраслено гематоксилином).

### Результаты и обсуждение

При моделировании инфаркта миокарда процесс протекал согласно классическим канонам: в первые часы после операции (до 6 ч.) гистопатология в зоне инфаркта характеризовалась расстройством кровообращения: неравномерным полнокровием, стазами в капиллярах, обширными кровоизлияниями, а также отеком стромы, некробиотическими изменениями в кардиомиоцитах.

Уже через 2 часа после операции в зоне некроза наблюдались обширные кровоизлияния, стаз в капиллярах, вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, утрата поперечной исчерченности, набухание ядер кардиомиоцитов, кариопикноз, единичные нейтрофилы и лимфоциты, макрофаги. Через 6 часов после операции наблюдался распад кардиомиоцитов (фрагментация и гомогенизация отдельных мышечных волокон, саркоплазма гомогенизирована с распадом на глыбки, кариолизис, эозинофилия цитоплазмы). Среди инфильтративных клеточных элементов встречались нейтрофилы, единичные лимфоциты, макрофаги, сидерофаги.

Через 12 часов после операции отмечали максимальную выраженность нейтрофильной реакции в зоне инфаркта. По периферии зоны некроза определялись отдельные расширенные капилляры и посткапиллярные венулы, стаз, краевое стояние нейтрофилов, массивная нейтрофильная инфильтрация. Преобладали полиморфно-ядерные лейкоциты в стадии распада, что свидетельствовало об ограничении очага некроза. Явления распада мышечных волокон нарастали. Количество сидерофагов достигало максимума. Через 24 часа количество нейтрофилов в зоне некроза снижалось, сохранялся высокий уровень сидерофагов.

Через 3 сут. в зоне некроза картина резко менялась, вслед за стадией нейтрофильной инфильтрации в очаге некроза начали преобладать резорбция некротических масс. Отмечалось большое количество фибробластов, начинала формироваться грануляционная ткань, что проявлялось резким возрастанием количества сосудов синусоидного и капиллярного типов. Выявлялись единичные фиброциты.

На 7 суток в зоне некроза усиливались резорбтивные процессы, происходило замещение некротизированных мышечных волокон молодой соединительной тканью. Плотность упаковки фибробластов нарастала, достигая максимума за все сроки наблюдения. Параллельно происходили изменения части фибробластов, характерные для

клазматоза. Макрофагальная реакция была слабо выражена во все сроки наблюдения, с максимумом на 7 сутки.

На 14 суток в зоне формирования постинфарктного рубца отмечалось дальнейшее созревание грануляционной ткани с уменьшением количества сосудов. Снижалось количество фибробластов при одновременном нарастании количества фиброцитов. На 30 суток в зоне инфаркта формировался соединительнотканый рубец. Количество клеточных элементов и сосудов уменьшалось, количество фиброцитов превышало количество фибробластов.

В пограничной зоне пик нейтрофильной реакции приходился на 12 часов, с 12 часов до 3 суток наблюдался рост количества капилляров и эндотелиоцитов на единицу площади с постепенным снижением их количества к 30 суткам. С 3 суток начиналась фибробластическая фаза, максимально выраженная на 7 сутки.

При изучении динамики плотности рецепторов к FGFR1 выявлено, что через 2 часа после моделирования ИМ наблюдается равномерное распределение плотности не зависимо от анатомической зоны и наличия или отсутствия ишемического повреждения (рис. 1). Уже через 6 часов после моделирования ИМ и до конца наблюдения (30 суток) зона инфаркта миокарда была окрашена значительно слабее по сравнению с «интактной» зоной (рис. 2). Плотность рецепторов в пограничной зоне нарастала с 6 часов наблюдения с достижением максимума на 3-7 сутки, в этот период плотность рецепторов в данной зоне значительно превосходила показатели не только зоны инфаркта, но «интактного» миокарда (рис. 2). На 14 и 30 суток плотность рецепторов в пограничной зоне снижалась и не отличалась от плотности рецепторов в «интактном» миокарде.

В зоне «интактного» миокарда плотность рецепторов была максимальной в сроки 12-24 часа с последующим снижением плотности рецепторов.

Таким образом, плотность рецепторов к FGFR2 в миокарде при инфаркте миокарда меняется в динамике развития патологического процесса. Низкая плотность FGFR в зоне инфаркта миокарда является отражением гибели клеток, несущих на себе специфические рецепторы. Повышенная экспрессия FGFR в зоне пограничного миокарда, начиная с 6 часов наблюдения с достижением максимума на 3-7 сутки отражает интенсивность репаративных процессов в данной зоне, а также определяет данную зону как основной источник роста молодой соединительной ткани, замещающей зону повреждения миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer C., Werner S. Fibroblast growth factors and neuroprotection// Adv. Exp. Med. Biol. — 2002. — Vol. 513. — P. 335-351.
2. Fernig D.G., Gallagher J.T. Fibroblast growth factors and their receptors: an information network controlling tissue growth, morphogenesis and repair// Prog. Growth Factor Res. — 1994. — Vol. 5, N4. — P. 353-377.
3. Gospodarowicz D., Rudland P., Lindstrom J., Benirschke K. Fibroblast growth factor: its localization, purification, mode of action, and physiological significance // Adv. Metab. Disord. — 1975. — Vol. 8. — P. 301-335.
4. Ornitz D.M. FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development// Bioessays. — 2000. — Vol. 22, N2. — P. 108-112.
5. Qu Z., Liebler J.M., Rowers M.R., et al. Mast cells are a major source of basic fibroblast growth factor in chronic inflammation and angiogenesis// Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 147, N3. — P. 564-573.
6. Rodel J., Woytas M., Groh A., et al. Production of basic fibroblast growth factor and interleukin-6 by human smooth muscle cells following infection with Chlamydia pneumoniae// Infect. Immun. — 2000. — Vol. 68, N6. — P. 3635-3641.
7. Senger D.R., VanDe Water L. VEGF expression by epithelial and stromal cell compartments: resolving a controversy// Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 157, N1. — P. 1-3.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Борцов революции, 1.

Шурыгин Михаил Геннадьевич — д.м.н., зав. отделом;

Шурыгина Ирина Александровна — д.м.н., в.н.с.;

Каня Олег Витославович — зав. отделом.

Тел./факс (3952)290369, e-mail shurygin@rambler.ru

© САМОТЁСОВ П.А., ДРАЛЮК М.Г., ШНЯКИН П.Г. — 2010

**ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ПЕРФОРИРУЮЩИХ АРТЕРИЙ ВИЛЛИЗИЕВОГО МНОГОУГОЛЬНИКА**

*П.А. Самотёсов, М.Г. Дралюк, П.Г. Шнякин*

(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 нейрохирургии и неврологии ИПО, зав. — д.м.н., проф. Дралюк М.Г.)

**Резюме.** Проведённое анатомическое исследование выявило варианты строения центральных перфорирующих артерий головного мозга, способствующие углублению знаний о этиопатогенезе цереброваскулярных заболеваний.

**Ключевые слова:** возвратная артерия Гюбнера, медиальные стриарные артерии, лентикюлостриарные артерии, задние таламоперфорирующие артерии, вариантная анатомия.

**VARIANT ANATOMY OF CENTRAL PERFORATING ARTERIES OF WILLIS POLYGON**

*Samotesov P.A., Dralyuk M.G., Shnyakin P.G.*

(Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

**Summary.** Conducted anatomical examination revealed the versions of the structure of the central perforating arteries of the brain, which promote to get a deeper knowledge of the etiopathogenesis of cerebrovascular diseases.

**Key words:** recurrent Gyubnera artery, medial striatal artery, lentikulostriatal artery, dorsal talamoperforating artery, variant anatomy.

Смертность от цереброваскулярных заболеваний находится на 3-ем месте во всех экономически развитых странах [1,7]. Внутримозговые кровоизлияния занимают от 10 до 30% от всех инсультов [2,7,11]. Нетравматические внутримозговые кровоизлияния случаются вследствие приобретённых изменений или пороков развития центральных перфорирующих артерий головного мозга. Несмотря на большой объём информации, посвящённой строению центральных перфорирующих артерий головного мозга, не достаёт сведений о вариантах строения, не вписывающихся в общую схему [3]. В то время как типичное строение, по которому составлена анатомическая номенклатура, в каждой анатомической области или внутреннем органе наблюдается не чаще, чем в 30% случаев [4,6]. Особый интерес представляют именно крайние варианты анатомической нормы, на стыке которых возможен срыв компенсаторных возможностей организма и развитие патологии [9].

**Цель работы:** Изучить вариантную анатомию центральных перфорирующих артерий Виллизиевого многоугольника головного мозга.

**Материалы и методы**

Исследовано 40 препаратов головного мозга, изъятых у лиц, умерших от причин, не связанных с пора-

жением головного мозга. В изъятном мозге перевязывались сонные и позвоночные артерии, после чего в сосудистое русло вводился раствор нейтрального формалина и мозг фиксировался 1 сутки. На следующий день пункционно в сосудистое русло вводился раствор метиленовой сини до тех пор, пока не прокрашивались все артерии Виллизиевого многоугольника. Путём микропрепаровки и удаления арахноидальной оболочки, выделялись следующие центральные перфорирующие артерии: артерия Гюбнера и медиальные стриарные артерии (ветви А1 сегмента передней мозговой артерии), лентикюлостриарные артерии (ветви М1 сегмента средней мозговой артерии), задние таламоперфорирующие артерии (ветви Р1 сегмента задней мозговой артерии). Артерия Гюбнера, медиальные стриарные и лентикюлостриарные артерии проникали в паренхиму мозга через переднее продырявленное вещество, а задние таламоперфорирующие артерии — через заднее продырявленное вещество, в глубине межножковой ямки.

Статистическая обработка материалов с использованием пакета Ms Excel 9,0. Значимые различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Возвратные артерии Гюбнера, кровоснабжающие переднее бедро внутренней капсулы и головку хвостатого

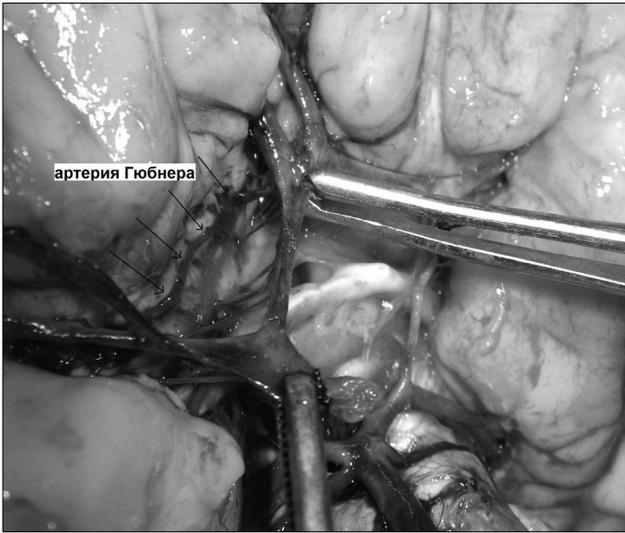


Рис. 1. Вариант отхождения артерии Гюбнера на уровне А1-А2 сегментов передней мозговой артерии.

ядра, проникающие в паренхиму мозга через переднее продырявленное вещество, отходили от дистальных отделов А1 сегмента передней мозговой артерии в 20% случаев, в месте перехода А1 в А2 сегмент (на уровне передней соединительной артерии) в 62,5% случаев (рис.1), в 12,5% от проксимальных отделов А2 сегмента. В одном случае (2,5%) артерия Гюбнера отсутствовала с одной стороны (левой), в другом случае ствол артерии Гюбнера делился на три ветви, изолированно проникающие в толщу мозга через переднее продырявленное вещество (рис.2). Данный вариант трифуркации артерии Гюбнера встретился на фоне фенестрации передней соединительной артерии и незамкнутом Виллизиевом круге (отсутствовала правая задняя соединительная артерия).

Количество медиальных стриарных артерий колебалось от 2 до 8. Эти артерии имели, как правило, прямой ход и лишь изредка встречались артерии бифуркационного типа. В исследуемых 40 препаратах головного мозга не было обнаружено крайних вариант строения данных артерий, резко отличных от общей схемы строения.

Задние таламоперфорирующие артерии, кровоснабжающие таламус, гипоталамическую область и часть верхнего отдела среднего мозга, отходили от Р1-сегмента задней мозговой артерии и через заднее продырявленное вещество проникали в паренхиму мозга (рис.4).

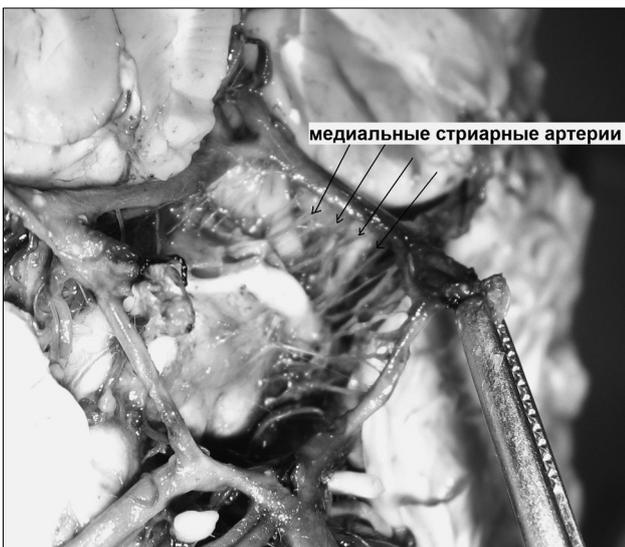


Рис. 3. Медиальные стриарные артерии А1 сегмента передней мозговой артерии.

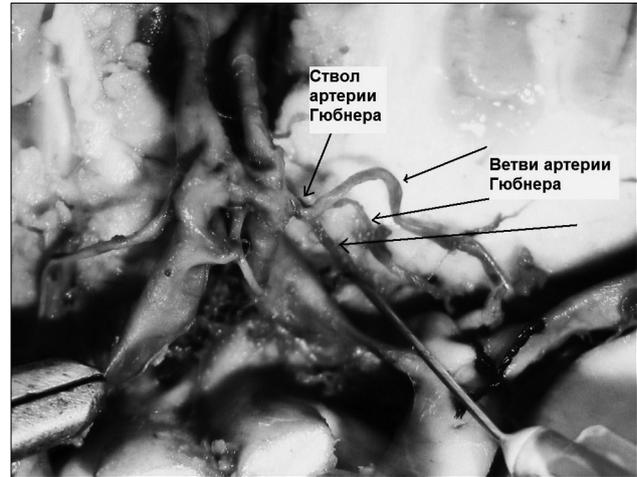


Рис. 2. Вариант отхождения артерии Гюбнера в виде. Трифуркации на уровне А1-А2 сегментов передней мозговой артерии.

Медиальные стриарные артерии, кровоснабжающие смежные с артерией Гюбнера области, отходили от А1-сегмента передней мозговой артерии и через переднее продырявленное вещество проникали в толщу мозга (рис.3).

Количество задних перфорирующих артерий колебалось от 2 до 10. Как правило, это были артерии, в средней трети разделяющиеся на несколько мелких ветвей на подобии пучка. В одном случае (2,5%) выявлена лишь одна задняя таламоперфорирующая артерия пучкового типа, отходящая от Р1-сегмента левой заднемозговой артерии, а справа вообще не обнаружено задних таламоперфорирующих артерий (рис.5).

Лентикулостриарные артерии М1 сегмента средней мозговой артерии проникают в вещество мозга через переднее продырявленное вещество и кровоснабжают бледный шар, скорлупу, внутреннюю капсулу и головку хвостатого ядра. Классическое распределение лентикулостриарных артерий на протяжении М1 сегмента средней мозговой артерии, представлено в табл. 1 и рис.6.

Таблица 1

Распределение лентикулостриарных артерий М1 сегмента средней мозговой артерии (В.И. Скворцова, В.В. Крылов, 2005)

Медиальная группа	Промежуточная группа	Латеральная группа
Прямой ход артерий 75% случаев от 1 до 4	Вид канделябров 86% случаев от 1 до 8	S-образный вид 100% случаев от 1 до 9



Рис. 4. Задние таламоперфорирующие артерии Р1 сегмента задней мозговой артерии.

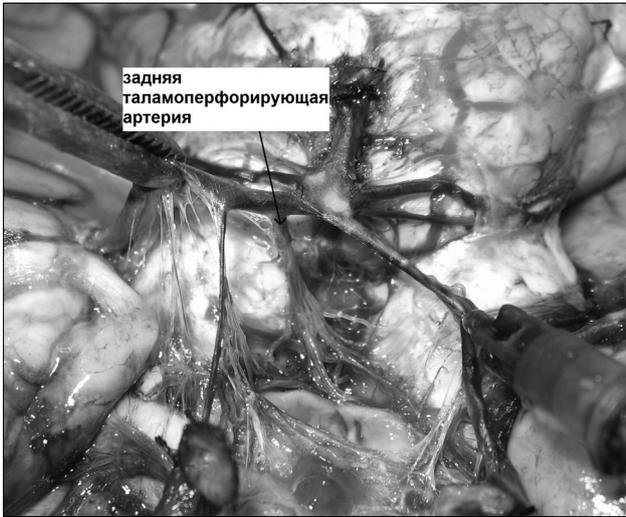


Рис. 5. Единственная задняя таламоперфорирующая артерия P1 сегмента левой задней мозговой артерии. Справа таламоперфорирующие артерии отсутствуют.

Классический тип строения лентикулостриарных артерий встречался в 65% случаев. В 25% случаев, на фоне наличия медиальной и латеральной групп, либо только латеральной группы лентикулостриарных артерий, в средних отделах встречались артерии пучкового типа, отдающие в паренхиму мозга от 3 до 8 ветвей (рис.7, рис.8).



Рис. 7. Лентикулостриарная артерия пучкового типа в средней трети M1 сегмента средней мозговой артерии.



Рис. 8. Лентикулостриарная артерия пучкового типа в средней трети M1 сегмента средней мозговой артерии.

Наибольший интерес представляет встречающийся в 10% случаев тип распределения лентикулостриарных артерий, при котором на протяжении M1 сегмента средней мозговой артерии отходило 1-2 тонкие лентикулостриарные артерии (или их не было вовсе), а в началь-



Рис. 6. Классический тип распределения лентикулостриарных артерий M1-сегмента средней мозговой артерии.

ных или средних отделах имеется крупный пучковый сосуд, отдающий в паренхиму мозга от 6 до 14 ветвей (рис.9, рис.10).



Рис. 9. Пучковой тип лентикулостриарных артерий M1 сегмента средней мозговой артерии.



Рис. 10. Пучковой тип лентикулостриарных артерий M1 сегмента средней мозговой артерии.

Пучковой тип лентикулостриарных артерий встречался только в одной из средних мозговых артерий, чаще слева (75% случаев). В 75% случаев пучковой тип встречался при не замкнутом Виллизиевом круге (за счёт отсутствия одной из задних соединительных артерий).

Таким образом, представляется возможным выделить три варианта строения лентикюлостриарных артерий: 1. классический тип (65% случаев), 2. Промежуточный вариант, при котором на фоне медиальной и/или латеральной групп лентикюлостриарных артерий, в средних отделах имеется сосуд пучкового типа, отдающий от 3 до 8 ветвей (25% случаев). 3. Пучковой тип лентикюлостриарных артерий, при котором лентикюлостриарные ветви, в количестве 6-14, отходят от единого ствола (10% случаев).

Выявленные крайние варианты строения центральных перфорирующих ветвей передней, средней и задней мозговых артерий должны углубить наши знания о цереброваскулярной патологии головного мозга. А наибольшая вариабельность строения лентикюлостриарных артерий, возможно, объяснит наибольшую частоту встречаемости внутримозговых гематом путаменальной области, получающих кровоснабжение из данных артерий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Василевская Л.В. Клинико-морфометрический анализ внутримозговых кровоизлияний: Дис. ...канд. мед. наук. — Нижний Новгород, 2000. — 137 с.
2. Верецагин Н. В. Мозговое кровообращение: современные методы исследования в клинической неврологии. — М., 1993. — 320 с.
3. Гладылин Ю.А. Анатомические особенности внутренних сонных артерий и артериального круга большого мозга. — Саратов, 1999. — 130 с.
4. Долго-Сабуров Б.А. Очерки функциональной анатомии кровеносных сосудов. — М.: МедГиз, 1961. — 344 с.
5. Коновалов А.Н. и др. Атлас нейрохирургической анатомии. — М., 1991. — 336 с.
6. Клоссовский Б.Н. Циркуляция крови в мозгу. — М., 1951. — 351 с.
7. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 361 с.
8. Шевченко О.П. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. — М., 2001. — 192 с.
9. Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М. Типовая анатомия чело- века — Л., 1935. — 152 с.
10. Broderick J. P. Ultra-early evolution of intracerebral hemorrhage // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 72, N2. — P. 195-199.
11. Kanai H., Yamada K., Yoshida Y. Histological and morphometrical studies of small arteries in normal brainstems with special reference to the pathogenesis of the hypertensive brainstem hemorrhage // No To Shinkei. — 1998. — Vol. 50, N7. — P. 637-642.
12. Pendl G., Vorcapic P. Microsurgery of intrinsic midbrain lesions // Acta Neurochirurg. — 1991. — Vol. 53. (Suppl.) — P. 137-143.

**Информация об авторах:** 660055, г. Красноярск ул. Тельмана, д.5, кв.59.

Самотёсов Павел Афанасьевич — первый проректор КрасГМУ, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;

Дралюк Михаил Григорьевич — заведующий кафедрой д.м.н., профессор;

Шнякин Павел Геннадьевич — ординатор кафедры, к.м.н.

E-mail: shnyakin@kraslan.ru

© ЕПИФАНОВ В.Г., ДОЛГИХ В.Т., КУЗЬМИНА М.Г., НОСКОВА Л.В. — 2010

#### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПРИ ПРИСТУПАХ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

В.Г. Епифанов<sup>1</sup>, В.Т. Долгих<sup>2</sup>, М.Г. Кузьмина<sup>1</sup>, Л.В. Носкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МУЗ Станция скорой медицинской помощи, 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 846 больным с приступами фибрилляции предсердий неустановленной этиологии, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца и дана оценка тактики их ведения на догоспитальном этапе. Установлено, что терапия фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе малоэффективна в первый час наблюдения. В 94% случаев фибрилляции предсердий была устранена к концу первых суток независимо от основного заболевания. Предлагаемая тактика ведения больных с устойчивыми 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, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

#### COMPARATIVE STUDY OF THE EMERGENCY ACTION EFFICACY IN ATRIAL FIBRILLATION ATTACKS AT A PRE-ADMISSION STAGE

V.G. Yepifanov, V.T. Dolgikh, M.G. Kuzmina, L.V. Noskova  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** Comparative retrospective study of emergency action results for 846 patients with atrial fibrillation attacks of an unknown aetiology against a background of arterial hypertension and ischaemic heart disease was performed and their management tactics assessment at a pre-admission stage was done. It was shown that therapy for atrial fibrillation at a pre-admission stage appeared to be inefficient in the first hour of the observation. In 94% of the cases atrial fibrillation was eliminated to the end of the first day regardless of a primary disease. Proposed management tactics for stable attacks of atrial fibrillation of a duration until 24 hours after emergency action at a pre-admission stage allows when cost lowering a shortening an emergency team stay time and increasing its operative turnover.

**Key words:** atrial fibrillation, emergency action at a pre-admission stage, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из самых распространенных нарушений сердечного ритма, встречающееся в практике врача скорой медицинской помощи. Она является причиной приблизительно трети госпитализаций в связи с нарушением ритма сердца [1]. 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 [6].

В последние два десятилетия частота госпитализаций пациентов с ФП увеличилась в 2-3 раза [9], что приводит, с одной стороны, к удорожанию их лечения, а с другой — к разработке новых способов лечения этой категории пациентов [2]. У подавляющего большинства больных с фибрилляцией предсердий основным заболеванием является артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС) [10]. В 6-15% случаев установить причину ФП не удается, и речь идет об идиопатической ФП, когда она является самостоятельной нозологической формой [6,8]. На этапе скорой медицинской помощи доля пароксизмальной ФП неустановленной этиологии (ФПНЭ) по понятным причинам выше (трудность диагностики, отсутствие медицинской документации, дефицит времени и пр.) и составляет 17-22%.

Среди больных с ФП преобладают рецидивирующие персистирующие и пароксизмальные формы [3]. На догоспитальном этапе верифицировать форму ФП часто бывает невозможно. Врач скорой помощи имеет дело с приступом ФП и в любом случае проводит его терапию. Медикаментозные методы лечения на догоспитальном этапе остаются основными для большинства больных с ФП, но их применение сопряжено с рядом трудностей. В частности, антиаритмические препараты, обладающие максимальным купирующим действием (Ia и Ic классов), одновременно являются более опасными в плане возникновения возможных побочных эффектов и осложнений и рекомендованы, главным образом, для госпитального этапа [3,4]. Лечебный эффект таких доступных препаратов, как новокаиамид и кордарон, довольно низок (38-40%), развивается, как правило, через несколько часов (кордарон) [7]. Применение  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция к быстрому устранению ФП приводит редко, но хорошо замедляет частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) [11]. Согласно стандартам Министерства здравоохранения и социального развития РФ, для лечения ФП на этапе скорой медицинской помощи применяют, как правило, кордарон, верапамил, дигоксин, новокаиамид. Электроимпульсную терапию, являющуюся самым эффективным способом устранения ФП, на догоспитальном этапе проводят только при осложненных приступах ФП (аритмический шок, кардиогенный отек легких, синдром Морганьи-Адамс-Стокса, вызванные тахикардией) [5]. Лечебные мероприятия по купированию неосложненного приступа ФП проводят при продолжительности пароксизма не более 48 часов [9]. В этой связи в условиях постоянного дефицита времени на догоспитальном этапе актуальными представляются вопросы тактики оказания неотложной помощи больным с фибрилляцией предсердий.

Цель работы — провести сравнительное ретроспективное изучение результатов оказания неотложной медицинской помощи больным с приступами фибрилляции предсердий неустановленной этиологии, при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца и тактики их ведения на догоспитальном этапе.

## Материалы и методы

Эффективность оказания неотложной медицинской помощи изучали у 846

больных с приступами ФП, из них 324 больных АГ, 336 больных ИБС и 186 больных ФПНЭ. Анализ проводили по картам вызовов бригад скорой помощи, амбулаторным картам поликлиник, историям болезни ЛПУ. Продолжительность отдельного эпизода ФП от 30 мин до 30 ч. Длительность «аритмического анамнеза» составила от 2-3 месяцев до 28 лет. Средний возраст пациентов составил  $69,8 \pm 10,36$  лет (от 22 до 96 лет).

Больные в основном предъявляли жалобы на учащенное сердцебиение, слабость, боли в области сердца, головную боль. У всех обратившихся за скорой медицинской помощью больных отсутствовали электрокардиографические данные предвозбуждения желудочков и осложнения приступа аритмии, требовавшие немедленной электрической кардиоверсии. Группы больных оказались сопоставимы по возрасту, основным клиническим и гемодинамическим показателям (за исключе-

Таблица 1  
Возрастно-половой состав больных ФП при АГ, ИБС и ФПНЭ

Группы	Средний возраст (M $\pm$ m)	Мужчин/Женщин, %
1 — АГ (n=324)	69,6 $\pm$ 9,90	78/247 (24,1/75,9)
2 — ИБС (n=336)	71,7 $\pm$ 9,41	137/199 (40,7/59,3)
3 — ФПНЭ (n=186)	66,7 $\pm$ 11,93	58/128 (45,3/54,7)
Kruskal-Wallis test $p_{1-2,3}$	0,2577	

нием уровня АД). В группе больных АГ преобладали женщины — 75,9% против 59,3% в группе больных ИБС и 54,7% в группе больных ФПНЭ (табл. 1, 2).

Для лечения приступа ФП использовали внутривенное введение кордарона (амиодарон, «КРКА» в дозе 5 мг/кг), новокаиамида (прокаиамид, «Органика») в дозе 0,5-1 г, верапамила 5-10 мг (в среднем 0,1 мг/кг) («Алкалоид»), дигоксина 0,25 мг («Никомед») [5,11]. 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). 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 на вызове и наблюдения за больным), 12 ч, 24 ч. Все значения представлены в виде средней  $\pm$  стандартное отклонение (M $\pm$ m). Среднее время купирования приступа представлено в виде «нижний квартиль — медиана — верхний квартиль» (LQ-M<sub>e</sub>-UQ). Статистическая обработка

Таблица 2

Клинические показатели больных и влияние оказания медицинской помощи при ФП на частоту сокращения желудочков (ЧСЖ), уровень АД и частоту дыхания (ЧД) в группах больных с АГ, ИБС и ФПНЭ (M $\pm$ m)

Исследуемый показатель	Группа 1 (АГ)	Группа 2 (ИБС)	Группа 3 (ФПНЭ)	Kruskal-Wallis test $p_{1-2,3}$	
ЧСЖ мин <sup>-1</sup>	исходная	136,1 $\pm$ 28,33	129,0 $\pm$ 28,58	131,3 $\pm$ 26,41	0,3825
	конечная	91,1 $\pm$ 18,13	91,2 $\pm$ 19,42	89,4 $\pm$ 16,57	0,9396
Kramer-Welch test $p_{1-2}$					
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
АД <sub>с</sub> , мм рт. ст.	исходное	170,5 $\pm$ 25,16	136,1 $\pm$ 19,40	133,3 $\pm$ 18,28	0,0005
АД <sub>с</sub> , мм рт. ст.	конечное	142,2 $\pm$ 15,44	130,4 $\pm$ 13,51	126,5 $\pm$ 12,15	0,0056
Kramer-Welch test $p_{1-2}$					
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
АД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	исходное	99,4 $\pm$ 12,78	84,5 $\pm$ 10,49	83,4 $\pm$ 10,10	0,0041
АД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	конечное	84,8 $\pm$ 7,56	80,5 $\pm$ 7,10	78,5 $\pm$ 6,64	0,0300
Kramer-Welch test $p_{1-2}$					
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
ЧД, мин <sup>-1</sup>	исходная	17,7 $\pm$ 2,81	17,3 $\pm$ 2,66	16,3 $\pm$ 2,14	0,0898
ЧД, мин <sup>-1</sup>	конечная	15,8 $\pm$ 1,81	15,9 $\pm$ 1,87	15,2 $\pm$ 1,65	0,1564
Kramer-Welch test $p_{1-2}$					
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Таблица 3

Время купирования приступа при ФП у больных АГ, ИБС и ФПНЭ

Ритм восстановлен Группы	До 1 ч	К 12 часам	К 24 часам	Ритм не восстановлен	Среднее время $LQ-M_e-UQ$
1- АГ (n=324)	81	252	308	16	1,0-5,0-10,0
%	25,0	77,7	95,1	4,9	
2 — ИБС (n=336)	87	252	316	20	1,0-7,0-11,0
%	25,9	75,0	94,0	5,9	
3 — ФПНЭ (n=186)	48	136	177	9	1,0-6,0-11,25
%	25,8	73,1	95,1	4,8	
Chi-square test $p_{1-2,3}$	0,9769	0,9000	0,9790	0,8186	
Kruskal-Wallis test $p_{1-2,3}$					0,6163

результатов проведена с использованием критериев Крамера-Уэлча, Хи-квадрат и Краскела-Уоллиса. Величина доверительного интервала, который принят за статистически достоверный в данном исследовании, 95% (уровень значимости  $p$  принят равным 0,05). Статистический анализ осуществлялся с помощью программ BioStat 2008 v. 5.2.5 (AnalystSoft), XLSTAT 2009 v. 3.02 (Addinsoft), PedStat 1.0.0 by Aleksandr Y. Lipovtsev, табличного процессора Microsoft Office Excel 2007.

### Результаты и обсуждение

За период пребывания на вызове и наблюдения за больным (табл. 2) синусовый ритм был восстановлен после оказания медицинской помощи у 81 (25,0%) пациента в группе больных АГ (1-я группа), у 87 (25,9%) в группе больных ИБС (2-я группа) и 48 (25,8%) в группе больных ФПНЭ (3-я группа). Во всех группах наблюдалось отчетливое улучшение клинических показателей (табл. 2). Всем больным с некупируемым 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 участковым врачом.

Среднее время ( $M_e$  час.) купирования приступа ФП в 1-й группе (АГ) составило 5,0 с интерквартильным размахом (RQ) от 1,0 до 10,0, во 2-й (ИБС) — 7,0 с RQ от 1,0 до 11,0, в 3-й 6,0 с RQ от 1,0 до 11,25 ( $p > 0,05$ ). Несмотря на различную нозологическую принадлежность, ФП в сравниваемых выборках по времени купирования к 1-му, 12-му, 24-му часу от начала оказания помощи характеристики выборок совпадают с уровнем значимости  $M_0,05$  — ритм был восстановлен в 95,1% случаев среди больных АГ (1-я группа), в 94,0% случаев среди больных ИБС (2-я группа) и в 95,1% среди больных ФПНЭ (3-я группа). Таким образом, различия в группах больных по времени купирования приступа по исследуемым временным интервалам оказались статистически незначимыми (табл. 3). Такие результаты обусловлены, скорее всего, не только проведенной антиаритмической терапией, но и тем, что спонтанная конверсия пароксизма достигает 66% у пациентов в течение 24 ч после появления аритмии, и только у 17% аритмия может сохраняться более длительный срок [2].

Учитывая выше изложенное, следует отметить, что принятая в настоящее время тактика госпитализации больных с неустраненным 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. У большинства больных контроль ЧСЖ предпочтительнее, нежели контроль сердечного ритма, который не приводит к лучшим исходам, а у ряда пациентов даже ухудшает прогноз [4].

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 антиаритмическую терапию, направленную на снижение ЧСЖ и возможное прекращение приступа. При сохраняющейся фибрилляции предсердий пациентов 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 [5].

Учитывая склонность ФП к спонтанному восстановлению ритма более чем у половины больных [4,12], основной задачей проводимой антиаритмической терапии на догоспитальном этапе следует считать не устранение приступа аритмии, а снижение частоты сокращений желудочков как при пароксизмальной, так и при персистирующей формах ФП [1,11].

Таким образом, проводимая на догоспитальном этапе антиаритмическая терапия по лечению приступов ФП малоэффективна в течение первых часов наблюдения у больных ФПНЭ, ИБС и АГ. Независимо от основного заболевания подавляющее число случаев ФП у больных ФПНЭ, ИБС и АГ купируется к концу первых суток от начала лечения. Тактика оказания медицинской помощи при не осложненных приступах ФП длительностью до 24 часов на догоспитальном этапе должна быть направлена, в первую очередь, на нормализацию частоты сокращения желудочков. Несостоятельна 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.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мазур Н.А., Овчаренко С.И., Литвинова И.В. Фибрилляция предсердий // Клиническая фармакология. — 2003. — Т.12, №3. — С. 32-35.
2. Попов С.В., Баталов Р.Е., Антонченко И.В. Современные аспекты лечения фибрилляции предсердий // Болезни сердца и сосудов. — 2009. — №1. — С. 30-34.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Андрейченко Т.А. и др. Фибрилляция предсердий: фармакологическая кардиоверсия // Consilium medicum. — 2004. — Т.5, №5. — С. 283-288.
4. Прохорович Е.А., Талибов О.Б., Тополянский А.В. Лечение

нарушений ритма и проводимости на догоспитальном этапе // Лечащий врач. — 2002. — №3. — С. 56-60.

5. Руководство для врачей скорой медицинской помощи. Под ред. С.Ф. Багненко, А.Г. Мирошниченко, А.Л. Верткина, М.Ш. Хубутия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 92-96.

6. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary // Eur. Heart. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1979-2030.

7. Chevalier P., Durand-Dubief A., Burri H., et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset

atrial fibrillation: a meta-analysis // Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, № 2. — P. 255-262.

8. Darbar D., Motsinger A.A., Ritchie 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.

9. Friberg J., Buch P., Scharling H. et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation // Epidemiology. — 2003. — Vol. 14. — P. 666-672.

10. Maisel W.H. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1269-1270.

11. Nasr I.A., Bouzamondo A., Hulot J.S. et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis // Eur. Heart. J. — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 457-462.

12. 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, ул. Ленина, 12.

Долгих Владимир Терентьевич — зав. кафедрой, д.м.н., профессор.

Тел. (3821) 23-03-78. E. mail: prof\_dolgih@mail.ru

Епифанов В.Г. — к.м.н., старший врач МУЗ «Станция скорой медицинской помощи г. Омска»;

Кузьмина М.Г. — заместитель главного врача по медицинской части;

Носкова Л.В. — заместитель главного врача по медицинской части.

© ШИРИНСКАЯ Н.В., АХМЕДОВ В.А., УРВАНЦЕВА Е.Ю., КИРИЧЕНКО Н.П., КУДРЕНКО А.С., ТИТОВА Е.В. — 2010

**ОСОБЕННОСТИ ГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-1 И ЦОГ-2**

Н.В. Ширинская<sup>1</sup>, В.А. Ахмедов<sup>2</sup>, Е.Ю. Урванцева<sup>1</sup>, Н.П. Кириченко<sup>1</sup>, А.С. Кудренко<sup>1</sup>, Е.В. Титова<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Клинический диагностический центр, гл. врач — В.Г. Колоколов, <sup>2</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.** Проведено исследование особенностей геликобактерной инфекции у пациентов с остеоартрозом принимающих ингибиторы циклооксигеназы. В результате обозначилась тенденция к уменьшению зараженности *Helicobacter pylori* пациентов с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка в ряду: «не получающие НПВП — прием ингибиторов ЦОГ-1 — прием ингибиторов ЦОГ-2».

**Ключевые слова:** геликобактерная инфекция, остеоартроз, ингибиторы циклооксигеназы.

**HELICOBACTER PYLORI IN COX-1 AND COX-2 INHIBITORS USERS PATIENTS WITH OSTEARTHRITIS**

N.V. Shirinskaya, V.A. Akhmedov, E.U. Urvanceva, N.P. Kirichenko, A.S. Kudrenko, E.V. Titova  
(Omsk State Medical Diagnostic Center, Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The purpose of research was to study infection of *Helicobacter pylori* in a mucous of a stomach in patients with osteoarthritis, receiving therapy with COX-1 and COX-2 inhibitors. The tendency to reduction of contamination with *Helicobacter pylori* patients with ulcer changes of a mucous of a stomach in a number was as a result in a line: «not use NSAIDs — use COX-1 inhibitors — use COX-2 inhibitors».

**Key words:** *Helicobacter pylori* infection, osteoarthritis, cyclooxygenase inhibitors.

Гастропатии при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) представляют собой наиболее ярко выраженную проблему ятрогенных заболеваний в клинической медицине.

*Helicobacter pylori* и прием НПВП являются одними из основных причин возникновения гастродуоденальных язв. В литературе имеются разные сведения о роли *H. pylori* у пациентов принимающих НПВП [4, 5, 8].

Взаимодействие между *H. pylori* и НПВП противоречиво. В некоторых работах отмечено, что инфекция увеличивает шанс возникновения язв, связанные с НПВП [8], другие исследователи говорят об обратном [11, 15]. Независимо от подобных противоречий ожидается, что *H. pylori* останется источником продолжающегося риска эрозивно-язвенных изменений и при использовании ингибиторов ЦОГ-2. Такой подход поддерживается данными исследования VIGOR, где остаточный риск образования язв у пациентов, принимавших рофекоксиб, увеличивался приблизительно в два раза у людей, инфицированных *H. pylori* по сравнению с лицами не инфицированными [11].

Целью исследования было изучение инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки желудка у пациентов с остеоартрозом принимающих ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

**Материалы и методы**

В исследование были включены 398 пациентов с остеоартрозом (186 мужчин и 212 женщин в возрасте, средний возраст 48,4±5,6).

Пациенты были разделены на три группы:

1 группа — больные с остеоартрозом не получающие терапию нестероидными противовоспалительными средствами — (85 человек),

2 группа — больные с остеоартрозом получающие терапию ингибиторами ЦОГ-1 — диклофенак в терапевтической дозе (156 человек),

3 группа — больные с остеоартрозом получающие терапию ингибиторами ЦОГ-2, нимесулид или миелоксикам в терапевтических дозах (157 человека).

Всем пациентам проводилась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) со взятием биопсии для дальнейшего гистологического исследования на *H. pylori*, а также определение антител IgG к *H. pylori* в сыворотке крови. Пациенты с серонегативной реакцией, но положительными результатами биопсии были включены в исследование, так как антитела к *H. pylori* могут быть не обнаруживаемыми в ранний период инфекции.

Необходимо отметить, что из исследования исключались лица, которым ранее проводилась эрадикация *H. pylori* и принимавшие ингибиторы протонной помпы в течение полугода предшествующему исследованию.

Таблица 1

Структура выявления *Helicobacter pylori* у больных с остеоартрозом в зависимости от приема НПВП

Изменения	Наличие <i>Helicobacter pylori</i>				p
	Positive		Negative		
	абс	%	абс	%	
Пациенты не принимавшие НПВП					
Гастриты	29	40,8	42	59,7	p<0,05
Эрозивно-язвенные изменения желудка	8	57,1	6	42,9	p<0,01
Пациенты, принимавшие ингибиторы ЦОГ-1					
Гастриты	46	64,8	25	35,9	p<0,05
Эрозивно-язвенные изменения желудка	38	44,7	47	55,3	p<0,01
Пациенты, принимавшие ингибиторы ЦОГ-2					
Гастриты	77	67,5	37	32,5	p<0,05
Эрозивно-язвенные изменения желудка	16	37,2	27	62,8	p<0,01

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 t-критерий Стьюдента. Для оценки влияния тех или иных факторов применялся метод одно-, двухфакторного дисперсионного анализа качественных и количественных признаков для пропорциональных и неравномерных комплексов. Внутри дисперсионных комплексов помимо традиционных показателей вариационного анализа измерялась сила влияния ( $\eta$ ) оцениваемых факторов на изучаемые признаки. Изменения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

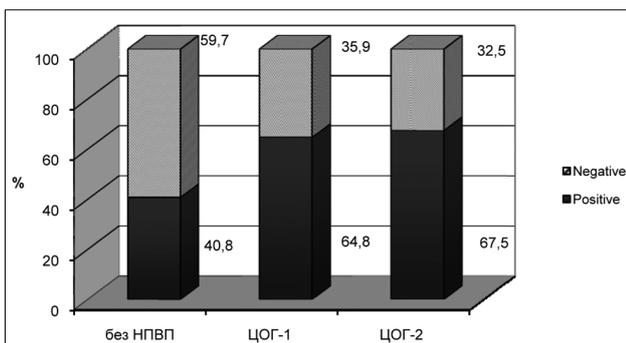


Рис. 1. Структура выявления *Helicobacter pylori* у пациентов с гастритами в зависимости от приема НПВП.

## Результаты и обсуждение

У пациентов, не принимавших НПВП и не имевших эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка *H. pylori* был выявлен у 29 из 71 обследованных, то есть в 40,8% случаев (рис. 1, табл. 1). При наличии эрозий и/или язв в желудке удельный вес позитивных к *H. pylori* больных составил 57,1% (8 из 14).

Среди наблюдаемых, принимавших ингибиторы ЦОГ-1, у которых не диагностировались эрозии и язвы слизистой *H. pylori* обнаружен у 64,8%, в то же время у лиц с эрозивно-язвенными изменениями желудка *H. pylori* выявлялся лишь в 44,7% (38 из 85 пациентов).

При рассмотрении обсемененности *Helicobacter pylori* группы пациентов принимавших ингибиторы ЦОГ-2 при отсутствии эрозивно-язвенных поражений желудка н.р. выявлен у 67,5% пациентов (рис. 1). При наличии изменений в желудке наблюдалась прямо пропорциональная тенденция: 37,2% *H. pylori*-позитивных пациентов (16 из 43).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии определенных, статистически значи-

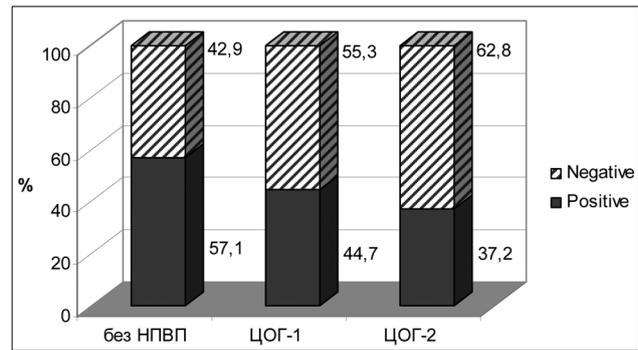


Рис. 2. Структура выявления *Helicobacter pylori* у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями желудка.

мых, различий в зависимости от пола и фактора приема НПВП.

Было отмечено значимое влияние фактора приема НПВП на наличие *H. pylori* при простых гастритах ( $\eta=8,172$ ,  $p < 0,05$ ). Значимого влияния пола, а также совместного влияния изучаемых факторов не было отмечено ( $\eta=0,075$ ,  $p > 0,1$  и  $\eta=0,192$ ,  $p > 0,1$  соответственно).

Подобное значимое влияние фактора приема НПВП на наличие *H. pylori* было отмечено при эрозивно-язвенных изменениях слизистой желудка ( $\eta=12,097$ ,  $p < 0,01$ ). Значимого влияния пола, а также совместного влияния изучаемых факторов не было отмечено ( $\eta=0,274$ ,  $p > 0,1$  и  $\eta=0,071$ ,  $p > 0,1$  соответственно).

Таким образом, в результате нашего исследования обозначилась тенденция к уменьшению зараженности *H. pylori* пациентов с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки желудка в ряду: «не получающие НПВП — прием ингибиторов ЦОГ-1- прием ингибиторов ЦОГ-2».

В то время как у пациентов с «простым» гастритом наблюдалась прямо пропорциональная тенденция.

Вследствие сложных механизмов, вовлеченных в каскад цитокинов [1,2,9,12,13], молекулярный механизм взаимодействия между *H. pylori* и НПВП во многом остается неясным [4]. НПВП и *H. pylori* индуцируют продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-8 и лейкотриена B $_4$ , которые повреждают слизистую [2,12], в то же время интерлейкин-1 $\beta$  частично может играть защитную роль в развитии пепсиновой язвы вследствие антагонистической активности [9].

НПВП является кислотой в водном разведении и ее рН выше чем у соляной кислоты париетальных клеток, поэтому НПВП перемещаются в клетки слизистой оболочки согласно градиенту рН. Таким образом, в дополнение к нехватке простагландина, НПВП повреждают слизистую желудка гиперкислотностью.

Способность *H. pylori* защищать слизистую от повреждения вероятно связана с продукцией микроорганизмом уреазы, которая может нейтрализовать желудочную кислоту. Кроме того, *H. pylori* индуцирует простагландин, блокированный НПВП [9], а также индуцирует интерлейкин-1 и другие факторы роста, которые ускоряют пролиферацию клеток слизистой оболочки желудка.

Полученные нами результаты согласуются с результатами [10], где показано, что эрадикация *H. pylori* у пациентов, получающих длительную терапию НПВП, не позволяет предотвратить образование язвенных дефектов. В тоже время по данным T. Tanigawa и соавт., длительное использование НПВП нормализует кинетические свойства клеток желудочного эпителия у пациентов инфицированных *H. pylori*, уменьшая тем самым воспаление, за счет ингибирования продукции IL-8 [14]. Поэтому следует настороженно относиться к эрадикации *H. pylori*, как золотому стандарту в предотвращении НПВП индуцированных язв, особенно при длительном приеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — Т. 74. №7. — С. 23-27.
2. Barkin J., Florida M. The relation between Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. // Am. J. Med. — 1998. — Vol.105, №5A. — P.22S-27S.
3. Chan F.K.L., Sung J.J. How does Helicobacter pylori infection interact with non-steroidal anti-inflammatory drugs? // Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol.14. — P.161-212.
4. Cullen D.J.E., Hawkey G.M., Greenwood D.C., et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: Relative roles of Helicobacter pylori and NSAIDs. // Gut. — 1997. — Vol.41. — P.459-462.
5. Elizalde J.I., Mendez A., Gomez J., et al. Gastric mucosal blood flow changes in Helicobacter pylori infection and NSAID-induced gastric injury. // Helicobacter. — 2003. — Vol.8. — P.124-131.
6. Fan X.G., Kelleher D., Fan X.J., et al. Helicobacter pylori increases proliferation of gastric epithelial cells. // Gut. — 1996. — Vol.38. — P.19-22.
7. Hawkey C.J. Personal review: Helicobacter pylori, NSAIDs and cognitive dissonance. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol.13. — P.695-702.
8. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of H.pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. // Lancet. — 2002. — Vol.259. — P.14-22.
9. Hudson N., Balstis M., Filipowicz F., Hawkey C.J. Effect of Helicobacter pylori colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. // Gut. — 1993. — Vol.34. — P.748-751.
10. Lai K.C., Lau C.S., Ip W.T. Effect of treatment of Helicobacter pylori on prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol.17(6). — P.799-805.
11. Laine L., Hawkey C.J., Bombardier C. Stratifying the Risk of Clinical Upper GI Events in NSAID Users: Results from a Double-Blind Outcomes Study. // Gastroenterology. — 2001- Vol. 120, Issue 5, (suppl. 1). — P.A105.
12. Rich M., Scheiman M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs gastropathy at the new millennium: mechanism and prevention. // Semin. Arthritis. Rheum. — 2000. — Vol.30. — P.167-579.
13. Shallcross T.M., Rathbone B.J., Wyatt J.I., Heatley R.V. Helicobacter pylori associated chronic gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol.4. — P.515-522.
14. Tanigawa T., Watanabe T., Higuchi K., et al. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs normalizes the kinetics of gastric epithelial cells in patients with Helicobacter pylori infection via attenuation of gastric mucosal inflammation. // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol.43(2). — P.140-146.
15. Yeomans N.D., Garas G., Hawkey C.J. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy. // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2000. — Vol.29. — P.791-805.

**Информация об авторах:** 644010, г. Омск, а/я 5988.

E-mail: n.shirinskaya@mail.ru;

Ширинская Наталья Владимировна — заведующая отделом контроля качества — врач-терапевт, к.м.н.

Ахмедов Вадим Адильевич — профессор кафедры, д.м.н.;

Урванцева Елена Юрьевна — заведующая лабораторией, врач-лаборант;

Кириченко Наталья Петровна — заведующая отделом, врач — эндоскопист;

Кудренко Анна Сергеевна — врач;

Титова Елена Владимировна — врач-лаборант, к.м.н.

© СОРОКИНА В.В. — 2010

**ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СYP И СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ОПИАТНЫМИ НАРКОТИКАМИ**

*В.В. Сорокина*

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патологической анатомии с курсом клинической патологии, зав. — д.м.н., проф. А.В. Кононов, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, зав. — д.м.н., проф. В.П. Конев)

**Резюме.** Работа посвящена оценке патологии сердца в случаях острой и хронической интоксикации опиоидными наркотиками. Установлено, что в случаях малых посмертных концентраций морфина в крови (до 0,5мг/л) при молекулярно-генетическом исследовании выявляются, как правило, мутантные аллели CYP2D6\*3\*4; CYP2C19\*2\*3. Патология сердца в этих случаях не верифицируется. Проведено типирование генов цитокина ИЛ-1β, у лиц, погибших в результате наркотической интоксикации. Получены статистически значимые различия частот встречаемости аллеля T полиморфного локуса C+3953T в экзоне 5 гена ИЛ-1β. Лица, погибшие в результате хронической наркотической интоксикации — носители провоспалительного аллеля /T ИЛ-1β, имели выраженную тенденцию к развитию заболеваний сердца, имеющих в своей основе воспалительную реакцию.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, ИЛ-1β, наркотическая интоксикация, CYP2D6; CYP2C19, патология сердца.

**CARDIAC PATHOLOGY AND GENETIC POLYMORPHISM CYP AND CYTOKINES SYSTEM IN INTOXICATION WITH OPIATE NARCOTICS**

*V.V. Sorokina*

(Omsk State Medical Academy)

**Summary:** There has been done the estimation of cardiac pathology in cases of acute and chronic intoxication with opiate narcotics. In has been determined that in cases of small postmortal concentrations of morphine in blood (up to 0,5mg/l) in molecular- genetic investigation as a rule, mutant alleles CYP2D6\*3\*4; CYP2C19\*2\*3 are revealed. Heart pathology in these cases is not verified. Typing genes of cytokine IL-1β has been conducted in persons, died of narcotic intoxication. There have

been obtained statistically significant differences of frequency of presence of allele T of polymorphic locus C+3953T in exzone of 5 gene IL-1 $\beta$ . Persons, died of chronic narcotic intoxication - carriers of pro-inflammatory allele T IL-1 $\beta$ , had expressed tendency to development of heart disease, having inflammatory reaction in its basis.

**Key words:** genetic polymorphism, IL-1 $\beta$ , narcotic intoxication, CYP2D6, CYP2C19, cardiac pathology.

Многие годы считалось, что патология сердца при хронической интоксикации опиатными наркотиками развивается как острый процесс, несмотря на длительный стаж употребления опиатов. В последние годы было установлено, что с начальных периодов употребления наркотиков возникает прямое ксенотоксическое действие на миокард. Прежде всего, это связано с непосредственным действием основного алкалоида — морфина на кардиомиоциты, а также на регуляцию центрального и периферического кровотока. [3,5]. Гены, кодирующие ферменты, которые метаболизируют ксенобиотики и морфин в частности, характеризуются значительным полиморфизмом и наличие делеций или «медленных» аллелей может приводить к дисбалансу процессов детоксикации. Важную роль в защите организма от действия ксенобиотиков играют CYP[2]. CYP2D6; CYP2C19 — изоферменты первой фазы метаболизма ксенобиотиков морфологическим субстратом для которых, наряду с другими ксенобиотиками, являются алкалоиды опия — морфин, кодеин. [2,7]. Наличие «медленных» аллелей в генах, кодирующих эти изоферменты, приводит к либо к отсутствию синтеза этих ферментов или к синтезу ферментов с низкой активностью. Помимо токсического действия наркотика, на организм у лиц, употребляющих наркотические вещества внутривенно, часто отмечаются признаки хронических воспалительных и инфекционных заболеваний, что связано не только с выраженной иммуносупрессией вызванной непосредственно действием наркотика, но возможно и с генетически детерминированным характером воспалительного ответа. Согласно данным последних лет, полиморфизм генов цитокинов, включая семейство ИЛ-1 $\beta$ , оказывает существенное влияние на общие особенности протекания воспалительного ответа — остроту, хронизацию, уровень лихорадки и др. По всей видимости, в зависимости от индивидуального ансамбля высоко- и низкопродуцирующих вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов характер воспалительного ответа может значительно различаться между индивидуумами с полярными («про-воспалительным» и «противовоспалительным») генотипами. Такая поляризация может быть ответственна за выраженную дисрегуляцию воспалительного ответа.[1]. В данной работе мы попытались найти параллели между генетически обусловленной способностью организма к метаболизму ксенобиотиков (к которым относятся алкалоиды опия), иммунологическим профилем субъекта и патологией сердца.

**Цель работы:** выявление параллелей между способностью к метаболизму ксенобиотиков, иммунологическим профилем субъекта и развитием различных нозологических форм патологии сердца у лиц, употребляющих опиоидные наркотики.

### Материалы и методы

Работа основана на результатах анализа наблюдений случаев смерти лиц, погибших с установленными данными употребления наркотических веществ. Проведено аутопсийное исследование 189 трупов лиц, страдавших опиоидной наркоманией за период 2005-2007 гг. Исследование трупов проводилось на базе ГУЗ «Омское областное бюро судебно-медицинской экспертизы».

Сведения об имевшейся наркотической зависимости в 35 наблюдениях были получены из амбулаторных карт, в 48 случаях в беседе с родственниками и близкими умерших, а также из материалов уголовных дел и протоколов осмотра трупа на месте происшествия.

В преобладающем большинстве случаев аутопсию проводили в сроки до 24 часов после наступления смерти. Макроскопическое исследование проводили с примене-

нием традиционных секционных методик. При исследовании сердечно-сосудистой системы оценке подлежали такие признаки, как размеры сердца, наличие проявлений тотальной или изолированной гипертрофии его отделов, состояние крупных сосудов эластического и мышечно-эластического типов. Сердце подлежало взвешиванию и измерению в стандартных позициях. Обязательному учету подвергалась патология со стороны клапанного аппарата сердца при воспалительном ее генезе, в частности, дилатация фиброзных колец, удлинение или, наоборот, укорочение хорд, наличие фенестр в клапанах, участков склероза. Гипертрофия сердца диагностировалась путем измерения толщины стенок левого и правого желудочков, а также межжелудочковой перегородки. При этом учитывалась масса сердца и физическое развитие субъекта. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, выборочно проводили ШИК-реакцию.

Судебно-химическое исследование биологических сред производилось по общим правилам [6].

**Молекулярно-генетический метод.** Из всего массива случаев нами была выделена группа лиц количеством 130 человек давность наступления смерти которых, на момент осмотра трупа в морге не превышала 12 часов. Также была сформирована группа контроля — субъекты до 35 лет, погибшие в результате насильственной смерти, без признаков употребления наркотических веществ внутривенно — 100 человек, давность наступления смерти которых, на момент осмотра трупа в морге также не превышала 12 часов. В обеих группах проводился забор крови (10 мл) с антикоагулянтном и последующим получением взвеси лейкоцитов, из которых выделяли ДНК методом перхлоратной экстракции с этанольным содержанием. Исследование полиморфизма генов ИЛ-1 $\beta$  и CYP проводили и с помощью полимеразной цепной реакции (аллель специфичная ПЦР и ПДРФ анализ). Использованы олигонуклеотидные праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Аmplификацию проводили в буфере, содержащем 10 мМ Трис-НСl (рН 8,9), 50 мМ КCl, 1,7 мМ MgCl, 0,05% Tween 20, с добавлением 0,2 мМ-ого раствора dNTP, 0,5 мкМ-ого раствора праймеров, 20 нг ДНК и 1,0 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Реакционную смесь в объеме 20 мкл покрывали 40 мкл минерального масла. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Москва).

Анализ рестрикционных смесей проводили с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с бромистым этидием.

Результаты исследований были статистически обработаны при помощи углового преобразования Фишера и  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Частоты встречаемости аллелей генов ИЛ-1 $\beta$  и CYP (2D6\*3\*4; CYP2C19\*2\*3) в исследуемой и контрольной группах соответствовало закону распределения Харди-Вайнберга.

### Результаты и обсуждение

При исследовании полиморфных вариантов генов CYP 2D6\*3\*4\*. Мы получили 6 групп с генотипами 1/3 1/1 и 3/3 соответственно по 3 аллели и 1/1, 1/4 и 4/4 по 4 аллели. Частота встречаемости генотипов гена CYP 2D6\*3 представлена в таблице. Значимые различия были получены при исследовании CYP 2D6\*3. (табл. 1) По 4 аллели значимые различия выявлены не были, хотя в группе лиц, погибших в связи с употреблением наркотиков, доля субъектов с генотипом 4/4 возростала.

Частота встречаемости генотипов гена CYP2D6\*3

Генотип	Лица, погибшие при употреблении наркотиков (n=118)		Контроль (n=100)		Уровень статистической значимости различия
	Количество (шт.)	Частота встречаемости	Количество (шт.)	Частота встречаемости	
1/1	9	0,08	46	0,46	P<0,05
1/3	96	0,81	48	0,68	P=0,034
3/3	13	0,11	6	0,66	P<0,05

Среди групп исследования генотипов CYP2C19\*2\*3, которое проводилось таким же образом, распределение генотипов и аллелей в исследуемых группах и группе контроля не достигло статистической значимости различия, но количество гомозиготных (медленных) аллелей 2/2 и 3/3 в исследуемой группе лиц, погибших в связи с употреблением морфина, возрастало.

В группу гомозиготных носителей медленных мутантных аллелей CYP2D6 и CYP2C19 попали лица, возраст которых составлял от 16 до 20 лет, стаж употребления наркотиков от 1 инъекции до 1 года. Проанализировав результаты количественного определения наркотика в крови данных лиц, мы установили, что концентрация токсического вещества составила от 0,1 мг/л до 0,5 мг/л.

Можно полагать, что определяющим в морфогенезе острой опиоидной интоксикации является полиморфизм генов, контролирующих скорость первой фазы метаболизма ксенобиотиков. «Медленные» метаболиты (гомозиготы по мутантным аллелям CYP 2D6\*3\*4; CYP2C19\*2\*3) погибают при сверхмалых концентрациях морфина в крови (до 0,5 мг/л). Основной причиной смерти данной группы субъектов является острое отравление опиоидами. Морфологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у лиц данной группы минимальны, не специфичны и укладываются в картину «острой» или «быстрой» смерти.

В случаях длительного употребления наркотиков с выраженными висцеральными проявлениями наркомании манифестируют «быстрые» и «распространенные» метаболиты ксенобиотиков [8,9]. Как правило, стаж внутривенного употребления наркотических веществ у этих групп субъектов составляет в среднем от 3 до 10 лет. Генетически запрограммированная метаболизация ксенобиотиков из группы морфина и морфиноподобных веществ приводит к появлению большого спектра токсических изменений внутренних органов, которые и составляют морфогенетическую основу хронической наркотической болезни. Патология сердечно-сосудистой системы в данном массиве случаев составляет 85%. Однако ее нозологические формы полиморфны с различными причинами развития, т.е. имеют воспалительную и невоспалительную природу. Исходя из этого, мы проанализировали в группе лиц, употребляющих наркотические вещества внутривенно, полиморфизм проявленности генов ИЛ-1 $\beta$ , с которым связана гетерогенность иммунного и воспалительного ответа в популяции [1]. После проведения исследования нами было выделено 3 группы генотипов: С/С, С/Т, Т/Т.

При вычислении частоты встречаемости данных генотипов среди исследуемых лиц и в группе контроля, значимые различия были выявлены при исследовании ИЛ-1 $\beta$  (табл. 2).

При исследовании системы органов кровообращения нами были выявлены различные виды патологии сердца воспалительного и невоспалительного генеза. Всего 85 наблюдений. Одним из видов патологии сердца воспалительного генеза, являлся миокардит — 27 секционных наблюдений. Это может быть связано с иммуносупрессивным действием на организм самого наркотика. У субъектов данной груп-

Таблица 1

пы сердце имело нормальные или немого увеличенные размеры за счет дилатации камер. Миокард желудочков был дряблым на ощупь, и неровно на разрезе имел пятнистую окраску (мелкие бледные участки чередовались с очагами геморрагического вида.) Пристеночный и клапанный эндокард был не изменен в 84% случаев. Однако в камерах сердца обнаруживались пристеночные тромбы различных размеров в 16% случаев. При гистологическом исследовании миокарда выявлялись мелкие очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг небольших зон некроза кардиомиоцитов, что свидетельствовало о неинфекционной природе поражений. По периферии сосудов наблюдались очаги рыхлой соединительной ткани, в отдельных случаях в ней обнаруживались гематогенные элементы в виде облаковидных, реже — плотных инфильтратов.

В 11 секционных наблюдениях основной причиной смерти субъектов был инфекционный эндокардит с преимущественным поражением трехстворчатого клапана. По данным литературы, при инфекционном эндокардите у наркоманов среди возбудителей преобладают *S. parapsilosis* и *S. tropicalis*, а у больных, не употребляющих наркотики *S. albicans* и *Aspergillus* spp. В последние годы отмечается увеличение инфекционных эндокардитов полимикробной этиологии. При макроскопическом исследовании клапанов мы наблюдали различную степень выраженности поражений. Дефекты эндокарда были разной величины и глубины, от проникающих (язвы, фенестры — язвенный эндокардит) до почти незаметных. Полипозные образования (вегетации) на створках клапанов, были различных размеров, в некоторых случаях крошащиеся и имели серо-красный либо темно-красный цвет. При гистологическом исследовании мы наблюдали некрозы створок и лейкоцитарную инфильтрацию различной степени выраженности, в ряде случаев со скоплениями бактерий, как в очагах расплавления клапана, так и в тромботических массах. Инфильтраты такого же состава располагались и у основания створок. Микроскопически наложения (вегетации) были представлены тромботическими массами, иногда с очаговыми отложениями извести. В ряде случаев мы наблюдали признаки организации тромбов в виде разрастаний грануляционной ткани. Инфекционный эндокардит сопровождался распространенными васкулитами, поражающими практически все органы и системы, придающими болезни характер универсальной сосудистой патологии. В порядке убывания частоты поражения сосудов можно расположить органы и системы в следующем порядке: поражения сосудов почек (66%), легких (29%), сосудов мозга (21,9%), селезенки (18%), далее следуют периферические, венечные, брыжеечные сосуды (5-7,5%)

Среди патологии сердца и системы органов кровообращения невоспалительной природы ведущее положение в нашем массиве секционных наблюдений занимала дилатационная кардиомиопатия, сопровождающаяся некоронарогенным кардиосклерозом — всего 47 секционных наблюдений. Развитие данной патологии у лиц, употребляющих наркотические вещества внутривенно, очевидно связано с развитием хронической гипоксии

Таблица 2  
Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса C+3953T ИЛ-1 $\beta$  в группах лиц употреблявших наркотики и контроле

Генотип	Лица, погибшие при употреблении наркотиков (n= 94)		Контроль (n=102)		Уровень статистической значимости различия
	Количество (шт.)	Частота встречаемости	Количество (шт.)	Частота встречаемости	
С/С	46	0,49	61	0,60	p>0,05
С/Т	38	0,40	39	0,37	p>0,05
Т/Т	10	0,11	2	0,03	p<0,05

органов и тканей, обусловленной действием наркотических веществ на центральную нервную систему, реализующееся через эпизодическое угнетение деятельности дыхательного центра и компенсаторное увеличение сердечного выброса с изменением сократительной способности миокарда.

При макроскопическом исследовании сердца у лиц данной группы обращала на себя внимание гипертрофия и дилатация его правых отделов, а также увеличение массы сердца (до 340-410 г). Толщина миокарда правого желудочка сердца, как правило, превышала 0,4 см.

Правый желудочек, правое предсердие и устья полых вен в большинстве случаев были перерастянуты и заполнены темно-красной жидкой венозной кровью или красными свертками. Клапанный и пристеночный эндокард сохранял обычную структуру, однако, хорды и клапаны были несколько утолщены. На разрезе в миокарде выявлены мелкие очажки кардиосклероза. Венечные артерии сердца, как правило, были не изменены.

При гистологическом исследовании сердца мы наблюдали периваскулярный и мелкоочаговый кардиосклероз, жировую дистрофию и очаговую фрагментацию кардиомиоцитов. Одним из часто встречающихся изменений миокарда правого желудочка был его интерстициальный отек. Площадь отечных пространств в миокарде достигала 50 %. Кардиомиоциты частично подвергались атрофии, причем среди них встречались гипертрофированные волокна. Ядра кардиомиоцитов были крупными, гиперхромными, распластанными в центре клетки. В цитоплазме наблюдались участки неравномерной фуксинофилии. При исследовании клапанов сердца и фиброзных колец отмечалась выраженная альцианофилия, что свидетельствовало о значительном уровне миксоматозной дегенерации соединительной ткани. Другим характерным патогистологическим признаком в миокарде было снижение выраженности поперечной исчерченности в кардиомиоцитах. Частой гистологической находкой были различной степени выраженности контрактурные изменения кардиомиоцитов, в том числе — глыбчатый распад миофибрилл. При исследовании содержания гликогена в миокарде были обнаружены диффузные очаги ослабления ШИК-реакции, что свидетельствует об исчезновении гликогена, характерном для гипоксического повреждения кардиомиоцитов. Аналогичные изменения выявлены Ю.В. Солодуну и соавт. [4].

Проведен анализ взаимосвязи ассоциации полиморфных вариантов генов цитокина ИЛ-1 $\beta$  (С+395Т) с различными нозологическими формами патологии сердца, которые явились основными причинами смерти субъектов. Результаты представлены в таблице 3. В группе лиц носителей «невоспалительного» генотипа С/С среди причин смерти преобладали дилатационная кардиомиопатия и некоронарогенный кардиосклероз.

В группе лиц носителей «воспалительного» аллеля /Т в генотипе, чаще присутствовали причины смерти связанные с развитием острого, хронического и ациклического воспаления в органах и тканях: миокардит, бактериальный эндокардит.

Таблица 3

Соотношение основных причин смерти и воспалительных и невоспалительных генотипов

Патология сердца	С/С	Воспалительный генотип	
		С/Т	Т/Т
Дилатационная кардиомиопатия и некоронарогенный кардиосклероз	40	6	1
Миокардит	3	22	2
Инфекционный эндокардит	1	2	8

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что, среди лиц употребляющих наркотические вещества группы опиатов внутривенно однозначно выявляются «медленные» метаболизаторы, которые погибают сразу после инъекции обычной и даже небольшой дозы морфина, патологии сердечно-сосудистой системы, как правило, в этой группе не наблюдается. В случаях же верификации «распространенных» и «быстрых» метаболизаторов, которые погибают, как правило, через несколько лет после начала употребления наркотиков наблюдаются различные формы патологии сердечно-сосудистой системы.

В целом, влияние полиморфизма генов ИЛ1 $\beta$  на характер воспаления, верифицируется в виде следующих тенденций: у носителей генетического обусловленного переверса в сторону продукции ИЛ-1 $\beta$  воспаление протекает более остро, воспалительный ответ более продолжителен, что может являться причиной хронизации воспаления. У лиц — носителей провоспалительного генотипа С/Т, Т/Т среди основных причин смерти чаще встречаются такие виды патологии сердца, как миокардит различной этиологии, а также бактериальный эндокардит. Носительство не мутантных вариантов этих генов определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы ИЛ-1 $\beta$ , соответственно патологии сердечно-сосудистой системы у этой группы лиц связана с развитием хронической гипоксии органов и тканей, обусловленной действием наркотических веществ на центральную нервную систему, реализующееся через эпизодическое угнетение деятельности дыхательного центра и компенсаторным увеличением сердечного выброса и изменением сократительной способности миокарда. Среди основных причин смерти этих лиц ведущее место занимает дилатационная кардиомиопатия и некоронарогенный кардиосклероз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства ИЛ-1 человека. // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, №2. — С. 3-12.
2. Пальцев М.А. Введение в молекулярную медицину. — М. Медицина, 2004 — С. 196-199.
3. Пиголкин, Ю.И. Морфологические изменения внутренних органов при опиоидной наркомании // Архив патологии. — 2002. — Т. 64, N1. — С. 3-5.
4. Солодун Ю.В., Зобнин Ю.В., Лелюх Т.Д. и др. Опиоидная наркомания и некоторые клинкоморфологические аспекты связанной с ней патологии // Интенсивная терапия неотложных состояний: Мат. науч.-практ. конф., посв. 70-летию Урал. гос. мед. акад. / Под ред. В.Г. Сенцова — Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. — 2000. — С.88-92.
5. Шабанов, П. Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 560 с.

6. Шигеев С.В., Жаров В.В. Судебно-медицинское диагностическое значение содержания морфина в крови и моче // Судебно-медицинская экспертиза. — 2005. — №5. — С.39-42.
7. Lapple F, von Richter O., Fromm M.F., et al. Differential expression and function of CYP2C19 isoforms in human intestine and liver // Pharmacogenetics. — 2003. — №13. — P. 565-575.
8. Lamba V, Lamba J., Yasuda K., et al. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR expression. // J Pharmacol Exp Ther. — 2003. — Vol. 307. — P. 906 — 922.
9. Kassahun K., Mcintosh I.S., Shou M., et al. Role of human liver cytochrome P450 in the metabolism of etoricoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor. // Drug Metab Dispos. — 2001. — Vol. 29. — P. 813 — 820.

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПЕНООБРАЗОВАНИЯ В СУСПЕНЗИИ САХАРОМИЦЕТОВ

О.Ф. Вятчина, Г.О. Жданова, Д.И. Стом

(Иркутский государственный университет, ректор — д.х.н., проф. Смирнов, кафедра микробиологии, зав. — д.б.н., проф. Б.Н. Огарков, НИИ биологии ИГУ, директор, лаборатория водной токсикологии, зав. — д.б.н., проф. Д.И. Стом)

**Резюме.** При добавлении к суспензии пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* глюкозы происходит интенсивное пенообразование. Эта особенность сахаромецетов была использована для разработки тест-реакции. Подобрано оптимальное соотношение компонентов реакционной смеси. Определено влияние температуры, уровня NaCl, значения pH и концентрации этанола для протекания процесса пенообразования. Показана перспективность реакции пенообразования для биотестирования.

**Ключевые слова:** биотестирование, тест-реакция, *Saccharomyces cerevisiae*, пенообразование.

## SOME FEATURES OF FOAMING REACTION IN SACCHAROMYCES' SUSPENSION

O.F. Vjatchina, G.O. Zhdanova, D.I. Stom

(Irkutsk State University)

**Summary.** There is an intensive foaming at addition of baking yeast *Saccharomyces cerevisiae* to glucose suspension. This *Saccharomycetes'* characteristic has been used for development of test reaction. The optimal balance of components of a reaction mixture is picked up. The influence of temperature, NaCl level, pH values and concentration of ethanol for streaming of foaming process are defined. The perspectivity of foaming reaction for biotesting is shown.

**Key words:** biotesting, test reaction, *Saccharomyces cerevisiae*, foaming.

В последние десятилетия при осуществлении экологического мониторинга все шире используется биотестирование. В этом аспекте трудно переоценить перспективы микробиологического тестирования. Микроорганизмы могут проявлять специфическую чувствительность к отдельным веществам сточных вод и могут быть качественными и количественными индикаторами их присутствия. Некоторые микроорганизмы обладают повышенной чувствительностью к ядам и высокой скоростью ответа на действие токсикантов [4]. Методика содержания и культивирования многих микроорганизмов проста и позволяет за короткое время получать в массовом количестве однородный материал. Всё это существенно снижает систематические ошибки, характерные для биологического эксперимента. Наиболее достоверные сведения о характере воздействия вещества на организм получают при использовании в качестве тест-откликов процессов роста и размножения. Но физиологические и биохимические реакции позволяют обнаруживать более ранние изменения в организмах. Поэтому они больше подходят для проведения экспрессного биотестирования. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* являются удобным объектом для биотестирования [1, 5, 6]. При добавлении к суспензии пекарских дрожжей глюкозы происходит интенсивное и быстрое пенообразование. В связи со сказанным целью данного сообщения было изучение реакции пенообразования в плане ее возможного использования для биотестирования.

## Материалы и методы

Первоначально для проведения тест-реакции готовили суспензию, содержащую 34 мг/мл сухих дрожжей *S. cerevisiae*, т.е. то количество, которое рекомендовано для проведения ускоренного метода определения быстроты подъема теста по скорости всплывания шариков теста, используемого в заводских лабораториях для внутрипроизводственного контроля качества дрожжей [3]. Источником дрожжей служили коммерческие препараты сухих пекарских дрожжей «Саф-Момент» (производство Франция), «Пять поваров» (ООО «Продсоюз», Красноярск).

Навеску дрожжей суспендировали в 5 мл раствора исследуемого соединения, тщательно перемешивали, затем добавляли D-глюкозу в количестве 10 мг/мл. Мерную пробирку объемом 10 мл с полученной дрож-

жевой суспензией помещали в термостат (30 °С) и инкубировали 25 мин, после чего определяли объем образовавшейся дрожжевой пены и вычисляли скорость ее подъема:

$$v = \frac{V}{t}, \quad (1)$$

где  $v$  — скорость подъема пены, мл/мин,  $V$  — объем пены, мл,  $t$  — время, мин.

По этому показателю оценивали степень ингибирующего или стимулирующего воздействия тестируемого соединения на дрожжи.

Для оптимизации условий проведения реакции, а также для выявления возможности использования ее для биотестирования варьировали содержание дрожжей и глюкозы, брали другие источники углерода, и оценивали воздействие на процесс пенообразования сахаромецетов температуры, pH, солёности среды.

Разработанную тест-реакцию апробировали для определения токсичности водных растворов солей тяжелых металлов  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ .

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ Excel Windows. После проверки выборки на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Выводы сделаны при вероятности безошибочного прогноза  $p \geq 0,95$ .

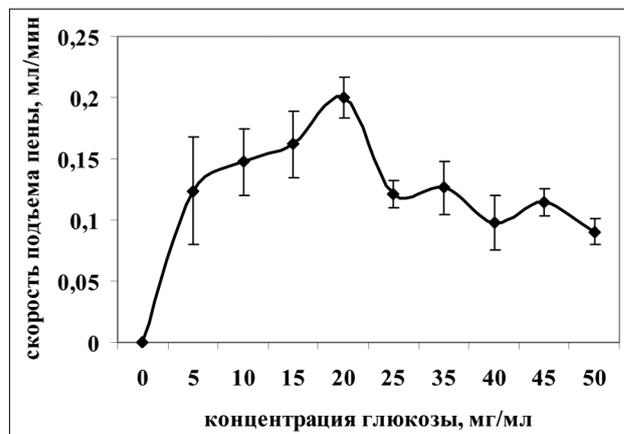


Рис. 1. Зависимость интенсивности реакции от содержания глюкозы в суспензии.

## Результаты и обсуждение

При разработке тест-реакции на первом этапе работы варьировали содержание глюкозы и дрожжей в водном растворе. Экспериментально выявили, что с повышением количества глюкозы в дрожжевой суспензии росла и скорость подъема пены. Максимальная скорость реакции была зафиксирована при концентрации глюкозы, равной 20 мг/мл. Дальнейшее увеличение содержания сахара не только не увеличивало, а даже снижало скорость реакции (рис. 1).

Повышение количества дрожжей в суспензии до 120 мг/мл приводило к интенсификации реакции. Однако увеличение скорости пенообразования усложняло задачу фиксации результатов и росло стандартное отклонение. В связи с чем в дальнейших исследованиях в раствор добавляли дрожжи в количестве 68 мг/мл (рис. 2).

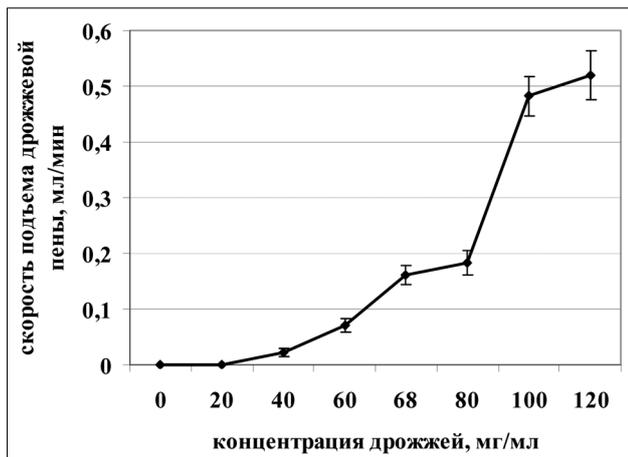


Рис. 2. Зависимость интенсивности реакции от содержания дрожжей в суспензии.

Соотношение компонентов: D-глюкоза — 20, дрожжи сухие — 68 мг/мл оказалось наиболее приемлемым для проведения тест-реакции. При этом время выдерживания суспензии в термостате при 30°C, достаточное для развития пенообразования, сократилось до 15 мин (при соотношении: дрожжи — 34; D-глюкоза — 10 мг/мл поднятие пены фиксировали по истечении 25 мин.).

В дрожжевой суспензии с сахарозой скорость подъема пены была достоверно ниже (при уровне значимости  $P = 0,05$ ), чем в суспензии с глюкозой —  $0,12 \pm 0,01$  и  $0,17 \pm 0,01$  мл/мин., соответственно. Слабое пенообразование шло в суспензии дрожжей с D+-раффинозой и D+-мальтозой. При замене глюкозы на L+-арабинозу, D+-галактозу и рамнозу образования пены не происходило.

Предлагаемая для биотестирования реакция может развиваться в достаточно широком диапазоне pH от 4 до 7,5. При pH раствора 5 отмечали наибольшую скорость подъема пены.

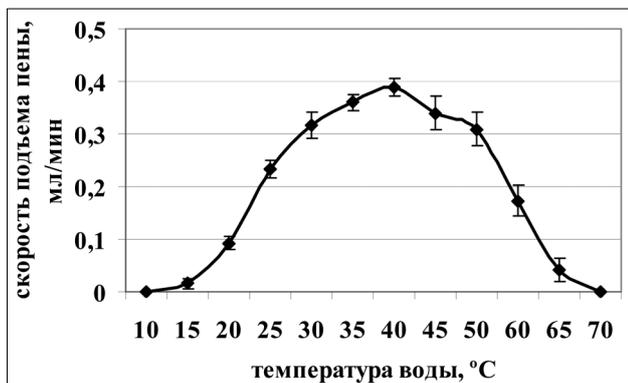


Рис. 3. Влияние температуры на скорость подъема пены в дрожжевой суспензии.

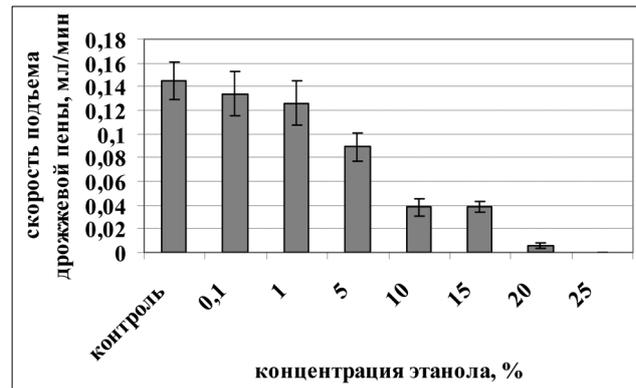


Рис. 4. Влияние содержания этанола на скорость подъема пены в дрожжевой суспензии.

Для процесса пенообразования благоприятный уровень солености среды составлял от 0 до 1%. Максимальную скорость реакции наблюдали при концентрации NaCl, равной 0,5%. При повышении содержания соли до 3 % происходило угнетение, а в присутствии 7% NaCl — полное подавление процесса.

Тест-реакция с реальной скоростью протекала в растворах с температурой от 20 до 60°C. Наиболее высокую скорость подъема пены фиксировали при температуре воды 40°C (рис. 3).

Пенообразование в условиях достаточно высоких температур делает возможным использовать данный биотест для оценки токсичности или биологической активности тех веществ, точка растворения которых лежит в более высоком температурном диапазоне.

При биотестировании многих гидрофобных веществ для их перевода в растворимую фазу чаще всего используют этанол, поэтому важно, что пенообразующая активность *S. cerevisiae* сохранялась в присутствии достаточно высоких концентраций спирта (до 15%). Но интенсивность процесса при содержании этилового спирта в реакционной смеси выше 5%, была существенно ниже, чем в контроле (рис. 4).

Предложенный биотест использовали для определения солей тяжелых металлов в водных растворах. Метод оказался чувствительным к солям кадмия, меди, ртути в концентрациях от 0,00001% (рис. 5).

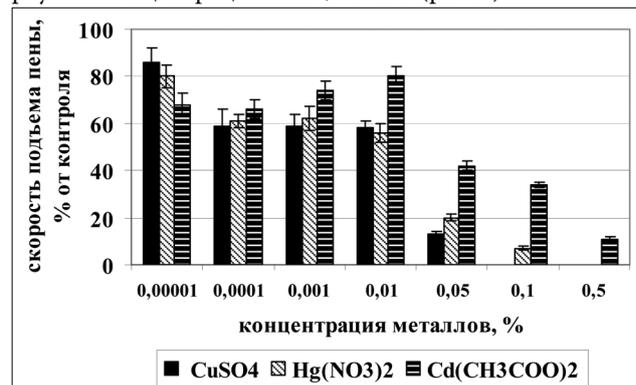


Рис. 5. Влияние солей тяжелых металлов на скорость подъема пены в дрожжевой суспензии.

Тест-реакция была апробирована и показана ее перспективность и для оценки токсичности ряда других соединений, в частности гуматов и детергентов [2].

Схожие результаты получены и с другими препаратами сухих дрожжей, в частности фирмы «Пять поваров», ООО «Продсоюз», Красноярск.

Таким образом, предложенная реакция, основанная на определении скорости подъема дрожжевой пены, может быть рекомендована для использования при биотестировании, так как она чувствительна к достаточно низким концентрациям токсичных растворимых веществ. Кроме того, разработанный тест отличается такими преимуществами как экспрессность, доступ-

ность, техническая простота, возможность проведения анализа вне микробиологической лаборатории без специального оборудования и без подготовки соответствующих специалистов. Следует также отметить дешевизну и доступность тест-объекта. В качестве последнего могут быть использованы любые коммерческие пре-

параты дрожжей, причем отсутствует необходимость постоянного поддержания тест-культуры в активном состоянии.

Работа выполнена частично при поддержке грантов: Роснауки Госконтракт 02.740.11.0018; ФЦП 2009-1.1-154-065-005 и РФФИ 08-04-98057-Сибирь\_а.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронова Е.А., Ильясов П.В., Кувичкина Т.Н. и др. Использование дрожжей рода *Arxula* для определения биологического потребления кислорода // Международная научная конференция «Микроорганизмы и биосфера» тезисы. — М., 2007. — С. 23-24.

2. Вятчина О.Ф., Жданова Г.О., Стом Д.И. Экспрессный приём биологического анализа качества вод с помощью сахарометров // Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. — ГОД. — №3 (28). — С. 86-88.

3. Зюзина О.В., Матвейкина Г.В., Муратова Е.И. и др. Промышленные технологические линии — Тамбов: Изд-во Тамб. гос. тех. ун-та, 2006. — 60 с.

4. Постнов И.Е., Туманов А.А. Биологический метод ана-

лиза: проблемы избирательности и чувствительности определения биологически активных веществ // Журнал аналитической химии. — 2000. — Т. 55, №2. — С. 208-211.

5. Старовойтова О. В., Борисова С.В., Мингалеева З.Ш., Решетник О.А. Исследование влияние стимуляторов на свойства дрожжей // Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспектива развития», Москва, 12-16 марта 2007: Материалы конгресса. — М., 2007. — С. 220.

6. Филиппова Т.О., Галкин Б.Н., Зинченко О.Ю. и др. Взаимодействие микроорганизмов с природными и синтетическими порфиринами // Вестник Одесского национального университета. — 2001. — Т. 6. Вып. 4. — С. 317-321.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5.

Вятчина Ольга Федоровна — доцент, к.б.н., биолого-почвенный факультет ИГУ, кафедра микробиологии.  
Тел. (3952) 463178;

Жданова Галина Олеговна — аспирант, E-mail: zhdanova86@yandex.ru;

Стом Дэвард Иосифович — заведующий лабораторией, д.б.н., профессор, E-mail stomd@mail.ru

© ГОЛЬТВАНИЦА Г.А. — 2010

## НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Г.А. Гольтваница

(Краевая детская клиническая больница, г. Чита, гл. врач — В.В. Комаров, краевой реабилитационный противоэпилептический центр, руководитель — к.м.н. Г.А. Гольтваница)

**Резюме.** У 98 детей и подростков с эпилепсией, в возрасте от 4 до 18 лет, изучен уровень стероидных гормонов (кортизола, кортизона, альдостерона). Зарегистрировано не соответствие норме уровня кортизола у 58,0% пациентов, кортизона — 32,0%, альдостерона — 62,0% при фармакорезистентных эпилепсиях, только альдостерона — 40,6% при эпилепсиях с положительным эффектом от антиэпилептической терапии. Выявлено превышение нормальных показателей кортизола (50,0%), кортизона (32,0%), альдостерона (60,0%) при фармакорезистентных эпилепсиях и только альдостерона (40,6%) при эпилепсиях с положительным эффектом от антиэпилептической терапии.

**Ключевые слова:** эпилепсия фармакорезистентная, стероидные гормоны.

## SHIFTING OF BALANCE OF STEROID HORMONES AMONG CHILDREN AND TEENAGERS WITH EPILEPSIES

G.A. Goltvanitsa

(Regional Children's Clinical Hospital, Chita)

**Summary.** The level of steroid hormones among children aged from 4 to 18 has been investigated. It has been registered that the level of cortisol doesn't correspond the norm among 58,0% of patients, the level of cortisone — 32,0%, the level of aldosteronum — among 62,0% of patients with pharmacoresistant epilepsies; the level of aldosteronum only — 40,6% epileptics with positive treatment effect. The excess of normal range of cortisol was leveled (50,0%), as well as of cortisone (32,0%) and aldosteronum (60,0%) in cases of pharmacoresistant epilepsies, and aldosteronum only (40,6%) in cases of epilepsies with positive treatment effect.

**Key words:** pharmacoresistant epilepsy, steroid hormones.

Многообразие физиологических эффектов гормонов является общепризнанным фактом. В настоящее время широко исследована связь центральной нервной системы (ЦНС) с эндокринной системой [1, 3], тогда как обратная связь действие гормонов на ЦНС изучена меньше [2, 5].

Многими авторами изучалась роль гормонов в патогенезе дополнительной стимуляции эпилептической активности, выявлялась роль нарушений эндокринной системы при эпилептической активности в мозге, действии антиконвульсантов на гормональную систему, оценка возможности применения гормональной терапии в комплексной терапии эпилепсии [4, 7].

Многие гормоны и, в первую очередь, адренокортикотропный гормон (АКТГ) и кортикостероид — кор-

тизол, обладают значительным влиянием на процессы регуляции судорожной готовности головного мозга. Экспериментально доказано, что кортикостероиды способны редуцировать возбудимость пирамидальных клеток гиппокампа, снижают возбудимость в септуме, увеличивают судорожный порог в них, и проявляют свойства антиконвульсантов [10].

По данным других исследователей, данный эффект может быть обусловлен индукцией синтеза молекул триптофангидроксилазы в мозге [6].

Кортизол вызывает эпилептическую активность, проявляет свойства эпилептогена, альдостерон — антиэпилептическую активность [3, 13].

Значительное накопление (повышение секреции) некоторых гормонов (альдостерона, мелатонина, тесто-

стерона) «включает» в мозге систему антиэпилептической защиты. Такие гормоны, как кортизол, АКТГ могут проявлять свойства эпилептогенов, а иногда антиконвульсантов, при этом эффект зависит от той структуры мозга, которая оказалась чувствительной к гормону [7].

По данным E.D. Hall [9] глюкокортикоиды повышают общую возбудимость нейронов головного мозга и снижают судорожный порог. Они увеличивают синтез серотина в различных областях мозга (в больших дозах — дают противоположный эффект), захват холина в нервных окончаниях полосатого тела и снижают уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозге [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня стероидных гормонов у детей и подростков при эпилепсиях с положительным эффектом от антиэпилептической терапии и фармакорезистентных.

### Материалы и методы

В исследование включено 82 пациента, в возрасте от 4 до 18 лет включительно, направленных в краевой противозащитный центр (КПЭЦ), с диагнозом эпилепсия. Продолжительность заболевания составила более 3 лет.

Выделено две группы: I-я — 50 пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями. Истинная лекарственная резистентность — отсутствие контроля приступов при последовательном применении монотерапии препаратами первой и второй очереди выбора в максимально переносимой дозе; отсутствие эффекта при политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсантов, либо от политерапии в виде комбинации основных антиэпилептических препаратов (АЭП) с антиконвульсантами последнего поколения [11]. II-я группа — 32 человека с положительным клиническим эффектом от антиэпилептической терапии. Клиническая эффективность оценивалась как положительная при урежении частоты приступов на 50 % и более.

Группа контроля представлена 28 практически здоровыми детьми и подростками.

Каждая группа разделена в соответствии с возрастом на 4 подгруппы: от 4 до 7 лет, от 8 до 11, от 12 до 16, от 17 до 18. В представленных группах исследуемые сопоставимы по возрасту, табл. 1.

Всем пациентам проводили исследование содержания глюкокортикоидов (кортизол, кортизон), минералокортикоида (альдостерона) в плазме, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

За нормальные значения уровня стероидных гормонов приняты следующие. В возрасте 4-7 лет: кортизол 100-200, кортизон 5-20 нг/мл, альдостерон 2,1-7 мкг/сут. В возрасте 8-11 лет: кортизол 47-100, кортизон 5-20 нг/мл, альдостерон 2,1-7 мкг/сут. В возрасте 12-16 лет: кортизол 50-125, кортизон 10-30 нг/мл, альдостерон 2,1-7 мкг/сут. В возрасте 17-18 лет: кортизол 100-200, кортизон 14-50 нг/мл, альдостерон 5,2-25 мкг/сут [6].

Таблица 1

Возрастная структура детей и подростков исследуемых групп

Возраст, годы:	Всего (n = 110)		Число случаев					
			I группа (n = 50)		II группа (n = 32)		Контроль (n = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4-7	23	20,9	9	18,0	7	21,9	7	24,1
8-11	32	29,1	17	34,0	8	25,0	7	24,1
12-16	31	28,2	15	30,0	9	28,1	7	24,1
17-18	24	21,8	9	18,0	8	25,0	7	27,6

Анализ статистической значимости различий показателей между группами оценивался непараметрическими критериями Фишера и  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании уровня кортизола, кортизона и альдостерона у детей и подростков при эпилепсиях и в группе контроля зарегистрировано изменение баланса стероидных гормонов при эпилепсиях, а также выявлены отличия уровня гормонов при эпилепсиях с положительным эффектом на фоне АЭП и фармакорезистентных.

Уровень кортизола не соответствовал норме при эпилепсиях с положительным эффектом на фоне АЭП у 5 (15,6%) пациентов, при фармакорезистентных приступах — 29 (58,0%). Уровень кортизона не соответствовал норме у 9 (28,1%) и 16 (32,0%) соответственно, альдостерона — 13 (40,6%) и 31 (62,0%) соответственно. В контрольной группе отклонения зарегистрированы при исследовании кортизола — у 8 (28,6%), кортизона — 3 (10,7%), альдостерона — 2 (7,1%) человек (табл. 2, 3, 4).

Таблица 2

Уровень гормонов у детей и подростков с фармакорезистентными формами эпилепсий

Уровень гормонов	Число наблюдений					
	Гормоны					
	Кортизол		Кортизон		Альдостерон	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	21 *	42,0	34	68,0	19	38,0
Выше нормы	25 *	50,0	16 **	32,0	30	60,0
Ниже нормы	4	8,0	-	-	1	2,0
Всего	50	100,0	50	100,0	50	100,0

Примечание: \* — статистически значимое отличие между I и II группами  $p < 0,01$ , \*\* — статистически значимое отличие между I и контрольной группами  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Уровень гормонов у детей и подростков при эпилепсиях с положительным клиническим эффектом от антиэпилептической терапии

Уровень гормонов	Число наблюдений					
	Гормоны					
	Кортизол		Кортизон		Альдостерон	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	27 *	84,4	23	71,8	19 **	59,4
Выше нормы	4 *	12,5	7	21,9	13 **	40,6
Ниже нормы	1	3,1	2	6,3	-	-
Всего	32	100,0	32	100,0	32	100,0

Примечание: \* — статистически значимое отличие между I и II группами  $p < 0,01$ , \*\* — статистически значимое отличие между II и контрольной группами  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Уровень гормонов у детей и подростков группы контроля

Уровень гормонов	Число наблюдений					
	Гормоны					
	Кортизол		Кортизон		Альдостерон	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	20 *	71,4	25	89,3	26 *, **	92,9
Выше нормы	6 *	21,4	3 *	10,7	2 *, **	7,1
Ниже нормы	2	7,1	-	-	-	-
Всего	28	100,0	28	100,0	28	100,0

Примечание: \* — статистически значимое отличие между I и контрольной группами  $p < 0,05$ ; \*\* — статистически значимое отличие между II и контрольной группами  $p < 0,01$ .

При фармакорезистентных эпилепсиях показатели всех исследуемых гормонов коры надпочечников статистически значимо чаще не соответствовали норме, по сравнению с группой контроля. Кортизол в 2 раза (58,0%

и 28,6% соответственно,  $p < 0,01$ ), кортизон — в 3,0 (32,0% и 10,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), альдостерон — в 8,7 раза (62,0% и 7,1% соответственно,  $p < 0,01$ ).

При эпилепсиях с эффективной антиэпилептической терапией статистически значимые различия по частоте отклонений уровня гормонов от нормы, по сравнению с группой контроля, регистрировались только по альдостерону — в 5,7 раза чаще (40,6% и 7,1% соответственно,  $p < 0,01$ ). При сравнении с группой с фармакорезистентными приступами также по кортизолу, уровень которого не соответствовал возрастным показателям в I группе в 4,6 раза чаще, чем во II группе (58,0% и 15,6% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ уровня кортизола в I и II группах выявил превышение уровня нормы в 4 раза чаще в I группе, по сравнению со II (50,0% и 12,5% соответственно,  $p < 0,01$ ). Сравнение уровня кортизола у пациентов с эпилепсией и группой контроля, показало статистически значимые отличия при эпилепсии с фармакорезистентными приступами, где в 2,3 раза чаще отмечалось повышение уровня кортизола по сравнению с контрольной группой (50,0% и 21,4% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Уровень кортизола повышался в 3 раза чаще при фармакорезистентных приступах, по сравнению с группой контроля (32,0% и 10,7% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Показатели альдостерона при сравнении с контрольной группой повышались в 5,1 раза чаще при доброкачественном течении эпилепсии (7,1% и 40,6%

соответственно,  $p < 0,001$ ), в 8,5 раза — при фармакорезистентных эпилепсиях (7,1% и 60,0% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, у детей и подростков с эпилепсией отмечается тенденция к изменению баланса стероидных гормонов, с повышением уровня кортизола и кортизона при фармакорезистентных формах, альдостерона независимо эффективности антиэпилептической терапии.

Таким образом, при эпилепсиях у детей и подростков регистрируется изменения уровня стероидных гормонов. При фармакорезистентных эпилепсиях не соответствует норме уровень: кортизола — 58,0%, кортизона — 32,0%, альдостерона — 62,0%, при эпилепсиях с положительным эффектом терапии только альдостерона — 40,6%. В группе контроля отклонения уровня кортизола регистрировались — у 28,5%, кортизона — 10,7%, альдостерона — 7,1%. Изменения уровня стероидных гормонов различно при эпилепсиях с эффективной антиэпилептической терапией и при фармакорезистентных приступах. Выявлено превышение нормальных показателей: кортизола и кортизона при фармакорезистентных эпилепсиях (у 50,0% и 32,0% соответственно), альдостерона независимо от реакции эпилепсии на терапию (у 60,0% — в I группе и 46,4% — во II). В контрольной группе уровень кортизола повышался у 21,4%, кортизона — 10,7%, альдостерона — 7,1%, что указывает на необходимость коррекции гормонального дисбаланса при фармакорезистентных эпилепсиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов Ю.Н. Неврологические проявления гипотиреоза // Неврологический журнал. — 1996. — №1. — С. 18.
2. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю., Семенов П.А. Нейроэндокринные нарушения при эпилепсии и их гормональная коррекция // Советская медицина. — 1989. — № 10. — С. 49-51.
3. Бадалян Л.О. Темин П.А., Мухин К.Ю. Изучение эффекта тестостерона у мужчин // Журн. Невропатология и психиатрия. — 1991. — № 6. — С. 44-47.
4. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Комплексная реабилитация детей с медикаментозно-резистентными инвалидизирующими формами эпилепсий. — М. — 2004. — 48 с.
5. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». — 2007. — 568 с.: ил.
6. Жуковский М.Л. Справочник педиатра-эндокринолога. — М.: Наука, 1992. — 304 с.
7. Крыжановский Г.Н., Глебов Р.Н. Гормоны и эпилептическая активность // Невропатология и психиатрия. — 1984. — № 6. — С. 930-937.
8. Abbot R.J., Browning M.C.K, Davidson D.G.W. Serum prolactin and cortisol concentration after grand mal seizures // J. Neurosurg. Psychiat. — 1980. — V. 43. — P. 163-167.
9. Hall E.D. Pathophysiology of spinal cord trauma // J. Rew. Neurobiol. — 1982. — V. 23. — P. 165.
10. Elomaa E., Lehtovaara R., Johansson G., et all. Do the peptide hormones common // J. Epilepsy clinical and Experimental research. Bazel. — 1980. — V. 5. — P. 30-31.
11. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition // Seizure. — 2002. — Vol. 11 a. — P.77-84.
12. Levin S.R., Booker J., Smith D.F. Inhibition of insulin // J. Clin. Endocr. — 1970. — V. 30. — P. 400-401.
13. Woodbury D.M. A nonmetabolized analog of phenitoin // Epilepsia. — 1969. — V. 10. — P. 121-144.

**Информация об авторах:** 672039, г. Чита, ул. Бабушкина, дом 31, кв. 39.

Гольтованица Галина Анатольевна — к.м.н., заведующая областной детской поликлиники, руководитель областного противосудорожного центра.  
Мобильный тел: 8 914 455 65 13; дом. тел: 8 (3022) 41 68 09; e-mail: galinaanat@mail.ru.

© КОПЫСОВА В.А., КАПЛУН В.А., ЦАЙ Д.А., МАЦКУС В.А., КУЗЬМИЧЕВ Б.Г., ЛАЗОВСКИЙ С.Д. — 2010

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО СЕКМЕНТА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

В.А. Копысова<sup>1</sup>, В.А. Каплун<sup>2</sup>, Д.А. Цай<sup>3</sup>, В.А. Мацкус<sup>4</sup>, Б.Г. Кузьмичев<sup>5</sup>, С.Д. Лазовский<sup>6</sup>

(<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

<sup>2</sup>МУ «Городская больница №1» г.Киселевска Кемеровской области, гл. врач — ;<sup>3</sup>

КГКП Городская больница №1, отделение сочетанной травмы, Республика Казахстан, г.Караганда, гл. врач — ;

<sup>4</sup>МУЗ Богучанская центральная районная больница, Красноярский край, с.Богучаны, гл. врач — ;

<sup>5</sup>МУЗ Балахинская центральная районная больница, Нижегородская область, г.Балахна, гл. врач — ;

<sup>6</sup>ММУ Демидовская центральная городская больница», Свердловская область, Нижний Тагил, гл. врач — )

**Резюме.** У 93 пострадавших с внутрисуставными, околоуставными и бифокальными переломами дистального сегмента костей голени с целью межфрагментарной компрессии и фиксации костных отломков использованы стягивающие скобы с эффектом памяти формы. У 16 больных с бифокальными переломами остеосинтез диафиза большеберцовой кости выполнен с использованием интрамедуллярного стержня и накостных пластин. Внешняя фиксация поврежденной конечности после погружного остеосинтеза в 47 случаях выполнялась гипсовой шиной. У 46 пациентов продольное шинирование костей голени осуществлялось с использованием чрескостных аппаратов. В процессе реабилитации больных применялись хондропротекторы. Хорошие результаты комплексного лечения

пациентов с повреждениями дистального сегмента костей голени достигнуты в 87,5% случаев.

**Ключевые слова:** переломы дистального сегмента костей голени, внутрисуставные, околосуставные, бифокальные, остеосинтез.

### TIBIA DISTAL SEGMENT FRACTURES TREATMENT

V. Kopysova<sup>1</sup>, V. Kaploon<sup>2</sup>, D. Tsay<sup>3</sup>, V. Matskoos<sup>4</sup>, B. Kuzmichyov<sup>5</sup>, S. Lazovsky<sup>6</sup>

(<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education; <sup>2</sup>Municipal Hospital №1, Kemerovo region, Kiselevsk town; <sup>3</sup>State Municipal Public Enterprise Hospital №1, Kazakhstan Republic, Karaganda city; <sup>4</sup>Municipal Health Care Institution The Boguchanskaya Central Regional Hospital, Krasnoyarsk region, Boguchany town; <sup>5</sup>Municipal Health Care Institution The Balakhninskaya Central Regional Hospital, Nizhegorodskaya region, Balakhna town; <sup>6</sup>Municipal Medical Institution The Demidovskaya Central Municipal Hospital, Sverdlovskaya region, Nizhny Tagil city)

**Summary.** In 93 patients with antinermion bones distal segment intra-articular, juxta-articular and bifocal fractures shape memory tightening clamps were used in order to transfragmentary compression and bone fragments fixation. In 16 patients with bifocal fractures tibia diaphysis osteosynthesis was performed using intramedullary nail and bone plates. Affected member external fixation after external osteosynthesis in 47 cases was performed using plaster splint. In 46 patients with antinermion bones longitudinal splintage was performed using perosseous devices. In patients aftercare process chondroprotective agents were used. Patients with antinermion bones distal segment injuries multimodality therapy good results were reached in 87,5% of cases.

**Key words:** antinermion bones distal segment fractures, intra-articular, juxta-articular, bifocal, osteosynthesis.

Лечение пациентов с бифокальными переломами, внутрисуставными и околосуставными дистального сегмента костей голени (МКБ-10 S82-30, S82-40, S82-70) сопряжено с рядом трудностей, обусловленных трансхондральными повреждениями суставных поверхностей большеберцовой и таранной костей, сумочно-связочного аппарата голеностопного сустава, развитием у 87% пострадавших футлярного (компаратмент) синдрома [1, 5].

Стандартным требованием к остеосинтезу внутрисуставных переломов является прочная стабилизация костных фрагментов после восстановления суставной поверхности, разгрузка поврежденного сустава, обеспечение движений в ранние сроки после операции [2, 3, 6]. Число осложнений после накостного остеосинтеза пластинами, в т.ч. с применением малоинвазивных технологий, достигает в 35,7% и обусловлено расхождением краев раны, нагноением у 14,3% больных, угловой деформацией, рекурвацией в 21,4% случаях [1, 2, 4, 5]. Предпочтение отдается чрескостному остеосинтезу в аппаратах с различной модификацией в комбинации с «минимальным» внутренним остеосинтезом для фиксации внутрисуставных костных фрагментов [3].

Эффективность лечения пациентов с бифокальными переломами дистального сегмента костей голени остается низкой. По данным зарубежных авторов, неудовлетворительные результаты лечения регистрируются у 62,5% пострадавших. Внутрисуставные переломы являются причиной развития деформирующего артроза у 9-25% больных [5, 6].

**Цель исследования:** выявить эффективность применения стягивающих скоб с эффектом памяти формы в комбинации с интрамедуллярным, накостным и чрескостным остеосинтезом в лечении пострадавших с переломами дистального сегмента костей голени.

#### Материалы и методы

С 2000 по 2009 гг. в условиях не клинических травматологических отделений городских больниц операции остеосинтеза выполнены у 93 пострадавших с околосуставными, внутрисуставными и бифокальными переломами дистального сегмента костей голени. Все пациенты в возрасте 17-63 лет до травмы были здоровы.

В приемном отделении после стандартного обследования и противошоковых мероприятий у 25 (26,9%) пострадавших с открытыми переломами была выполнена первичная хирургическая обработка ран, внутрикостное промывание по Сызганову-Ткаченко 0,1% раствором новокаина с 300 мг линкомицина или линкоцина. Скелетное вытяжение накладывали за пяточную кость. 30 (30,2%) пациентам с поверхностными повреждения-

ми кожи, ушибами накладывали повязки, выполняли скелетное вытяжение. У пациентов с гемартрозом промывали полость голеностопного сустава 0,1% раствором новокаина до появления чистой промывной жидкости. С целью профилактики трофических нарушений и гнойных осложнений в течение 3-5 дней внутривенно капельно вводили реополиглюкин, 10-15 мл актовегина. Назначали антибиотико- и витаминотерапию, с 2-3 дня — пентоксифиллин по 400 мг два раза в день.

Остеосинтез у этих пациентов выполняли через 14-20 суток (после заживления ран). В 38 (40,9%) случаях оперативное вмешательство предпринималось в первые часы после поступления больного в приемное отделение до развития значительного отека, появления фликтен.

Картина повреждений дистального сегмента костей голени была достаточно разнообразной, однако, переломы малоберцовой кости имели место при всех вариантах переломов большеберцовой кости. В 85 (91,4%) случаях были чрезсиндесмозные переломы малоберцовой кости, у 8 (8,6%) больных надсиндесмозные. Полный разрыв межберцовых связок выявлен у 58 (62,4%) пострадавших, в 35 (37,6%) случаях была повреждена передняя межберцовая связка.

В соответствии с рекомендациями школы АО при выполнении репозиции и фиксации отломков перво-степенное значение придавали восстановлению целостности малоберцовой кости. Остеосинтез малоберцовой кости выполняли интрамедуллярным стержнем. С целью межфрагментарной компрессии накладывали стягивающую скобу с эффектом памяти формы — S образную при поперечных переломах, кольцевидную — при косых переломах. У пациентов с повреждением медиальной лодыжки, выполнялась ее репозиция и фиксация. Под визуальным контролем в анатомически правильном положении фиксировали внутрикостные фрагменты большеберцовой кости. При полном разрыве связок межберцового синдесмоза накладывалась синостозирующая стягивающая скоба. С этой целью, после установки малоберцовой кости в соответствующую вырезку большеберцовой кости, проксимально на 5-10 мм от уровня прикрепления капсулы голеностопного сустава через малоберцовую кость дорзально от интрамедуллярного стержня по направлению к большеберцовой кости формировали канал под длинную ножку стягивающей скобы. На передне-наружной поверхности большеберцовой кости формировали канал под короткую ножку скобы. Для стягивания и удержания малоберцовой и большеберцовой костей размер накостной спинки скобы избирался на 15-17 мм меньше расстояния между сформированными отверстиями в малоберцовой и большеберцовой костях. После охлаждения скобы хладагентом ей придавали форму удобную



нечность, разрешали движения во всех суставах, кроме голеностопного.

После погружного остеосинтеза разрешали изометрическую гимнастику, движения в тазобедренном суставе, осевые нагрузки не допускали. Швы снимали через 10-12 суток после операции. Гипсовые шины укрепили циркулярной повязкой. Пациентов выписывали на амбулаторное лечение.

У 1 пациента после консервативного лечения околоустьного перелома сращение не наступило. Через 3 месяца после костнопластической операции и чрескостного остеосинтеза сохраняется отек стопы и голени, локальный остеопороз. Начата разработка голеностопного сустава с помощью шарнирного узла чрескостного спице-стержневого аппарата. Ближайший результат консервативного лечения околоустьного перелома отрицательный.

У 1 пациента после фиксации костных отломков диафиза большеберцовой кости интрамедуллярным стержнем сращение наступило через 4 месяца в положении углового смещения (угол открыт кзади) 5°, через кожу пальпируется избыточная костная мозоль, движения в голеностопном суставе качательные (сгибание-разгибание 7°). Результат лечения признан неудовлетворительным. Больной направлен на реабилитационное лечение. От удаления стержня решено воздержаться.

В связи с расхождением краев раны в области дистального конца наконечной пластины (дефект 15-20 мм) 2 пациента направлены в стационар. Проведено противовоспалительное лечение. Пластика дефекта местными тканями. Ближайший результат признан неудовлетворительным.

В срок 4-5 месяцев после операции у пациентов с внутри- и околоустьными переломами наступило сращение. После снятия гипсовой повязки в течении 2-3 недель пациенты занимались лечебной физкультурой, назначались массаж, бальнеотерапия. Для профилактики развития артроза осуществляли внутрисуставное введение синвиска или форматрона, через 1-2 недели адгелон или хондроитин-сульфат. Срок нетрудоспособности у 30 пациентов с около- и внутрисуставными переломами 6-7 месяцев, у 15 пациентов с бифокальными переломами после погружного остеосинтеза — 7-8,5 месяцев. Срок реабилитации у 46 больных после чрескостного остеосинтеза 5-6 месяцев. К моменту сращения отломков и демонтажа аппарата тонус мышц голени и стопы, движения в суставах были восстановлены прак-

тически полностью. Через 3-7 дней пациенты возвращались к привычному для них образу жизни.

У 15 пациентов с бифокальными переломами наконечные пластины, интрамедуллярные стержни удалены. У 7 больных были удалены винты и стягивающие конструкции с памятью формы. Срок нетрудоспособности после удаления конструкций 20±3 суток.

Через 3-5 лет после лечения осмотрены 32 (34,4%) пациента. 4 (12,5%) больных в возрасте 50-64 лет (внутриустьные переломы большеберцовой кости тип В2, С1) предъявляли жалобы на периодические боли в области голеностопного сустава поврежденной конечности. Рентгенологически выявлены признаки деформирующего артроза II степени. Пациентам был назначен курс физиотерапевтического лечения, введение внутрисуставно препаратов гиалуроновой кислоты (остенил), алфлутоп. Результат лечения признан удовлетворительным. У 28 (87,5%) больных сила мышц голени на симметричных конечностях была одинакова. Отека, бурситов, снижения сводов стопы не было, разгибание — 70-75°, сгибание 120-135°. Разницы функционального состояния поврежденной конечности в зависимости от применяемых методов остеосинтеза не выявлено.

Через 3-5 лет после лечения разница функционального состояния поврежденной конечности в зависимости от применяемых методов остеосинтеза не выявлена.

Восстановление суставной поверхности, прочная фиксация внутрисуставных фрагментов с применением стягивающих скоб с памятью формы, своевременная профилактика трофических нарушений позволяют получить хорошие функциональные результаты лечения у 87,5% больных, однако, реабилитационный период значительно сокращается у пациентов после чрескостного остеосинтеза.

Таким образом, фиксация костных фрагментов стягивающими скобами у пациентов с внутрисуставными, околоустьными и бифокальными переломами дистального сегмента костей голени в комбинации с чрескостным остеосинтезом исключает возможность вторичного смещения отломков, сокращает сроки реабилитации больных. С целью профилактики развития посттравматического артроза голеностопного сустава назначаются препараты способствующие восстановлению биохимического равновесия синовиальной жидкости, улучшающие регенерацию и обменные процессы хрящевой ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабовников В. Г., Бабовников А. В., Цыгурский И. Б. Лечение переломов дистального метаэпифиза большеберцовой кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2003. — № 1. — С. 42-45.
2. Литвинов И. И., Ключевский В. В. Накостный малоинвазивный остеосинтез при закрытых переломах нижней трети большеберцовой кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2006. — № 1. — С. 13-17.
3. Оганесян О. В., Коршунов А. В. Применение модифицированного шарнирно-дистракционного аппарата при застарелых повреждениях голеностопного сустава и стопы // Вестник

- травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2002. — № 3. — С. 83-87.
4. Bennie G. P., Lindeque M. D. Incarcerated tibial nail // Orthopedics. — 2009. — № 32. — P.126.
5. Kumar P., Arora S., Kumar G. Treatment of open fracture of tibial shaft comparison of external fixation versus intramedullary nailing as the primary procedure // J. Orthopaedics. — 2004. — № 1 (3). URL: <http://www.jortho.org/2004/1/3/e3>.
6. Mahajan N. Minimally invasive techniques in distal tibial fractures // Jk. Science. — 2008. — № 2. — April-June. — Vol. 10. — P. 78-80.

**Информация об авторах:** 654034, Кемеровская область. г. Новокузнецк, ул. Шестакова, 14.  
Копысова Валентина Афанасьевна — д.м.н., профессор. Кафедра травматологии и ортопедии.  
Тел./факс: (3843) 37-73-84, e-mail: lotos200@mail.ru

Каплун Виктор Аркадьевич — врач травматолог, к.м.н., докторант  
Цай Дмитрий Александрович — врач-травматолог;  
Мацкус Вячеслав Альбертович — врач-травматолог;  
Кузмичев Борис Григорьевич — врач-травматолог;  
Лазовский Сергей Дмитриевич — врач-травматолог.

## СТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Н.Г. Макарова, Л.С. Васильева, Д.В. Гармаева

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

**Резюме.** При гипотиреозе, вызванном введением в организм в течение 2 месяцев мерказолила, в печени изменяется внутريدольковый кровоток, развивается дистрофическое и некротическое поражение гепатоцитов, торможение пролиферации и дифференцировки клеток. Через 28 суток некротизация гепатоцитов не прекращается, хотя большая часть структурных нарушений устраняется.

**Ключевые слова:** печень, гипотиреоз, введение мерказолила.

## STRUCTURE OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

N.G. Makarova, L.S. Vasilyeva, D.V. Garmayeva  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In hypothyreosis, caused by introduction in an organism merkazolil within 2 months, in a liver changes intralobular a blood-flow, dystrophic and necrosis lesion develops hepatocytes in 28 day necrosis hepatocytes does not stop, though the most part of structural infringements is eliminated.

**Key words:** a liver, hypothyreosis, introduction of merkazolil.

Иркутская область относится к числу географических районов с пониженным содержанием в биосфере йода, что является причиной высокой распространенности гипотиреоза. Основными объектами исследования при гипотиреозе являются щитовидная железа, состояние нервной системы и метаболический статус, определяющие симптомокомплекс гипотиреоидного состояния. Вместе с тем, осталось недостаточно изученным структурно-функциональное состояние печени при гипотиреозе, несмотря на ее важнейшую роль в процессах метаболизма. В печени метаболизируются биогенные амины, осуществляется ферментативная активация стероидных гормонов, инактивация инсулина, глюкагона, диуретического гормона, внетиреоидное образование Т3 из Т4 [1-5]. Исходя из этого, нарушение структуры и функций печени может оказаться важным звеном патогенеза гипотиреоза.

**Цель исследования.** Выявление структурных нарушений в печени при экспериментальном гипотиреозе.

### Материалы и методы

Опыты проведены на 28 беспородных белых крысах — самцах массой 180-200 г. в осенне-зимний период. Семь из них оставались интактными (группа Инт.), остальным крысам моделировали гипотиреоз введением перорально с кормом мерказолила в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 8 недель. Материал для исследования брали через 2, 7 и 28 суток после окончания моделирования гипотиреоза. Определяли массу животного и печени. Структуру печени изучали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону для выявления новообразованных коллагеновых волокон, проводили Шик — реакцию по Шабдашу (с контролем амилазой) для выявления гликогена, выявление общего белка бромфеноловым синим по прописи В.Г.Елисеева и др., выявляли кислую фосфатазу по методу Гомори, как маркера активных клеток Купфера. Описание и морфометрию срезов проводили на микроскопе Olympus с помощью программного обеспечения анализа изображения Image Score Color. Морфометрически оценивали [1] объемные доли паренхимы, синусоидных капилляров (содержащих и не содержащих кровь), очагов некроза (в центре и на периферии дольки), новообразованного коллагена, гликогена, общего белка, активных клеток Купфера, гепатоцитов с неизменной структурой и дистрофически измененных (с гидропической, баллонной и гиперхромной дистрофией), гепатоцитов мелких (с диаметром меньше 14 мкм), средних (14-20 мкм) и крупных (более 20 мкм).

Полученные цифровые данные в % пересчитывали на массу печени в граммах. Результаты исследования обработаны с помощью статистического пакета программ Statistica v. 6. Определяли тип распределения и оценивали выявленные различия с помощью *t*-критерия Стьюдента (сравнение средних арифметических и их ошибок; данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ) и *F*-критерия Фишера (сравнение дисперсий двух выборок, при уровнях доверительной вероятности  $p=0,001-0,05$ ), определяли коэффициент корреляции [3].

### Результаты и обсуждение

После двухмесячного приема мерказолила, на вторые сутки после его отмены масса печени была увеличена в 1,4 раза, но объемная доля и масса паренхимы существенно уменьшилась (табл.1). Выявлялись очаги некроза, преимущественно, центральнобулярные. При этом не обнаружено дистрофически измененных гепатоцитов, что, вероятно, можно объяснить быстрым переходом дистрофических изменений в некротические. На этом фоне увеличилась в 2,8 раза масса активированных клеток Купфера с высокой активностью кислой фосфатазы, что говорит об усилении фагоцитарной функции системы печеночных макрофагов, элиминирующих некротические массы. Несмотря на деструктивные процессы, содержание гликогена в гепатоцитах не изменялось, а содержание общего белка даже увеличилось. Возможно, это связано с компенсаторной активацией внутريدолькового кровотока, о чем свидетельствует расширение синусоидных капилляров и увеличение в 1,5 раза их массы. При этом застойных явлений не наблюдалось, 88% синусоидов были свободны от крови.

Параллельно деструктивным процессам активируется коллагеногенез, масса новообразованного коллагена возросла в 2 раза. Вместе с тем, в паренхиме печени уменьшилась в 1,8 раза масса мелких гепатоцитов и в 1,7 раза — масса высокодифференцированных гепатоцитов (имеющих средний размер), что может служить свидетельством торможения их пролиферации и дифференцировки. Более того, если в норме (у интактных животных) соотношение массы мелких клеток к массе дифференцированных клеток равно 0,5, то при гипотиреозе это соотношение достигает 1,2, что дает основание говорить о снижении темпов дифференцировки по отношению к скорости пролиферации клеток. На основании этих данных можно видеть, что регенераторные возможности печени при гипотиреозе существенно снижены и недостаточны для восстановления численности гепатоцитов.

Через 7 суток у подопытных животных масса печени не уменьшается, но масса паренхимы в ней увеличивается (табл.1), достигая ее величины у интактных животных. Тем не менее, некротическое поражение паренхимы продолжает развиваться, распространяясь к периферии долек. Масса очагов некроза увеличивается в 1,5 раза, по сравнению с предыдущим сроком. Это сопровождается дальнейшим увеличением почти вдвое количества активированных клеток Купфера. Необходимо отметить, что в паренхиме печени в этот срок наблюдения появились клетки с гидропической и баллонной дистрофией, но особенно возросло количество гиперхромных гепатоцитов. Появление дистрофически измененных клеток можно расценивать как позитивный признак, свидетельствующий о повышении выживаемости клеток в результате, по-видимому, уменьшения токсического действия мерказолила либо увеличения резистентности гепатоцитов к нему.

Статистически значимо уменьшается доля и масса

внутридолькового сосудистого русла, значение этих показателей становится даже меньше, чем у интактных животных, причем все синусоидные капилляры не были заполнены кровью, тогда как у интактных животных кровь обнаруживалась, как правило, в 25% синусоидных капилляров. Эти данные косвенно указывают на увеличение скорости внутридолькового кровотока у подопытных животных. Параллельно нормализовалось количество гликогена и общего белка, что отражает положительные сдвиги в метаболическом статусе гепатоцитов. Наблюдалась тенденция к уменьшению массы и доли новообразованного коллагена.

В паренхиме печени нарастала в 1,9 раза масса клеток с нормальной структурой. В 2,2 раза увеличилась и достигла уровня интактных животных масса мелких клеток, что дает основание говорить о восстановлении нормальных темпов пролиферативных процессов в печени. Возросла доля (в 2,3 раза) и масса (в 4 раза) дифференцированных гепатоцитов, имеющих средний размер. К нормальному значению вернулось соотношение

Соотношение тканевых структур в печени у интактных крыс и у животных с экспериментальным гипотиреозом

Группа крыс		Показатели	Интактные	Сроки после моделирования гипотиреоза		
				2 суток	7 суток	28 суток
Масса печени			5,6±0,76	8±0,6 <sup>1</sup>	8±0,1 <sup>1</sup>	9,9±1,1 <sup>1</sup>
Синусоидные капилляры		%V	14,53±0,42	31,6±4,35 <sup>1</sup>	9,66±0,6 <sup>1,2</sup>	21,35±1 <sup>1,2</sup>
		грамм	0,62±0,02	0,9±0,12 <sup>1</sup>	0,5±0,03 <sup>1,2</sup>	1,26±0,05 <sup>1,2</sup>
Синусоидные капилляры	без крови	%V	11,76±0,7	27,9±6 <sup>1</sup>	10,4±0,8 <sup>2</sup>	20,6±0,97 <sup>1,2</sup>
		грамм	0,49±0,03	0,8±0,17	0,5±0,03 <sup>2</sup>	1,22±0,05 <sup>1,2</sup>
	с кровью	%V	3,09±0,09	2,12±1,36	0±0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>
		грамм	0,138±0,003	0,06±0,04	0±0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>
Некроз		%V	1,38±0,37	10,7±0,7 <sup>1</sup>	9,3±0,41 <sup>1</sup>	9,06±1 <sup>1</sup>
		грамм	0,058±0,01	0,3±0,02 <sup>1</sup>	0,45±0,02 <sup>1,2</sup>	0,53±0,06 <sup>1,2</sup>
Некроз	Центр дольки	%V	0,56±0,18	6,6±0,65 <sup>1</sup>	4,38±0,3 <sup>1,2</sup>	4,53±1,02 <sup>1</sup>
		грамм	0,02±0,007	0,2±0,02 <sup>1</sup>	0,2±0,01 <sup>1,2</sup>	0,26±0,06 <sup>1</sup>
	Периф. дольки	%V	0,82±0,76	3,57±0,68 <sup>1</sup>	4,9±1,02 <sup>1</sup>	4,53±1,07 <sup>1</sup>
		грамм	0,03±0,03	0,1±0,01	0,24±0,01 <sup>1,2</sup>	0,27±0,059 <sup>1</sup>
Паренхима		%V	74,7±11,3	35,9±4 <sup>1</sup>	61,3±1 <sup>2</sup>	59,9±6,4
		грамм	4,18±0,59	2,87±0,21	4,9±0,6 <sup>2</sup>	5,93±0,66
Баллонная дистрофия		%V	3±1,27	0±0 <sup>1</sup>	0,9±0,6	0,2±0,03
		грамм	0,13±0,05	0±0 <sup>1</sup>	0,047±0,03	0,01±0,019
Гидропическая дистрофия		%V	16,2±3,9	0±0 <sup>1</sup>	4,3±1,9 <sup>1,2</sup>	6,2±4,5
		грамм	0,67±0,16	0±0 <sup>1</sup>	0,21±0,09 <sup>1,2</sup>	0,38±0,27
Гиперхромная дистрофия		%V	0,4±0,15	0±0 <sup>1</sup>	13,5±2 <sup>1,2</sup>	7,5±3,2 <sup>1</sup>
		грамм	0,02±0,006	0,01±0,001 <sup>1</sup>	0,66±0,1 <sup>1,2</sup>	0,4±0,24 <sup>1</sup>
Нормальные клетки		%V	52,9±3,09	34,7±1,8 <sup>1</sup>	38,9±3,1 <sup>1</sup>	43,58±3,3
		грамм	2,2±0,13	1±0,05 <sup>1</sup>	1,9±0,15 <sup>2</sup>	2,58±0,19 <sup>2</sup>
Гликоген		%V	41,2±6,6	36,4±4,7	47,7±10,4	63,8±4,4 <sup>1</sup>
		грамм	1,72±0,27	1,04±0,13	2,3±0,5 <sup>2</sup>	3,78±0,26 <sup>1,2</sup>
Общий белок		%V	42,1±2,23	50,3±3,3 <sup>1</sup>	30,5±5,9 <sup>2</sup>	30,9±7,5
		грамм	1,76±0,09	1,44±0,09 <sup>1</sup>	1,49±0,3	1,83±0,4
Клетки до 14мкм		%V	22,4±2	18,6±2,3 <sup>1</sup>	23,48±6,5	19±2,1
		грамм	0,94±0,06	0,52±0,15 <sup>1</sup>	1,15±0,15 <sup>2</sup>	1,14±0,08
Клетки от 14 до 20 мкм		%V	44,8±2	15,2±7,9 <sup>1</sup>	36±9,7 <sup>2</sup>	36,4±2,0 <sup>1</sup>
		грамм	1,87±0,06	0,43±0,005 <sup>1</sup>	1,7±0,0031 <sup>2</sup>	2,3±0,009 <sup>1,2</sup>
Клетки более 20 мкм		%V	7,5±3,5	2,7±4,1	1,47±0,7 <sup>1</sup>	4,31±1,8
		грамм	0,31±0,1	0,77±0,036	0,07±0,016 <sup>1</sup>	0,25±0,07
Клетки Купфера		%V	5,9±1,68	12,6±2,9 <sup>1</sup>	20,1±4,8 <sup>1</sup>	9,9±2,9
		грамм	0,24±0,07	0,58±0,14 <sup>1</sup>	0,98±0,2 <sup>1</sup>	0,6±0,17
Новообразованный коллаген		%V	2,6±0,18	7,5±1,3 <sup>1</sup>	4,6±0,9 <sup>2</sup>	2±1,6
		грамм	0,11±0,007	0,27±0,12 <sup>1</sup>	0,17±0,03 <sup>2</sup>	0,12±0,09

1 — отличие от интактных животных, p<0,05.

2 — отличие от животных предыдущего срока, p<0,05.

Таблица 1

массы мелких клеток и дифференцированных клеток. Из этого следует, что через 7 суток после отмены мерказолила полностью нормализуются процессы пролиферации и дифференцировки гепатоцитов. При этом численность (масса) крупных гепатоцитов (размером свыше 20 мкм) уменьшилась в 11 раз, вероятно, в результате их гибели.

Таким образом, на 7 сутки после отмены мерказолила в печени продолжались процессы некротизации гепатоцитов, но увеличилась выживаемость поврежденных гепатоцитов, нормализовался объем капиллярного русла, частично восстановился метаболизм гепатоцитов, нормализовались процессы их пролиферации и дифференцировки, восстанавливается масса паренхимы.

К 28 суткам после отмены мерказолила масса печени проявляет тенденцию к еще большему увеличению. При этом масса паренхимы статистически значимо не изменилась, но в 2,5 раза увеличилась масса внутридолькового сосудистого русла, в котором, по-прежнему, все синусоидные капилляры не содержали крови. Продолжала нарастать масса очагов некроза, распределенных одинаково в центре и на периферии дольки.

В связи с этим, возникает два вопроса. Во-первых, какими причинами обусловлен рост некротических изменений гепатоцитов. Во-вторых, с чем могут быть связаны указанные изменения в микрососудистом русле.

Ответ на первый вопрос можно получить, анализируя качество клеточного состава гепатоцитов. Установлено, что в паренхиме печени увеличилась, по сравнению с предыдущим сроком, в 1,4 раза масса гепатоцитов с нормальной структурой, проявилась тенденция к увеличению массы гепатоцитов с наиболее легкой формой дистрофии — гидропической, а также к снижению массы клеток с наиболее тяжелыми формами дистрофии — баллонной и гиперхромной. Из этого следует, что токсическое поражение гепатоцитов уменьшилось, а большинство тяжело

пораженных гепатоцитов разрушилось, что и обусловило рост очагов некроза.

В поиске ответа на второй вопрос необходимо учитывать особенности структуры синусоидных капилляров печени, не имеющих типичной для кровеносных капилляров стенки с эндотелием на базальной мембране, а отграниченных от гепатоцитов только ретикуло-эндотелиальными клетками, отдельными ретикулярными волокнами и пространствами Диссе с основным веществом. Из этого следует, что изменение просвета синусоидных капилляров может быть обусловлено либо изменением размера окружающих их гепатоцитов, либо давлением протекающей по ним крови. По нашим данным, в этот срок наблюдений в паренхиме в 1,35 раза увеличилось количество гепатоцитов среднего размера, следовательно, изменение размера окружающих капилляры гепатоцитов не является причиной увеличения доли капиллярного русла. Этот вывод подтверждается отрицательной корреляционной связью между массой микрососудистого русла и крупных гепатоцитов ( $r = -0,77$ ). Вторая предполагаемая причина — увеличение давления протекающей по капиллярам крови — более вероятна. Учитывая, что при гипотиреозе снижается интенсивность метаболизма в тканях, можно предположить снижение мышечного тонуса стенки сосудов, приносящих кровь в дольку печени — междольковых артерии и вены, что и приводит к увеличению давления и скорости кровотока в синусоидных капиллярах.

С изменениями в микрососудистом русле связаны, по-видимому, и метаболические изменения в гепатоцитах. В частности, усилилась гликоген-депонирующая функция гепатоцитов, содержание гликогена в печени увеличилось в 1,6 раза, по сравнению с предыдущим сроком и с интактными животными. Вместе с тем, со-

держание общего белка осталось в пределах нормы. Вероятно, при повышенной скорости кровотока гепатоциты получают больше глюкозы, которой хватает и на энергетическое обеспечение функций клеток, в том числе синтеза белка, и на ее депонирование в виде гликогена. Подтверждением этого предположения является положительная корреляция массы сосудистого русла с массой гликогена ( $r=+0,5$ ) и общего белка ( $r=+0,78$ ).

Восстановительные процессы в паренхиме протекают интенсивно. Масса мелких гепатоцитов остается на прежнем уровне, следовательно, пролиферативные процессы не снижают активности. Вместе с тем увеличивается в 1,4 раза масса гепатоцитов среднего размера, что говорит об активации процесса дифференцировки клеток.

Таким образом, через 28 суток после отмены мерказолила печень, сохраняя увеличенную массу, активно восстанавливается, несмотря на продолжающийся некроз клеток, который является последствием токсического действия мерказолила и торможения метаболических процессов.

Подводя итог анализа представленных материалов, следует подчеркнуть, что введение в организм в течение 2 месяцев мерказолила приводит не только к развитию гипотиреоидного состояния, но и нарушает структуру и функции печени — важнейшего органа жизнеобеспечения. Эти нарушения выражаются в изменении внутридолькового кровотока, дистрофическом и некротическом поражении гепатоцитов, торможении пролиферации и дифференцировки клеток. Через 7 суток после отмены мерказолила активизируются восстановительные процессы, но даже через 28 суток не прекращается некротизация гепатоцитов, хотя большая часть структурных нарушений устраняется.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А. Цитопарофорфоз щитовидной железы. // Актуальные вопросы современной эндокринологии и иммунологии. — 1986. — №2. — С. 10-17.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы. // Вестник РАМН. — 2006. — №2. — С.15-22.
3. Зельцер М.Е. Эутиреоидная гиперплазия щитовидной

железы — актуальная проблема современной эндокринологии. — 1988. — №4. — С. 43-45.

4. Кандрор В.И. Молекулярно — генетические аспекты тиреоидной патологии. // Проблемы эндокринологии. — 2001. — № 5. — С. 3-10.

5. Карпов О.И., Приходько В.П. Нарушения функции печени как дебют клинических проявлений тиреотоксикоза. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 1997. — С.42-44.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1.  
Васильева Людмила Сергеевна — зав. кафедрой, д.б.н., проф.  
Макарова Н.Г. —  
Гармаева Д.В. —

© ЛУБЯНСКИЙ В.Г., ЖАРИКОВ А.Н. — 2010

#### ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗЕКЦИЙ ТОНКОЙ КИШКИ С ОТСРОЧЕННЫМ АНАСТОМОЗИРОВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков

(Алтайский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра госпитальной хирургии, зав. — д.м.н., проф. В.Г. Лубянский)

**Резюме.** Послеоперационный перитонит является одной из наиболее важных проблем современной хирургии. Установлено, что основными причинами несостоятельности кишечных швов являются воспалительная инфильтрация кишечной стенки с микробной контаминацией и синдром энтеральной недостаточности. Применение обструктивных резекций тонкой кишки с кишечной интубацией и последующим отсроченным анастомозированием позволило уменьшить риск несостоятельности кишечных швов на фоне послеоперационного перитонита и снизить количество летальных исходов.

**Ключевые слова:** Послеоперационный перитонит, обструктивная резекция кишки, отсроченный межкишечный анастомоз.

#### APPLICATION OF RESECTIONS OF SMALL INTESTINE AND DELAYED INTERINTESTINAL ANASTOMIZATION IN PATIENTS WITH DIFFUSE POSTOPERATIVE PERITONITIS

V.G. Lubiansky, A.N. Zharikov  
(Altai State Medical University of Roszdrav, Barnaul)

**Summary.** The postoperative peritonitis is one of the most important problems of modern surgery. Principal causes of an inconsistency of intestinal seams are inflammatory infiltration an intestinal wall with microbic contamination and a syndrome enteral insufficiency. Application of obstructive resections of a thin gut with intestinal intubacion and the subsequent delayed anastomization

has allowed to reduce risk of an inconsistency of intestinal seams against a postoperative peritonitis and to lower quantity of lethal outcomes.

**Key words:** postoperative peritonitis, obstructive resection of the intestine, delayed interintestinal anastomosis.

Использование межкишечного анастомоза на фоне послеоперационного перитонита сопряжено с высокой частотой осложнений, прежде всего с несостоятельностью швов энтероэнтероанастомоза [3,4]. Основными причинами послеоперационного перитонита являются воспалительная инфильтрация кишечной стенки, синдром энтеральной недостаточности. Наложение нового соустья в таких условиях может осложниться повторной несостоятельностью швов. Вопрос о резекции несостоятельного анастомоза с выведением концов кишки на переднюю брюшную стенку, отключением его путем наложения энтеростомы [4,7], использовании клеевых композиций и коллагеновых субстанций [2], экстраперитонизации межкишечного соустья [1] нельзя считать окончательно решенным, особенно у больных со свищами тощей кишки на небольшом расстоянии от связки Трейца. Нам представляется актуальным использование у больных с послеоперационным распространенным перитонитом отсроченного межкишечного анастомозирования на фоне программированных санаций брюшной полости [3,6].

**Цель работы:** Улучшить результаты лечения больных с послеоперационным перитонитом путем применения obstructивных резекций тонкой кишки и отсроченного анастомозирования при плановых санациях брюшной полости.

### Материалы и методы

Материалом клинического исследования послужили 72 больных. Причиной послеоперационного распространенного перитонита (ПРП) явилось нарушение целостности стенки тонкой кишки (острая перфорация, очаговый некроз или несостоятельность межкишечного анастомоза). Мужчин было 69%. Возраст в среднем составил —  $47 \pm 1,2$  года. Наиболее частыми заболеваниями, приведшими к развитию перитонита, были острая спаечная кишечная непроходимость (47,2%) и травмы органов брюшной полости (25%) (табл. 1).

Таблица 1

Причины послеоперационного распространенного перитонита

Причины	Абс. число	Доля (95% ДИ)
Острая спаечная кишечная непроходимость	34	47,2% (53,5-76,45)
Травмы и ранения стенки тонкой кишки	18	25% (15,5-36,6)
Мезентериальный тромбоз	10	13,9% (6,9-24,1)
Ущемленная грыжа	7	9,7% (4,0-19,0)
Панкреонекроз	3	4,2% (0,9-11,7)
Всего	72	100

Непосредственной причиной развития перитонита у 31 (43,1%) больного была несостоятельность швов после зашивания острых перфораций тонкой кишки и у 24 (33,3%) — несостоятельность межкишечных энтероэнтероанастомозов (табл. 2).

В зависимости от метода хирургического лечения все больные с послеоперационным перитонитом были разделены на 2 группы. Группы были сопоставимы по структуре поступивших больных, тяжести перитонита и длительности заболевания. Первую составили 36 пациентов с несостоятельностью межкишечного энтероэнтероанастомоза и острыми перфорациями тонкой кишки. Им были выполнены «обструктивные» резекции тонкой кишки с последующим отсроченным межкишечным анастомозированием.

У 36 больных второй группы во время санаций мы шли на зашивание перфорационных отверстий, в том числе зашивание несостоятельного энтероэнтероанастомоза, либо выполняли резецирующую операцию с наложением первичного межкишечного анастомоза. Основным этапом всех операций включал в себя санацию, декомпрессию тонкой

Таблица 2

Непосредственные причины перитонита

Непосредственные причины	Абс. число	Доля (95% ДИ)
Несостоятельность швов тонкой кишки после зашивания острых перфораций	31	43,1% (31,4-55,3)
Несостоятельность межкишечного анастомоза (тонкая кишка)	24	33,3% (22,7-45,4)
Острая перфорация тонкой кишки	17	23,6% (14,4-35,15)
Всего	72	100

кишки путем трансназальной интубации, дренирование брюшной полости.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0. Проверка гипотезы о различии выборов проводилась непараметрическими методами. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы значений и интерквартильного интервала (МЕ 25%-75%) [5].

### Результаты и обсуждение

В результате динамического морфологического исследования стенки тонкой кишки и ее брыжейки установлено, что выраженные структурные изменения тонкой кишки в условиях распространенного перитонита, осложненного синдромом энтеральной недостаточности тяжелой степени, наступают преимущественно на 5 сутки от начала заболевания. Вначале отмечаются морфо-функциональные нарушения микроциркуляторного русла кишки (артериоспазм, венозное полнокровие, сладж эритроцитов, десквамация эндотелия), приводящими к гипоксемии кишки (рис.1).

В последующем происходит разрушение слизистой оболочки кишки с нарушением барьерной и метаболической функций. При этом отмечается контаминация микробов в подслизистую и мышечную оболочки с их лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 2).

Следствием этого является нарушение проницаемости слизистой оболочки кишки, в том числе для электролитов, белков, токсинов. В процессе изучения синдрома энтеральной недостаточности, у 60 больных с распространенным перитонитом нами осуществлен комплекс гуморальных и бактериологических исследований в различных средах организма: в системном кровотоке, в содержимом кишечника

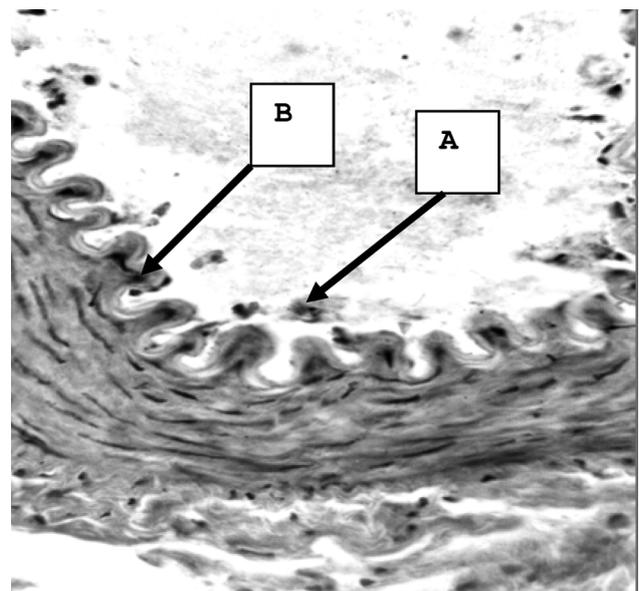


Рис. 1. Фрагмент артерии мышечного типа брыжейки тонкой кишки на третьи сутки распространенного перитонита. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение 120, А — десквамация эндотелия, В — признаки сосудистого спазма.

(отделяемом по назоинтестинальному зонду), в перитонеальном экссудате.

Вначале (1 сутки) отмечается существенное снижение содержания общего белка и калия, повышение креатинина и молекул средней массы в системном кровотоке, но в то же время регистрируется их значительное накопление в энтеральном содержимом и перитонеальном экссудате (табл. 3).

При этом, если в последующем (3-5 сутки) в процессе лечения в системном кровотоке наблюдается нормализация этих показателей, однако в энтеральном содержимом и перитонеальном экссудате эта тенденция выражена в меньшей степени. Это касается больных с тяжелыми формами течения послеоперационного распространенного перитонита, сопровождающимися тяжелым абдоминальным сепсисом, развитием СПОН. Проведенные бактериологические исследования кишечного содержимого показали наличие высокого титра (в среднем  $9,5 \pm 0,9 \times 10^9$  КОЕ/мл) патогенных бактерий в просвете кишечника в пер-

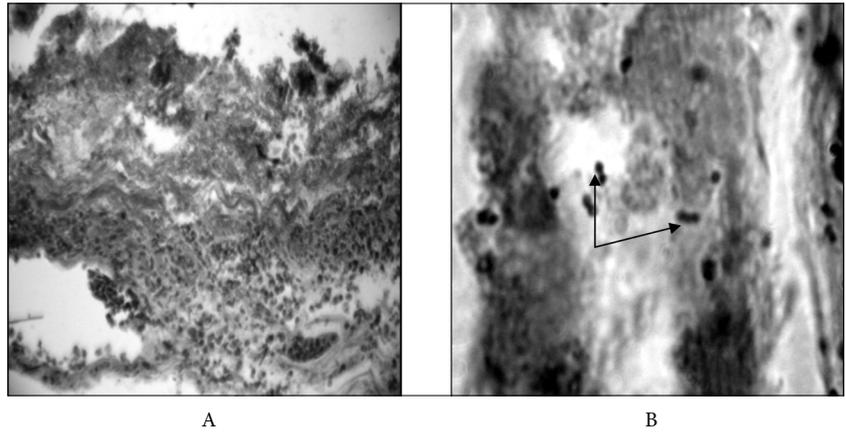


Рис. 2. Пятые сутки ПРП. А: Разрушение слизистой оболочки кишки. Увеличение 100; В: Контаминация микробов в подслизистый и мышечный слои, брыжейку, лейкоцитарная инфильтрация этих слоев. Окраска по Романовскому — Гимза. Увеличение 1000.

Динамика результатов лабораторных исследований в различных средах у больных с послеоперационным перитонитом, Me (25% — 75%)

Параметр	Контроль	1 сутки	3 сутки	5 сутки
Системный кровоток (n=60)				
Белок, г/л	68,2 (60,1-78,4)	41,5* (39,2-44,4)	43,8 (40,1-46,5)	62,2** (55,8-65,3)
Калий, ммоль/л	4,4 (4,0-4,6)	2,4* (1,9-2,7)	4,2 (3,8-4,4)	5,2** (4,9-5,5)
Натрий, ммоль/л	146,2 (140,1-147,8)	139,2 (136,3-142,4)	133,0 (130-139,7)	128,5 (125,4-131,1)
Креатинин, мкмоль/л	80,1 (76,2-82,2)	184,2* (180,1-187,3)	108,1** (101,9-112,4)	58,8** (52,3-61,5)
MCM, у.ед.	0,21 (0,19-0,24)	0,66* (0,63-0,68)	0,54 (0,52-0,61)	0,28** (0,22-0,30)
SlgA, мг/л	6,70 (6,2-6,9)	6,8 (6,3-6,9)	7,9 (7,7-8,1)	11,2 (10,6-12,2)
Энтеральное содержимое (n=35)				
Белок, г/л		24,3 (21,1-26,0)	12,1** (11,6-13,0)	8,6** (6,9-9,2)
Калий, ммоль/л		5,8 (4,3-6,0)	4,1 (3,9-4,3)	3,3** (3,1-3,5)
Натрий, ммоль/л		129,0 (125,4-131,5)	138,0** (135,7-140,1)	141,3** (138,2-143,0)
Креатинин, ммоль/л		30,4 (28,9-34,1)	83,7** (79,4-86,6)	56,2** (51,5-57,0)
MCM, у.ед.		1,85 (1,68-1,99)	1,32 (1,29-1,36)	1,005** (1,002-1,061)
SlgA, мг/л		420,1 (417,0-432,4)	344,1 (327,1-354,2)	266,4 (251,8-274,3)
Перитонеальный экссудат (n=28)				
Белок, г/л		7,9 (7,4-8,1)	26,8 (23,6-28,8)	17,4** (15,6-18,1)
Калий, ммоль/л		8,0 (7,4-8,2)	6,1 (5,9-6,4)	4,6 (4,3-4,7)
Натрий, ммоль/л		146,2 (143-147,6)	149,7 (146,4-151,1)	135,2 (133,3-137,8)
Креатинин, ммоль/л		184,8 (179,7-186,5)	164,6 (162,2-166,1)	161,2** (158,7-164,3)
MCM, у.ед.		1,555 (1,523-1,564)	1,432 (1,428-1,441)	0,981 (0,972-0,991)

Примечание: \* — значимые различия (p<0,05) средних величин в системном кровотоке (1 сутки) и контроле; \*\* — значимые различия (p<0,05) средних величин на 3-5 сутки по сравнению с 1 сутками.

Таблица 3

вые сутки. В подавляющем большинстве микрофлора была представлена грамм — варибельными палочками. Наиболее стабильно встречающимися ассоциациями явились *E. coli*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*. На 5 сутки течения послеоперационного периода, на фоне интестинальной декомпрессии, отмечено преимущественное снижение титра *E. coli* с  $10^{12}$  до  $10^5$  КОЕ/мл и *Acinetobacter* с  $10^8$  до  $10^4$  КОЕ/мл.

Поэтому, с целью уменьшения риска несостоятельности кишечных швов мы применили отсроченное межкишечное анастомозирование на период 2 — 3 суток. Для купирования воспаления брюшины и коррекции синдрома энтеральной применялись повторные санации брюшной полости с удалением фибрина и кишечная интубация с последующей промывкой для удаления микрофлоры и патологического экссудата из просвета кишечника. Всем пациентам первой группы во время релапаротомии были выполнены obstructive резекции тонкой кишки с отсроченным межкишечным анастомозированием [3,6].

Во время релапаротомии уточнялись характер, распространенность воспалительного процесса в брюшной полости, причина образования дефекта в стенке тонкой кишки. Выполнялась резекция пораженного участка тонкой кишки. Приводящий и отводящий участки кишки зашивались наглухо, погружаясь в кисетные швы. С целью декомпрессии тонкой кишки производилась назоинтестинальная интубация ее приводящих отделов. Операция заканчивалась санацией и дренированием брюшной полости. Через 24-48 ч выполнялась санационная релапаротомия «по программе». По мере стихания острого воспаления в брюшной полости (светлый экссудат, единичные налеты фибрина, уменьшение отека кишечной стенки, блестящий серозный покров) накладывался отсроченный межкишечный анастомоз «бок в бок» с использованием атравматического шовного материала.

При отсроченном анастомозировании у 25 (69,4%) пациентов был использован межкишечный энтероэнтероанастомоз, у 11 (32,6%) анастомоз был наложен с ободочной кишкой. Назоинтестинальная интубация при первичной санации брюшной полости была использована у всех больных. Время нахождения кишечного зонда в среднем составило 5 суток, из них 2 суток декомпрессия продолжалась и после наложения отсроченного анастомоза. Критериями для удаления зонда служили появление перистальтики кишечника, самостоятельного стула, снижение количества отделяемого по зонду. При наличии несостоятельности швов энтероэнтероанастомоза, острой перфорации тонкой кишки на фоне послеоперационного распространенного перитони-

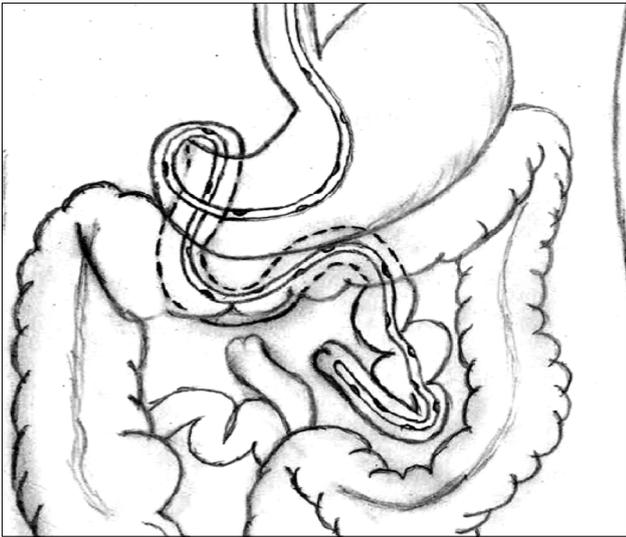


Рис. 3. Обструктивная резекция тонкой кишки (временное прекращение пассажа по кишечнику и наружное дренирование приводящей петли с помощью кишечной интубации).

та использование обструктивной резекции тонкой кишки с последующим отсроченным анастомозированием позволила добиться выздоровления у 28 (77,8%, 95% ДИ 60,8-89,9%) больных. Летальность составила 22,2%. При анализе результатов лечения больных 2 группы, которым проводилось зашивание перфоративного отверстия кишки, зашивание несостоятельности анастомоза, либо резекция тонкой кишки с наложением первичного анастомоза был зафиксирован рецидив перфорации у 24 из 36 оперированных больных. У них пришлось прибегнуть к повторным санациям, заши-

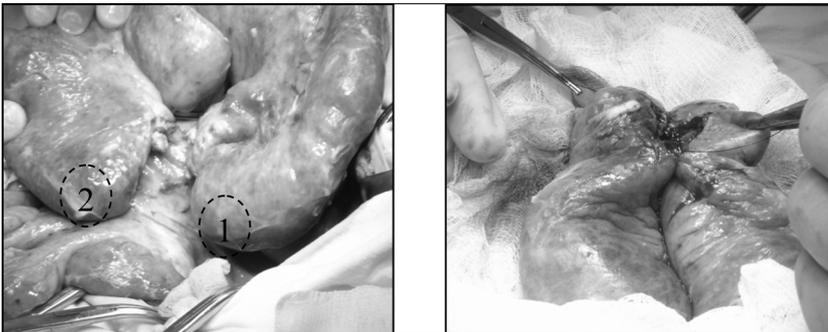


Рис. 4. Обструктивная резекция тонкой кишки с кишечной интубацией. Приводящая (1) и отводящая (2) культи погружены в кيسетные швы. Отсроченное межкисечное внутрибрюшное анастомозирование (справа).

© КУЛИКОВ С.В. — 2010

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОГО БАСЕЙНА ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ СТЕНОЗЕ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА

С.В. Куликов

(Ярославская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Павлов, кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, зав. — акад. РАМН, д.м.н., проф. Ю.В.Новиков и патологической анатомии, зав. — д.м.н., проф. К.И.Панченко)

**Резюме.** Изменения печени изучены у 25 щенков с моделью компенсированного стеноза, 8 животных с декомпенсированным стенозом легочного ствола и 10 контрольных собак соответствующего возраста. Материал подвергали гистологическому, морфометрическому, электрономикроскопическому и иммуногистохимическому исследованию. Цифровые данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия. Установлено, что при декомпенсированном стенозе легочного ствола и нарушения оттока венозной крови от печени, происходит снижение тонуса приносящих и выносящих сосудов, численность артерий с интимальной мускулатурой, мышечно-эластическими сфинктерами и полиповидными подушками снижается, а мышечные валики печеночных вен атрофируются. В артериях, венах и синусоидах, а также адаптационных структурах развивается грубый склероз. Вследствие этого наблюдается срыв адаптационных механизмов и развитие хронического венозного полнокровия печени.

**Ключевые слова:** стеноз легочного ствола, сосуды печени, морфология, декомпенсация.

ванию или резекции кишки. В 11 наблюдениях нам удалось спасти больных и достигнуть выздоровления. Летальность составила 36,1% (95% ДИ 20,8-53,8%).

Таким образом, резекция тонкой кишки с временным прекращением пассажа по кишечнику и наружным дренированием приводящей петли с помощью кишечной интубации (обструктивная резекция) позволяет быстро устранить источник инфицирования брюшной полости и программировать санации в целях уменьшения выраженности воспаления брюшины. Применение отсроченных анастомозов позволяет наложить соустье в условиях меньшей инфильтрации кишечной стенки, воспаления париетальной брюшины, синдрома энтеральной недостаточности. Это обеспечивает снижение частоты летальных исходов. Предложенный метод может широко использоваться при несформированных свищах тощей кишки, возникающих на небольшом расстоянии от связки Трейца.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Атаманов К.В., Левкин О.Ю., Атаманов В.В. и др. Профилактика несостоятельности кишечных швов ее последствий при распространенном гнойном перитоните в эксперименте. // Проблемы клинической медицины. — Барнаул. — 2007. — С. 141-142.
  2. Горский В.А., Шуркалин Б.К., Фаллер А.П. и др. Проблема надежности кишечного шва при перитоните и кишечной непроходимости. // Трудный пациент. — 2005. — Т.3. №4. — С.18-23.
  3. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия послеоперационного перитонита. — Иркутск, 1996. — 216с.
  4. Канишин Н.Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоятельностью кишечных швов. — М.: ПРОФИЛЬ, 2004. — 64с.
  5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины». // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76. №1. — С. 5-8.
  6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А. и др. Хирургическое лечение перитонита. // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5. №2. — С. 7-10.
  7. Hanisch E., Schmandza T.C., Encke A. Surgical strategies — anastomosis or stoma, a second look — when and why? // Langenbecks Arch. Chirurgie. — 1999. — Vol.384. №3. — P.239-242.
- Информация об авторах:** 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпишевского, 1, кв. 36. Лубянский Владимир Григорьевич — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор. Жариков Андрей Николаевич — ассистент, к.м.н. Тел.: (3852) 68-96-31. E-mail: zhar67@mail.ru.

**THE FEATURES OF STRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN HEPATIC VESSEL BASIN IN DECOMPENSATED STENOSIS OF PULMONARY TRUNK**

S. V. Kulikov  
(Jaroslavl State Medical Academy)

**Summary.** Changes in liver were studied in 25 puppies with modeled stenosis with compensation and 8 animals with decompensated stenosis of truncus pulmonalis. In the capacity for controlling we have used liver of 10 dogs. Material was tested by histology, morfometric, stereometric and electronmicroscopical measurements. We have figured that after stenosing the truncus pulmonalis and changing the decreasing circulation of hepar venosus blood tonus of arteries increases reflectory and resistance to circulation grows. While decompensated stenosis in hypoxia happens relaxation of outgoing and outgoing vessels, the quantity of arteries with adapting structures decreases (intime musculature, muscular-elastic sfincters and polipsimiilar pillows) and muscular formations of hepar veins atrophy. As the result of failure adapting mechanisms happens to be development of chronical venosus of liver.

**Key words:** truncus pulmonalis stenosis, liver vessels, morphology, decompensation.

В структуре врожденных пороков сердца изолированный стеноз легочного ствола является одним из самых распространенных и тяжелых [7,9,16]. Без своевременного оперативного вмешательства продолжительность жизни больных не превышает 25-30 лет [1]. Наиболее частыми причинами смерти при этой патологии являются сердечная недостаточность, пневмония, септический эндокардит и аритмии [7]. Скорость развития данных осложнений зависит от степени сужения сосуда, анатомических особенностей порока, а также индивидуальных возможностей правого желудочка.

Следует отметить, что важную роль при нарушении гемодинамики, свойственной стенозу легочного ствола, играет печень. Сосудистый бассейн этого органа, подвергаясь адаптивной перестройке, активно участвует в регуляции расстройств кровообращения [2,6,12]. Однако, в литературе, морфология декомпенсации кровообращения в печени при этом пороке, представлена описательно, без применения морфометрии, электронной микроскопии и иммуногистохимии [8].

**Цель работы:** установление закономерностей морфологических изменений печени при декомпенсированном стенозе легочного ствола и выяснение роли выявленных изменений в срыве компенсации расстройств кровообращения.

**Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели в эксперименте на 25 щенках, по ранее разработанной методике [10,11], создавали стеноз легочного ствола. Животных наблюдали от 6 до 24 месяцев. На протяжении этого срока у 8 из них появились признаки декомпенсации сердца с развитием гидроторакса, асцита, гидроперикарда, анасарки и застойного полнокровия внутренних органов. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. Всех животных выводили из эксперимента кровопусканием из бедренной артерии под эфирным наркозом, в соответствии с Хельсинской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Из различных отделов их печени вырезали кусочки в трех плоскостях, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Массону, Харту и импрегнировали серебром по Футу. Для электрономикроскопического исследования кусочки печени фиксировали в 2% глutarовом альдегиде на фосфатном буфере и заливали в эпоксидные смолы (смесь эпона и аралдита). Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные антитела к  $\alpha$ -SMA и CD34, ферментные авидино-биотиновые системы детекции и хромогенные субстраты (DAB и Nikel-DAB) фирмы Novocastra (Великобритания) [4]. Морфометрию всех попавших в поперечный срез артерий, воротных и печеночных вен выполняли с помощью винтового окуляр-микрометра типа МОВ-1-15 $^{\circ}$ , измеряя наружный диаметр и толщину их средней об-

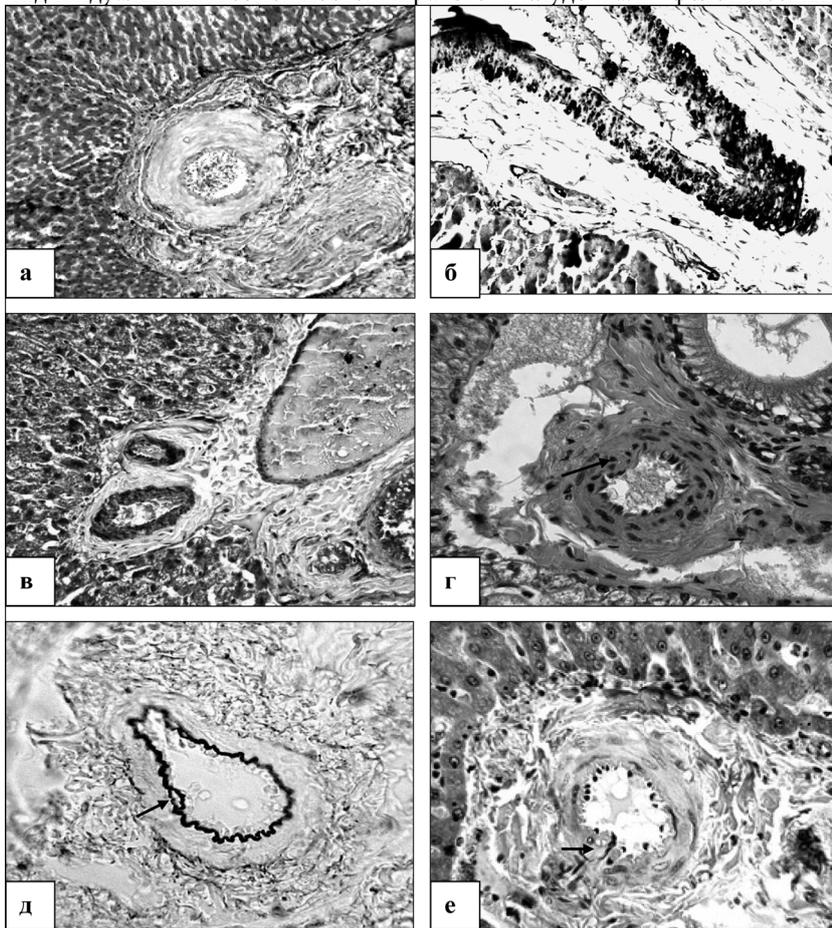


Рис. 1. Морфологические изменения сосудов печени в контроле (б) и при декомпенсированном стенозе легочного ствола (а,в,г,д,е).  
а — гиалиноз средней артерии печени. Окраска по Массону.  
б — высокая экспрессия  $\alpha$ -SMA в стенке средней артерии печени. Реакция с моноклональными антителами  $\alpha$ -SMA.  
в — низкая экспрессия  $\alpha$ -SMA в стенке мелкой артерии печени. Реакция с моноклональными антителами  $\alpha$ -SMA.  
г — пучок интимальной мускулатуры мелкой артерии печени (показан стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином.  
д — расщепление внутренней эластической мембраны мелкой артерии печени (показано стрелкой). Окраска фукселином по Харту.  
е — мышечно-эластический сфинктер, имеющий вид двух лепестков, в устье мелкой артерии печени (показан стрелкой).  
б,г,д,е —ув.200, а,в — ув.100.

Толщина средней оболочки сосудов печени ( $M \pm m$ ) в контроле и при декомпенсированном стенозе легочного ствола (в мкм)

Серия	Русло притока крови к печени							
	Артерии				Воротные вены уровня			
	Крупные	Средние	Мелкие	Артериолы	Крупных артерий	Средних артерий	Мелких артерий	Артериол
К	24,0±1,1	13,2±0,8	6,5±0,1	3,7±0,09	6,0±0,2	5,1±0,3	4,1±0,2	2,8±0,1
СТД P <sub>к</sub>	24,1±3,6 >0,05	12,6±0,7 >0,05	5,5±0,3 <0,05	2,2±0,1 <0,001	5,9±0,6 >0,05	4,0±0,2 <0,001	3,0±0,2 <0,001	2,4±0,3 >0,05
Серия	Русло оттока крови от печени							
	Печеночные вены							
	Крупные		Средние		Мелкие		Венулы	
К	6,2±0,3		4,4±0,1		3,2±0,1		2,7±0,1	
СТД P <sub>к</sub>	4,5 ±0,9 >0,05		2,6±0,1 <0,001		2,7±0,1 <0,05		1,9±0,1 <0,001	

Примечание: К — контроль, СТД — стеноз декомпенсированный. P<sub>к</sub> — сравнение с контролем.

лочки. Для определения уровня ветвления сосудов использовали ранее разработанную нами методику комплексного изучения сосудов печени [12]. В соответствии с этим все артерии были разделены на 4 группы: крупные (диаметром 125 мкм и более), средние (124-51 мкм), мелкие (50-21 мкм) и артериолы (20 мкм и менее). Внутривенные ветви воротной вены, в зависимости от калибра сопровождаемых ими артерий, также разбивали на вены уровня крупных артерий (190 мкм и более), средних артерий (189-110 мкм), мелких артерий (109-51 мкм) и артериол (50 мкм и менее). На 4 группы (крупные, средние, мелкие, венулы) были разбиты и печеночные вены: за основу был принят диаметр соответствующих воротных вен. В мелких артериях определяли количество миоцитов в меди. О размере этих клеток судили по величине их ядер [3]. В русле оттока крови от печени, на уровне собирающих печеночных вен, имеющих у собак особые мышечные валики, измеряли толщину последних. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы STATISTICA (версия 6) с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений. Результаты считали значимыми, если ошибка средней не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

При декомпенсированном стенозе легочного ствола у подопытных животных наблюдались выраженные структурные изменения сосудистого бассейна печени, к которому относится русло притока крови (ветви печеночной артерии и воротной вены), система микроциркуляции и русло оттока крови (ветви печеночных вен).

Печеночные артерии различного калибра имели истонченную среднюю оболочку и широкий просвет, а внутренняя эластическая мембрана их сглаживалась, что свидетельствует о снижении тонуса сосудов. Кроме того, обнаруживались артерии с признаками склеро-

Характеристика гладкомышечных клеток средней оболочки артерий печени в контроле и при декомпенсированном стенозе легочного ствола ( $M \pm m$ )

Характер серии	Длинник ядра в мкм	Поперечник ядра в мкм	Площадь Ядра в мкм <sup>2</sup>	Объем ядра в мкм <sup>3</sup>	Число клеток
К	7,6±0,10	4,1±0,04	24,3±0,40	71,5±2,00	9,7±0,80
СТД P <sub>к</sub>	7,7±0,2 >0,05	3,3±0,1 <0,001	20,6±0,9 <0,001	49,5±3,7 <0,001	4,7±0,3 <0,001

Примечание: К — контроль, СТД — стеноз легочного ствола декомпенсированный, P<sub>к</sub> — сравнение с контролем.

Таблица 1

за и гиалиноза, вследствие чего они имели более узкий просвет и однородную стенку, в которой определялись лишь отдельные гладкие миоциты (рис.1,а). При иммуногистохимическом исследовании в средней оболочке этих сосудов, при сравнении с контролем, происходило снижение экспрессии гладкомышечного актина  $\alpha$ -SMA, что отражает уменьшение количества гладких миоцитов (рис.1,б,в). В артериальном бассейне печени как контрольных, так и опытных животных выявлялись сосуды с адаптационными структурами в виде интимальной мускулатуры, мышечно-эластических сфинктеров и полиповидных подушек. Интимальная мускулатура была представлена отдельными лейомиоцитами, формировала пучки (рис.1,г), а также имела

вид сплошного, располагающегося по всему периметру артерии, коспроодольного слоя. Внутренняя эластическая мембрана в таких участках сосуда расщеплялась, образуя дубликатуру (рис.1,д). Мышечно-эластические сфинктеры располагались в местах разветвления артерий. Одни напоминали валик, который наполовину охватывал устье боковых ветвей и на продольном срезе образовывал только один лепесток, другие — в поперечном срезе устья боковой ветви имели вид замкнутого кольца, а в продольном состояли из двух лепестков, расположенных под углом друг к другу (рис.1,е). В области расположения данных образований эластическая мембрана сосуда также расщеплялась на два листка, между которыми находились гладкомышечные клетки, разделенные эластическими и ретикулиновыми фибриллами. Полиповидные подушки артерий имели круглую или овальную форму, а ножка их была представлена тонким шнуром, соединяющим упомянутые образования со стенкой сосуда. В таких случаях оно по внешнему виду напоминало полип. В зависимости от гистологического строения мы выделили 3 типа подушек. Подушки первого типа состояли из выступающего в просвет субинтимального слоя, покрытого эндотелием, иногда принимающего довольно причудливые формы. Подушки второго типа состояли из указанного инвагината (рис.2,а), содержащего переплетающиеся пучки гладкой мускулатуры, идущих в разных направлениях. Периферическая часть подушек третьего типа была построена из гладкомышечной, а центральная — из соединительной ткани, образованной волокнистыми структурами адвентиции и фибробластами. При декомпенсированном стенозе легочного ствола, в отличие от случаев с компенсированным пороком, артерии с вышеописанными структурами встречались значительно реже. Кроме того, во многих из них отмечались атрофия гладкой мускулатуры и выявлялись отчетливые признаки склероза и гиалиноза (рис.2,а). Ветви воротной вены оказывались резко полнокровными, расширенными, а стенка представлялась истонченной.

Таблица 2

В печеночных венах отмечалось резкое расширение просвета, выраженное полнокровие и истончение стенок. В крупных выносящих венах выявлялись атрофические изменения гладкой мускулатуры и признаки склероза.

Также выраженными представлялись изменения системы микроциркуляции печени. В частности, синусоиды долек этого органа были резко полнокровны. Базальная мембрана данных сосудов неравномерно утолщалась (рис.2,б). В перисинусоидальном пространстве Диссе откладывался коллаген (перисинусоидальный фиброз), что приводило к образованию непрерывной базальной мембраны, как у капилляра в других органах («капилляризация синусоидов»). Данные электронной микроскопии подтверждает иммуногистохимическое

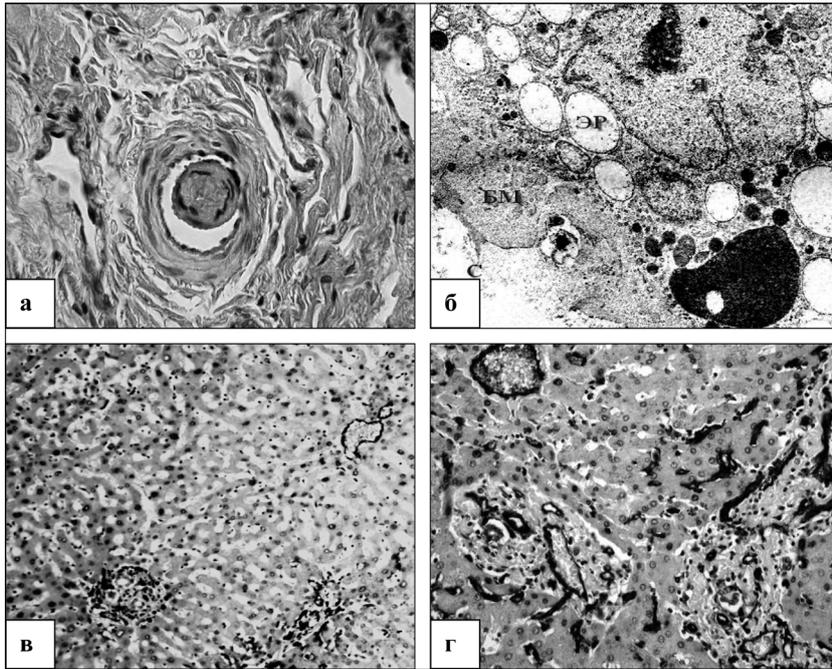


Рис. 2. Морфологические изменения сосудов печени в контроле (в) и при декомпенсированном стенозе легочного ствола (а,б,г).  
 а — склерозированная подушка второго типа средней артерии печени. Окраска гематоксилином и эозином.  
 б — неравномерное утолщение базальной мембраны синусоида. БМ — базальная мембрана, С — синусоид, Я — ядро, Лз — лизосомы, ЭР — эндоплазматический ретикулум.  
 в — отсутствие экспрессии CD34 в синусоидах. Реакция с моноклональными антителами CD34.  
 г — высокая экспрессия CD34 в синусоидах. Реакция с моноклональными антителами CD34.  
 а,г — ув.200, б — ув.32000, в — ув.100.

исследование с определением экспрессии CD34. В контроле, на мембране эндотелиальных клеток нет молекулы CD34 (рис.2,в), т.к. он fenestрированный, а базальная мембрана синусоидов прерывистая. При декомпенсированном стенозе легочного ствола, «при капилляризации синусоидов», эндотелий активно экспрессирует CD34 (рис.2,г).

Морфометрические данные показали, толщина средней оболочки в крупных и средних артериях не изменялась, по отношению к контролю, средняя же оболочка мелких артерий истончалась в 1,2 раза, а артериол — в 1,7 раза (табл.1). При определении параметров ядер гладких миоцитов мелких печеночных артерий оказалось, что длинник, по сравнению с контролем, не изменялся. Между тем, поперечник их уменьшался в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), площадь снижалась в 1,1 раза ( $p < 0,001$ ), объем — в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), а число клеток сокращалось в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) (табл.2). Толщина стенки воротных вен уровня крупных артерий была такой же, как в контроле, вен уровня средних и мелких артерий уменьшалась в 1,3 раза, а уровня артериол — в 1,2 раза (табл.1). Медия крупных печеночных вен и венул истончалась в 1,4 раза, средних артерий — в 1,7 раза, а мелких артерий — в 1,2 раза, по сравнению с контролем (табл.1). При морфометрии мышечных валиков печеночных вен оказалось, что их толщина уменьшалась с  $36 \pm 3,5$  мкм до  $31 \pm 2,8$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наши исследования показали, что моделирование декомпенсированного стеноза легочного ствола приводит к выраженным морфологическим изменениям сосудистого бассейна печени. Без своевременного устранения этого порока, при прогрессировании правожелудочковой недостаточности и венозного застоя в системе нижней полой вены, разви-

вается хроническая гипоксия, которая приводит к срыву ранее возникшей вено-артериальной реакции в сосудистом бассейне печени. Сущность этого универсального компенсаторного механизма заключается в том, что при увеличении давления в печеночных венах происходит повышение тонуса артерий, повышающих сопротивление кровотоку и способствующий сохранению гомеостаза в системе микроциркуляции [2,10,11]. При декомпенсированном стенозе легочного ствола, в условиях резко выраженной тканевой гипоксии [10], происходит снижение тонуса печеночных сосудов (русла притока и оттока крови от органа), а их средняя оболочка истончается. В основе этого, как показано нами с применением морфометрии и иммуногистохимии, лежит уменьшение числа и размеров гладких миоцитов. При расстройствах органного кровообращения, в порядке адаптации к гемодинамическому режиму, включается еще один механизм в виде образования в артериях специализированных структур, к которым относится интимальная мускулатура, мышечно-эластические сфинктеры и полиповидные подушки [11-14]. Источником их развития являются гладкие миоциты меди, мигрирующие в интиму через окна во внутренней эластической мембране [10,13,15]. Они обеспечивают регулирование движения крови по артериальной системе, в зависимости от уровня потребности в ней печеночных долек [12]. Численность адаптивных структур в артериальном русле печени, при стенозе легочного ствола в стадии декомпенсации, снижается по отношению к контролю, что обусловлено ослаблением миграционной способности гладких миоцитов в условиях гипоксии [10]. С течением времени, в сосудах и их гладкомышечных образованиях, развиваются склеротические изменения, что приводит к их функциональной несостоятельности, т.е. неспособности обеспечивать регуляцию нарушенной органной гемоциркуляции. Следует отметить, что склерозированные образования, выступая в просвет артерий, не только не участвуют в компенсации расстройств гемоциркуляции, но и становятся механическим препятствием для движения крови. В компенсации нарушенного печеночного кровообращения важна роль мышечных валиков печеночных вен [2,6,12]. В обычных условиях они депонируют кровь в органе, а при создаваемой нами модели стеноза легочного ствола, способствуют сдерживанию венозного застоя, за счет гипертрофии их гладкой мускулатуры и повышения тонуса. При декомпенсированном стенозе, как показано нами, происходит расслабление мышечных валиков печеночных вен с развитием их атрофии и склероза. Разрастание соединительной ткани отмечается не только в сосудах русла притока и оттока крови от печени, их регуляторных структурах, но и системе микроциркуляции. В синусоидах это ведет к неравномерному утолщению их базальной мембраны, перисинусоидальному фиброзу и развитию их «капилляризации» [5]. Все перечисленные изменения синусоидов способствуют уменьшению диффузии веществ из крови к гепатоцитам в результате развития капиллярно-паренхиматозного блока [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1991.  
 2. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки

по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. — М.: Медицина, 1971.  
 3. Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. — М.: Наука, 1979.

4. Киясов А.П. Современные технологии морфологических исследований. Методическое пособие для студентов, аспирантов и врачей патологов. — Казань: КГМУ, 2001.

5. Киясов А.П., Одинцова А.Х., Гумерова А.А., Газизов И.М. Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток больным хроническими гепатитами. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2008. — Т.3.№1 — С.70-75.

6. Мамырбаева Э.Ш. Пластические возможности кровеносных сосудов печени. — Фрунзе, 1980.

7. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. — СПб., Невский диалект, 2002.

8. Ржаницын В.В. Патоморфология экспериментального стеноза легочной артерии // Вопросы морфологии и патологии сердечно-сосудистой системы. — Ярославль: Ярославский медицинский институт, 1965. — С. 188.

9. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. — М., Медицина, 2005.

10. Шорманов И.С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации гемодинамики. // Бюллетень экспериментальной био-

логии и медицины. — 2004. — Т.137. №3. — С.332-375.

11. Шорманов И.С. Структурное ремоделирование сосудистого бассейна почек при экспериментальном стенозе легочного ствола. // Морфология. — 2004, Т.125. №1. — С. 40-44.

12. Шорманов С.В., Куликов С.В. Структурные изменения интраорганных артерий печени при коарктации аорты в эксперименте. // Морфология. — 2001. — Т.122. №4. — С.25-29.

13. Шорманов С.В., Яльцев А.В. Состояние артериальной системы почек при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения. // Архив патологии. — 1996. — Т.58. №1. — С.37-41.

14. Conti G. Sur La morphologie des anastomoses arterioveinnses et des dispositits regulateurs du courant sanguin // Ann. Anat. Pathol. — 1958. — N1. — P.5-32.

15. Imig J.D., Anderson G.L. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension. // Hypertension. — 1991. — V.17. N2. — P.317-322.

16. Wang S.F., Chan F.Y., Cinkotta R.B. Factor influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases // Ultrasound Opstet Ginecol. — 2003. — P.19-25.

**Информация об авторах:** 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, e-mail: kulik.doc@rambler.ru  
Куликов Сергей Владимирович — ассистент, к.м.н.

© МАШАРИПОВ А.С., ИСКАНДАРОВА А.И. — 2010

### ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ДАВНОСТИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ИЗМЕНЕНИЯМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

А.С. Машарипов, А.И. Искандаров

(Ташкентский педиатрический медицинский институт, и.о. ректор — д.м.н., проф. А.И. Искандаров,  
кафедра судебной медицины и медицинского права, зав. — д.м.н., проф. А.И. Искандаров;  
Хорезмское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник — )

**Резюме.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из важнейших аспектов исследования в судебной медицине, что обусловлено большой частотой, трудностями диагностики и тяжестью её течения, нередко с летальным исходом. В связи с этим, авторами изучены возможности определения давности получения травмы по морфологическим изменениям внутренних органов. Материалом для исследования послужили 140 случаев тяжёлой ЧМТ со смертельным исходом. Выявлено, что, по характерным морфологическим изменениям в лёгких, печени и почках, можно определить время получения ЧМТ.

**Ключевые слова:**

### EXPERT EVALUATION OF REMOTENESS FOR CRANIAL INJURY BY MORPHOLOGICAL CHANGES IN INNER ORGANS

A.S. Masharipov, A.I. Iskandarov  
(Tashkent Pediatric Medical Institute)

**Summary.** Cranial injury (CI) is one of the most important aspects of study in forensic medicine, that caused by large frequency, difficulties of diagnostics and severity course, often with lethal outcome. In connection with it authors studied possibilities of remoteness trauma by morphological changes of inner organs. The material for research were 140 cases of severe CI with lethal outcome. It was revealed, that by characteristic morphological changes in lungs, liver and kidney, the time of taking CI can be determined.

**Key words:** forensic medicine, cranial injury, morphological changes.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из важнейших аспектов исследования в судебной медицине, что обусловлено большой частотой, трудностями диагностики и тяжестью её течения, нередко с летальным исходом [5,6].

ЧМТ оказывает генерализованное воздействие на организм, вызывая общую адаптационную реакцию, проявляющуюся в комплексе патофизиологических, биохимических и морфологических изменений не только в зоне непосредственного механического повреждения, но и в различных системах организма [2, 3].

Для судебно-медицинской экспертизы большое значение имеет определение времени, прошедшего с момента нанесения ЧМТ, т.е. давности получения травмы, но в настоящее время эта проблема недостаточно разрешена [1].

**Целью** данного исследования является определение давности получения травмы по морфологическим изменениям внутренних органов.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 140 случаев тяжёлой ЧМТ со смертельным исходом. Из них в 53 (37,86%) случаях смерть наступила быстро, на месте травмы, в 11 (7,86%) случаях смерть регистрировалась при поступлении в стационар, а в остальных 76 (54,28%) случаях смерть наступала в стационаре в различные сроки после получения ЧМТ.

В настоящее исследование вошли лишь те случаи ЧМТ, где время травмы и наступления смерти было известно, так как продолжительность жизни пострадавших служила основным критерием при изучении морфологических изменений во внутренних органах после получения ЧМТ.

Наиболее уязвимыми при ЧМТ являются т.н. «шоковые» органы — лёгкие, печень, почки. В связи с этим, в первую очередь, были изучены морфологические изме-

нения в этих органах в зависимости от времени их переживания после получения смертельной ЧМТ.

В большинстве случаев смерть наступала от тяжёлой ЧМТ в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) — 57 (40,71%) случаев, бытовой травмы — 40 (28,5%), падения с высоты — 30 (21,4%), железнодорожных происшествий — 8 (5,7%), и в 5 (3,6%) случаях обстоятельства травмы были неизвестны.

Из 140 случаев в 96 ЧМТ были получены мужчинами, а в 44 — женщинами. В момент травмы 10,2% пострадавших находились в состоянии алкогольного опьянения.

Судебно-медицинское вскрытие трупов обычно производили в первые часы после наступления смерти, но не позднее одних суток. Кусочки внутренних органов фиксировали в 12% нейтральном формалине, срезы парафинных блоков окрашивали гематоксилин-эозином по Ван-Гизону и Маллари.

Поскольку развитие патологического процесса всегда вызывает изменения состава крови в виде перераспределения её форменных элементов в сосудах и тканях, нами было изучено распределение зернистых лейкоцитов в тканях лёгких, печени и почек у 86 трупов лиц, погибших от ЧМТ в различные сроки.

Гистологическому исследованию подвергали внутренние органы и костный мозг поясничных позвонков и грудины, что позволило установить особенности тканевого распределительного лейкоцитоза в различные сроки после ЧМТ.

### Результаты и обсуждение

Основной акцент в данной работе был сделан на оценку морфологических изменений во внутренних органах в динамике, в зависимости от срока продолжительности жизни больных после ЧМТ. В связи с этим весь материал был разделён на 6 групп (табл. 1).

При изучении динамики морфологических изменений внутренних органов, в качестве исходных данных служили случаи быстрой смерти («смерть на месте») после ЧМТ, при которой ещё не проявляются патологические изменения во внутренних органах.

При наступлении смерти через 2 часа после ЧМТ, в исследуемых органах (лёгкие, печень, почки) обнаруживались проявления начальных этапов шоковой реакции и складывались они преимущественно из расстройства кровообращения. Кроме того, отмечались наложения на шоковые изменения признаков, характерных для непродолжительного агонального периода.

Через 12 часов после травмы черепа, признаки шоковой реакции во всех исследуемых органах достигали наиболее выраженной формы. Суть данных изменений заключается в выраженных нарушениях гемодинамики с нарушением гемодинамики сосудов, а также в возникновении очаговой жировой дистрофии в печени и в почках.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бадмаева Л.Н. Лабораторные методы установления давности черепно-мозговой травмы в судебной медицине. // Судебно-медицинская экспертиза. — М., 2003. — № 1. — С. 37-39.
2. Еселев М.М., Романова Т.П. О морфологических изменениях печени экспериментальных животных при некоторых экспериментальных состояниях // Инфекционная и неинфекционная гастроэнтерология. — Саратов, 1989. — С.159-163.
3. Ермеков Ж.М. Иммунология при черепно-мозговой травме // Вопросы нейрохирургии. — М., 1997. — № 2. — С. 23-25.
4. Иванов Д.Е., Пучиньян Д.М., Нинель В.Г. и др. Особенности изменений активности оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в

Таблица 1  
Распределение потерпевших от ЧМТ в зависимости от продолжительности жизни после получения ЧМТ

№	Группы	n	%	Время, прошедшее после получения ЧМТ (до наступления смерти)
1	2	3	4	5
1.	I группа	52	37,14	«Смерть на месте»
2.	II группа	11	7,8	Смерть через 2 часа
3.	III группа	11	7,8	Смерть через 12 часов
4.	IV группа	13	9,29	Смерть через 24 часа
5.	V группа	12	8,57	Смерть через 48 часов
6.	VI группа	41	29,28	Смерть через 72 часа и более
Всего		140	100	

Морфологические изменения в исследуемых органах при смерти через 24 часа после ЧМТ сводились к усилению дистрофических изменений, которые носили уже диффузный характер, в печени и в почках, к жировой дистрофии органов, присоединялась и белковая диффузная дистрофия гепатоцитов, а также наблюдались очаги некроза паренхимы печени. В почках также имели место дистрофические и некробиотические процессы, которые носили обширно-очаговый характер.

Характерной особенностью периода смерти через 48 часов после ЧМТ было некоторое снижение морфологических проявлений, характерных для шоковой реакции и усиление дистрофических процессов в печени и почках. В лёгких наблюдались явления очагового ателектаза, чередующиеся с эмфиземой лёгких.

При смерти через 72 часа отмечались явления деструкции органов с элементами регенерации. В данный период переживания организма выражена не сосудистая реакция, а дистрофические изменения эпителиальной выстилки, приводящие к некрозу и влекущие за собой печёчно-почечную недостаточность, входящую в комплекс причин гибели потерпевших от ЧМТ.

Удлинение агонального периода за счёт реанимационных (противошоковых) мероприятий, зачастую, ведёт к очаговым, а затем и диффузным гипоксическим повреждениям паренхиматозных органов, нарушению проницаемости сосудистых стенок, с последующими периваскулярными отёками и кровоизлияниями.

Таким образом, в терминальном периоде после тяжёлой ЧМТ морфологические изменения во внутренних органах зависят от времени переживания организма: при быстрой смерти каких-либо характерных патологических изменений при световой микроскопии мы не наблюдали, в дальнейшем морфологическая картина патологических изменений развивается по следующей схеме — воспаление → (шоковая реакция) → дистрофические изменения → некробиоз → некроз → регенерация. Следовательно, по характерным морфологическим изменениям в лёгких, печени и почках можно определить время получения ЧМТ.

крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. // Клиническая лабораторная диагностика. — М., 2001. — № 5. — С. 40-41.

5. Лисяный А.И., Радзиевский А.А., Головкин О.Ю. Черепно-мозговая травма как пусковой механизм формирования вторичного иммунодефицита и возможность его коррекции // Нейрохирургия. — Киев, 1990. — № 23. — С.58-64.

6. Лисяный А.И., Черненко Т.М., Комиссаренко С.В. и др. Определение нейроспецифических белков в крови больных с закрытой черепно-мозговой травмой и их диагностическое значение // Журнал невропатологии и психиатрии. — М., 1993. — № 2. — С.50-52.

**Информация об авторах:** Республика Узбекистан, Ташкент — 100052, ул. А.Ходжаева, д. 54.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра судебной медицины и медицинского права.

Искандаров Алишер Искандарович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

Машарипов Азамат Сабинович — зав. отделом судебной биологии Хорезмского областного бюро СМЭ.

Тел. раб. (8-371) 262-33-64, дом. (8-371) 235-92-08. Факс (8-371) 262-33-14. E-mail iskandarov50@mail.ru

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ПЕРИИМПЛАНТАТНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ДЕНТАЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ В ЛУНКУ УДАЛЕННОГО ЗУБА

М.В. Котенко

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,  
ректор — д.м.н., проф. А.В. Колбаско)

**Резюме.** В эксперименте на 6 животных (2 группы по 3 свиньи в каждой группе) изучена зависимость регенерации кости при имплантации цилиндрических четырехкорневых с опорным конусом и пластинчатых гребешковых имплантатов с эффектом памяти формы в лунку (клыков нижней челюсти) и через лунку свежее удалённых зубов с использованием остеопластического материала и без использования коллапана-Л. Выявлено, что применение коллапана-Л (группа №1) ускоряет процессы регенерации периимплантных тканей, обеспечивает устойчивую фиксацию дентальной конструкции в кости через 3 месяца после операции, что может иметь значение при определении сроков протезирования и особенностей протезной конструкции.

**Ключевые слова:** лунка зуба, имплантация, периимплантные ткани.

## DENTITION RECONSTRUCTION USING ENDOSSEOUS-SUBPERIOSTAL IMPLANTS

M. Kotenko

(State Regional Institution Dispensary-Polyclinic Department The Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education, the Federal Agency of Public Health and Social Development, Traumatology and Orthopaedics Subdepartment, Novokuznetsk city)

**Summary.** In experiment on 6 animals (2 groups of 3 pigs each) the bone regeneration dependence was investigated in implantation of cylindrical tetra-rooted with supporting cone and lamellar crest-shaped implants with shape memory effect to a socket (lower jaw canines) and through the socket of just-pulled teeth using osteoplastic material and without using collapan-L. It was diagnosed that using collapan-L (group #1) periimplant tissues regeneration processes were quickened, resistant fixation of dental structures in bone was provided within 3 months after the implantation, what can be important in determination of the prosthetics time and prosthesis structure characteristics.

**Key words:** alveolar socket, implantation, endosseous-subperiosteal tissues.

Известно, что после удаления зуба в результате вертикальной и горизонтальной атрофии альвеолярного отростка в зоне дефекта убыль объёма костной ткани достигает 1/6-1/3 от первоначальных размеров с образованием седловидного дефекта гребня [2]. В процессе протезирования с применением метода дентальной имплантации в связи с уменьшением вертикального и горизонтального размеров альвеолярного отростков выбор типоразмеров дентальных конструкций существенно сокращается. В процессе протезирования возникает косметический дефект в области дефекта на месте удалённого зуба [3, 6, 7, 8].

Предложен метод экспресс-имплантации в лунку удалённого зуба с использованием винтовых конструкций из титана [4] и цилиндрических имплантатов с эффектом памяти формы [5]. Доказано, что процессы формирования и перестройки костной ткани находят в прямой зависимости от функциональных нагрузок. Восстановление жевательной способности в ближайшие сроки после утраты зуба (зубов) предотвращает атрофию альвеолярного отростка в области лунки удалённого зуба [1, 8]. Однако, малоизученна морфология регенерата в области имплантатов с эффектом памяти формы, установленных в лунку и через лунку свежее удалённого зуба, влияние остеопластических материалов на качество новообразованной ткани.

**Цель исследования:** изучить в эксперименте структуру периимплантных тканей в области цилиндрических и пластинчатых дентальных конструкций с эффектом памяти формы, влияние коллапана-Л на качество регенерата.

### Материалы и методы

В эксперименте задействовано 6 животных (свиней) в возрасте 1,5 месяца, весом 25-20 кг. В группе животных №1 в процессе установки в лунку и через лунку удалённого зуба имплантатов использовали коллапан-Л (с размером гранул №2), в группе животных №2 пластические материалы не использовали. Хирургическое

вмешательство и наблюдение за животными выполняли в условиях вивария ГОУ ДПО Новокузнецкий ГИУВ. Анестезиологическое пособие, наблюдение за животными до и после операции, эвтаназию с использованием электрошока осуществлял дипломированный врач-ветеринар в соответствии с действующим законодательством РФ, согласно Хельсинской декларации и приказа Минздрава по работе с экспериментальными животными.

Для эксперимента изготовлено 6 цилиндрических четырёхкорневых имплантата с опорным конусом, высотой внутрикостного тела 8 мм, диаметром 3,5 мм и 6 пластинчатых четырёхкорневых имплантата высотой внутрикостного тела 8 мм, горизонтальным размером 25 мм. Активные элементы имплантатов с эффектом памяти формы оппозитно разведены на расстояние 2 мм. Высоту внутрикостной головки имплантата выполняли в точном соответствии с высотой коронки клыка экспериментального животного.

Анестезиологическое пособие: через 30 минут после премедикации внутривенно вводили 1 мл диазепама и 10 мл каллипсола. В области хирургического доступа выполняли местное обезболивание раствором мепивокаина (1мл — 30 мг). С помощью щипцов удаляли правый и левый клыки нижней челюсти. Фрезой 3,4 мм диаметра лунку удалённого клыка справа углубляли на 2,0 мм. У животных группы №1 лунку рыхло заполняли гранулами коллапана-Л. Цилиндрический стерильный имплантат с опорным конусом охлаждали хладогентом Frisco-spray, активные лепестки сводили в единый с телом контур и устанавливали в подготовленное ложе на 1 мм ниже уровня гребня альвеолярного отростка. Спинку имплантата укрывали гранулами коллапана-Л, слизистую мобилизовали и накладывали два узловых шва.

Слева через лунку удалённого зуба по гребню выполняли линейный разрез с послабляющими разрезами по скатам альвеолярного отростка. Слизисто-надкостничный лоскут отслаивали и с помощью шаблона пластинчатого гребешкового имплантата определяли позиционирование имплантата таким образом, чтобы

не менее половины длины имплантата размещались вне лунки удалённого зуба. Через лунку удалённого зуба в альвеолярном отростке с помощью фрезы диаметром 1 мм формировали имплантатное ложе. Лунку зуба заполняли гранулами коллапана-Л. После охлаждения до 0-1°C конструкцию деформировали приводя активные лепестки и устанавливали в подготовленное ложе. Щелевидные пространства между костью и конструкцией заполняли коллапаном и ушивали слизисто-надкостничный лоскут.

Оперированные животные после выведения из наркоза содержались в специальных помещениях общей площадью 15 м<sup>2</sup>, оборудованном душем, вентиляцией. Осуществлялась регулярная влажная уборка, купание поросят. Через 3 часа после операции первое кормление молочной овсяной кашей. Ректальная температура 38,8-39,0° соответствовала норме. Животные были активны. Осмотр ветеринаром ежедневный. Через 7 суток из послеоперационного блока свиньи переведены в тёплые вентилируемые помещения. Каждая группа животных содержалась в отдельных вольерах с указанием номера эксперимента.

Кормление свиней с 1,5 до 3 месяцев кашей из различных зерновых и с овощами 3 раза в день. Питьё обеспечивалось чистой водой из автопоилок.

Раны зажили через 5 суток после операции. Расхождения швов, нагноения не было ни в одном случае. Свиньи росли в соответствии с функциональной нормой.

Через 3 месяца после операции имплантации животные под наблюдением ветеринара выведены из эксперимента с использованием электрошока, вес животных перед забоем 60-70 кг. После констатации смерти у животных вычленили нижнюю челюсть, освобождали от мягких тканей. Степень фиксации имплантатов в альвеолярном отростке проверяли механически: путём раскачивания и дистракции с помощью крапюнных щипцов. Положение всех имплантатов было стабильным. Признаки воспаления десны в области шеек имплантатов отсутствовали.

С помощью дисковой пилы в поперечном, а затем в продольном направлении нижнюю челюсть пересекали на уровне имплантата. Для гистологического исследования забирались блоки тканей прилежащих к телу, основанию имплантата и из интактной области. Костные блоки маркировали и заливали 7%-ым раствором нейтрального формалина. Гистологические препараты (окраска гематоксилином и эозином) подвергали микроскопическому исследованию.

### Результаты и обсуждение

В группе животных №1 (имплантация выполнена с применением коллапана-Л) конструкции окружает

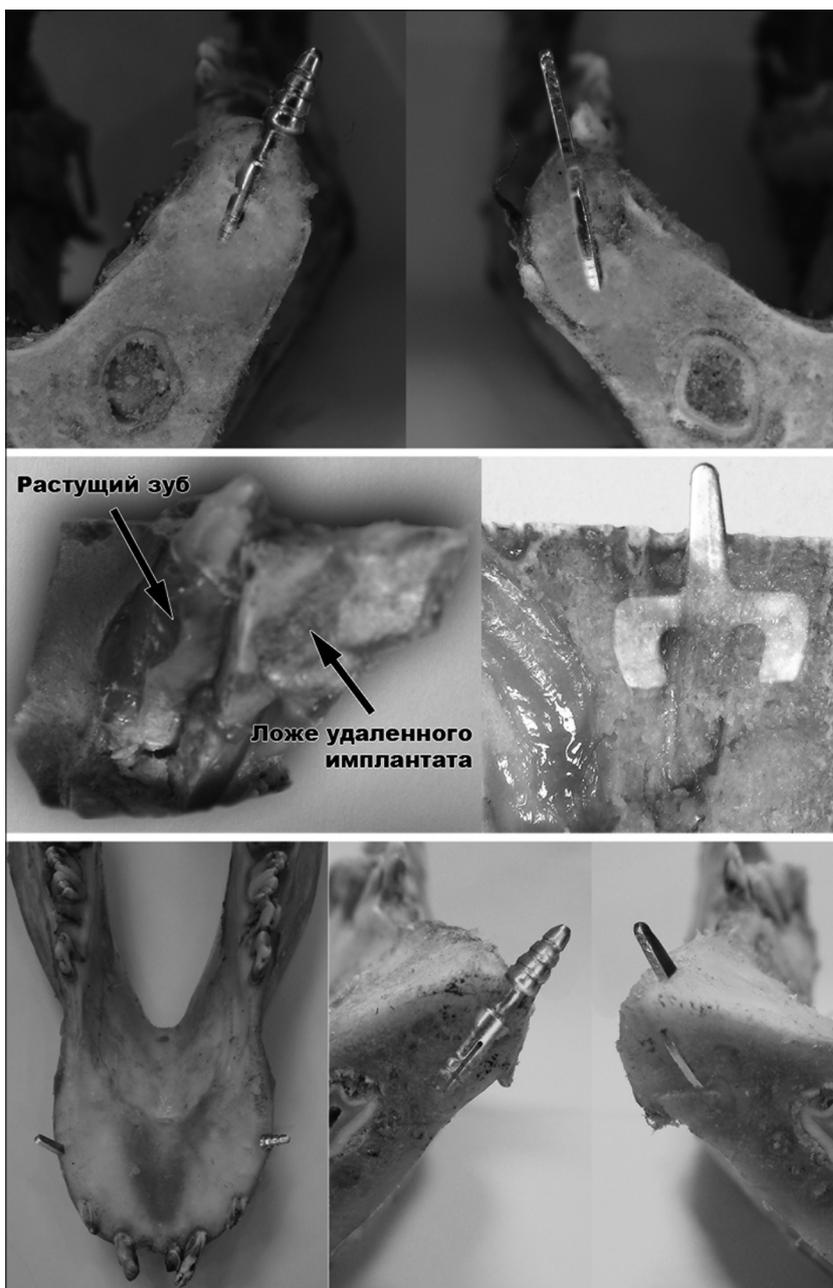


Рис. 1. Нижние челюсти экспериментальных животных:  
 а — на распилах челюсти у животных группы №1 имплантаты окружены костной тканью. Костный блок после продольного раскалывания и извлечения имплантата. Формирование зуба, стоящего рядом с имплантатом, не нарушено;  
 б, в — образец нижней челюсти экспериментального животного группы №2. Имплантаты окружены по периметру костной тканью с включениями плотной хрящевой ткани. Характер остеоинтеграции пористого имплантата через 1,5 года после операции:

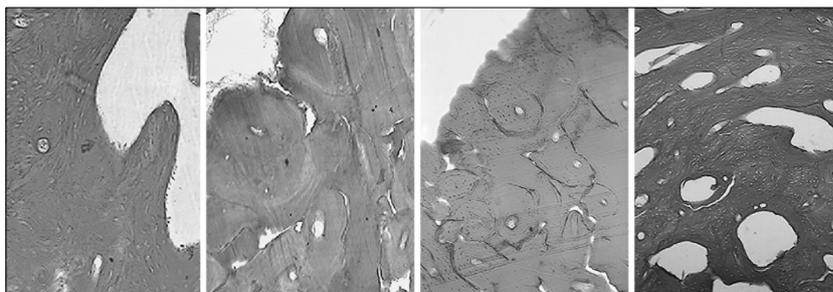


Рис. 2. Гистологические препараты костной ткани:  
 а — области ножек пластинчатого имплантата установленного в лунку удаленного зуба;  
 б — области ножек имплантата установленного в альвеолярный отросток;  
 в — костная ткань в области конусовидного расширения цилиндрического имплантата;  
 г — костная ткань; в области основания имплантата.

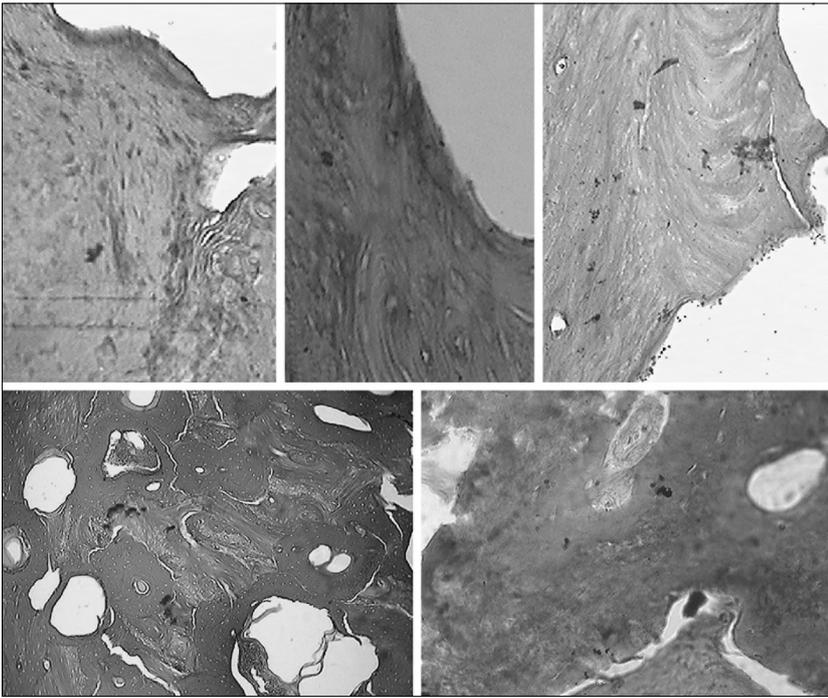


Рис. 3. Гистологические препараты (группа №2) тканей, прилежащих к поверхности пластинчатого имплантата:

- а — в области лунки зуба;  
 б — препарат тканей, прилежащих к лунке;  
 в — препарат тканей вне лунки зуба;  
 г — препарат тканей в области цилиндрического имплантата;  
 д — препарат ткани в области ножек цилиндрического имплантата.

костная ткань, которая не отличалась от окружающей кости. От внутрикостного тела цилиндрического имплантата костную ткань отделяли с трудом. В области ножек пластинчатого гребешкового имплантата стоящих в лунке зуба структура костной ткани была более рыхлая (ячеистая), но от конструкции отделялась лишь с помощью скальпеля.

В группе животных №2 (имплантация без использования коллагана-Л) положение дентальных конструкций в челюсти было устойчивым, подвижность отсутствовала. После пересечения нижней челюсти на границе имплантат-кость выявлено, что к цилиндрическому имплантату прилежит костная ткань одинаковой структуры с соседними участками кости нижней челюсти. Вокруг пластинчатого гребешкового имплантата наблюдались участки достаточно плотной хрящевой ткани и костной ткани пластинчатого характера (рис. 1). После продольного раскалывания челюсти выявлено, что формирование стоящего рядом с имплантатом зуба не нарушено (рис. 1, б).

При исследовании гистологических препаратов у животных группы №1 выявлено, что на препаратах из срезов в области лунки зуба пластинчатый гребешковый имплантат окружает новообразованная костная ткань с выраженной трабекулярной сетью, значительным количеством сосудов, клеточных элементов (рис. 2, а). На препаратах, выполненных из срезов на уровне ножек пластинчатых гребешковых имплантатов, установленных вне лунки зуба, костная ткань зрелая со сформировавшимися остеонами, по большей части не закрытыми. Сосудов и клеточных элементов незначительное количество, в основном по периферии препаратов. Между остеонами очаги минерализации (рис. 2, б). На препаратах кости, прилежащей непосредственно к телу цилиндрического имплантата, просматривается тонкая каёмка рыхлой соединительной ткани. Костная ткань включает закрытые и незакрытые остеоны с широкими пространствами межклеточной ткани, богатой клеточными элементами.

Клеточных элементов особенно много в областях непосредственно прилежащих к имплантату. При изучении препаратов, выполненных из срезов в области основания цилиндрических имплантатов, определяется новообразованная губчатая кость ячеистой структуры со значительным количеством клеточных элементов, выраженной трабекулярной сетью, очагами оссификации в межклеточном веществе (рис. 2, в, г).

В результате изучения гистологических препаратов животных группы №2 выявлено, что в области лунки зуба, пластинчатый гребешковый имплантат окружает значительной толщины соединительнотканная капсула, к которой прилежит новообразованный регенерат на стадии перестройки хрящевой ткани в костную. По периферии препаратов просматривается трабекулярная сеть, которая неравномерно в виде отрочков внедряется в хрящевую ткань с включениями соединительной ткани (рис. 3).

Вне лунки зуба имплантат окружает капсула с продольно ориентированными толстыми коллагеновыми волокнами, бедная клеточными элементами. Под капсулой определяется новообразованная костная ткань, богатая сосудами и клеточными элементами, единичными формирующимися остеонами, широкими промежутками межклеточного вещества со значительным числом клеточных элементов, участками минерализации (см рис. 3). В области спинки пластинчатого гребешкового имплантата сформирована новообразованная костная ткань в виде козырька с радиарной ориентацией трабекул, значительным количеством клеточных элементов, число которых возрастает к центру препаратов. Просматриваются включения хрящевых клеточных элементов в виде отдельных групп. Промежутки межклеточного вещества широкие с участками минерализации. По периферии препаратов структура костной ткани приобретает характерный вид пластинчатой кости (рис. 3, в).

На гистологических препаратах, изготовленных из тканей, взятых в области цилиндрических четырёхкорневых имплантатов у животных группы №2 выявляется характерный вид кортикальной кости, которая граничит с новообразованной губчатой костью (рис. 3, г). На препаратах из срезов тканей в области ножек имплантата губчатая кость с множеством сосудов, в том числе значительного калибра, выраженной трабекулярной сетью с широкими промежутками межклеточного вещества с участками минерализации (рис. 3, д).

Степень минерализации костной ткани в качестве косвенного признака её зрелости определяли по содержанию элементов кальция и фосфора в биологических пробах перимплантатных тканей интактного участка кости у животных группы №1 и №2 через 3 месяца после операции имплантации.

Анализ присутствия элементов кальция и фосфора у подопытных животных проводили с использованием

Таблица 1

Содержание элементов фосфора и кальция в перимплантатных тканях и интактной области нижней челюсти экспериментальных животных

Химические элементы	Интактная область нижней челюсти	Группа №1 (M±m)		Группа №2 (M±m)	
		Область лунки зуба	Область вне лунки зуба	Область лунки зуба	Область вне лунки зуба
P	56,3±3,4	43,9±2,8	55,9±3,2	30,6±6,7	56,4±2,8
Ca	120±5,2	105±3,6	115±5,8	88,7±4,2	115±1,3

спектрометра Quant'X 600. Количественный элементный анализ в биопробах осуществляли по зависимости интенсивности рентгеновского характеристического излучения от концентрации элемента с использованием калибровочных кривых, определяемых экспериментально. Относительная погрешность количественного анализа не превышала 0,01%. Сравнительная оценка количественного содержания элементов кальция и фосфора изученных образцов свидетельствует, что минерализация периимплантных тканей в области лунки удаленного зуба существенно выше у экспериментальных животных группы №1 по сравнению с аналогичными образцами в группе животных №2. (табл. 1) Критерий Стьюдента позволяет признать различия между группами статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты экспериментального исследования свидетельствуют, что у животных группы

№2 через 3 месяца после установки пластинчатых гребешковых имплантатов через лунку свежее удаленного зуба без использования остеопластического материала на гистологических препаратах, взятых из периимплантных тканей в области лунки зуба, определяется значительное количество хрящевой и соединительной ткани, костными балками развивающимися энхондрально, со значительным снижением минерализации регенерата. При использовании остеопластического материала через 3 месяца структура и минерализация регенерата практически соответствует интактной кости нижней челюсти.

Таким образом, использование остеопластического материала (коллапан-Л) улучшает морфологию периимплантных тканей. Через 3 месяца после имплантации с применением коллапана-Л минерализация костного регенерата в области лунки зуба соответствует нормальной костной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Antitua E. Реставрация с опорой на имплантаты для жевательных зубов // Новое в стоматологии. — 2008. — №2. — С. 72-82.
2. Beschmidt Sm., Bock H.-J. Полная санация верхней челюсти // Новое в стоматологии. — 2008. — №8. — С. 64.
3. Богатов А.И., Ревякин А.И., Схабицкий Е.В. Способ и набор устройств для осуществления мягкого синус-лифтинга в сочетании с одномоментной имплантацией // Рос. вестн. ден. тальной имплантологии. — 2003. — №3/4. — С. 20-23.
4. Кулаков О.Б., Докторов А.А. Применение различных материалов для костной пластики дефектов альвеолярного отростка челюстных костей // Институт стоматологии. — 2004. — №3. — С. 20-23.

5. Макарьевский И.Г. Внутрикостные имплантаты с памятью формы в лечении частичной адентии верхней челюсти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новокузнецк, 2001. — 24 с.
6. Павличенко К.А., Кики Ф.Р. Одномоментная имплантация в сочетании с процедурой синус-лифтинга и применением костных материалов // Dental market. — 2003. — №2. — С. 14-15.
7. Родригес А., Анастасов Ж.Е., Ли Н. Синус-лифтинг смесью депротенизированной бычьей кости и обогащенной тромбоцитами плазмы с одновременной установкой имплантатов // Современная стоматология. — 2004. — №1. — С. 51-56.
8. Темерханов Ф.Т., Анастасов А.Н. Сравнительная характеристика методов субантральной имплантации // Клиническая имплантология и стоматология. — 2002. — № 1-2. — С. 16-20.

**Информация об авторах:** 654034, Кемеровская область. г. Новокузнецк, ул. Шестакова, 14.  
Котенко Мария Викторовна — аспирантка кафедры челюстно-лицевой хирургии.  
Тел./факс: (3843) 37-73-84, e-mail: lotos200@mail.ru

© ДМИТРИЕВ В.В., КОНЕВ В.П. — 2010

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ЛИЦ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.В.Дмитриев, В.П.Конев

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра судебной медицины с курсом правоведения, зав. — д.м.н., проф. В.П. Конев)

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ оптической плотности кости нижней челюсти у лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и без таковой. Оценена морфологическая структура нижней челюсти при ДСТ, а так же особенности течения и сроки консолидации переломов. Установлено, что пациенты с ДСТ имели значительно меньшую оптическую плотность и морфометрические показатели, нежели пациенты без ДСТ, более тяжелую форму травмы с посттравматическими осложнениями, ведущих к более поздним срокам консолидации переломов и удорожанию лечения. Дана судебно-медицинская оценка.

**Ключевые слова:** перелом нижней челюсти, дисплазия соединительной ткани, оптическая плотность кости, консолидация, судебно-медицинская оценка.

## MEDICO-LEGAL ESTIMATION OF FRACTURE OF LOWER JAW IN PERSONS WITH DYSPLASIA OF CONNECTING TISSUE

V.V. Dmitriev, V.P. Konev  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The comparative analysis of optical density of a bone of the lower jaw in persons with dysplasia of connecting tissue (DCF) and without that is carried out. The morphological structure of the lower jaw is estimated in DCF, and as features of a cause and terms of consolidation of fracture. It is established, that patients with DCF had considerably smaller optical density and morphometrics indicators, rather than patients without DCF, more severe form of a trauma with posttraumatic complications, leading to later terms of consolidation of fracture and treatment rise in price.

**Key words:** fracture of the lower jaw, dysplasia a connecting fabric, optical density of a bone, consolidation, a medico-legal estimation.

Известно, что среди травм лица, наиболее часто встречаются переломы нижней челюсти ввиду высокой вероятности ее для травматического контакта. По обобщенным данным клиник различных регионов России,

переломы нижней челюсти встречаются в 34-90,9% случаев челюстно-лицевых травм. Более 75% пациентов с переломами нижней челюсти работоспособное население в возрасте до 30 лет. В связи с тем, что локализа-

ция перелома, характер и степень смещения костных отломков не всегда объясняют разнообразие вариантов течения посттравматических изменений при переломах нижней челюсти, достаточно часто возникает вопрос о связи осложнений или патологической регенерации с травмой или предсуществующей патологией соединительной ткани [4,5,8,9].

В литературе практически отсутствуют данные о структуре и механизме переломов в условиях, когда костный и мягкий скелет изменен диспластическим процессом. Клиническими наблюдениями установлено, что при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) количество осложнений и неудач оперативных вмешательств увеличивается в 4-5 раз, таким образом, пациенты с ДСТ представляют собой группу риска по развитию осложнений и неблагоприятных исходов лечения патологии челюстно-лицевой области.

Интегративное понятие — дисплазия соединительной ткани, отсутствует в современной статистической классификации, вследствие этого учет данного вида патологии, во-первых, чрезвычайно затруднен, во-вторых, возникают некоторые сложности в формулировании судебно-медицинского диагноза и выводов при даче заключения. Так как существование синдрома ДСТ, с очевидной вероятностью определяющего более высокую, по сравнению со средней в популяции, степень тяжести травмы, и возможность посттравматических осложнений, в том числе и отдаленных, ставит перед экспертом и правоохранительными органами новые правовые и морально-этические задачи.

**Цель работы** выявить морфофункциональные параллели при консолидации переломов нижней челюсти на фоне дисплазии соединительной ткани в аспекте судебно-медицинской оценки.

### Материалы и методы

В основе работы — анализ результатов стандартизованного рентгенологического исследования зубочелюстной системы при ангулярных переломах нижней челюсти у лиц с ДСТ (n=30, группа 2) в динамике, в сравнении с группой пациентов без фенотипических признаков ДСТ (n=30, группа 1). Рентгеновские снимки сканировались и обрабатывались с помощью специализированного пакета программного обеспечения для проведения автоматизированного анализа изображения Trophy Radiology, что позволило улучшить качество изображения и устранить техническую погрешность с последующим вычислительным анализом в программе. Изображение по разработанному нами стандартизованному протоколу анализировалось в режимах: негативное изображение, цветное окрашивание и метод костной денситометрии с построением гистограмм в исследуемых зонах. При анализе оптической плотности кости — это 4 точки непосредственно в 1см. от места перелома, степень консолидации отломков в динамике — это разница оптической плотности (РОП) места перелома (ОПМП) и кортикального слоя кости (ОПКС). Данные оценивались при использовании компьютерного денситометрического анализа, с помощью которого можно не только свести субъективные факторы, но и получить количественное выражение незначительных изменений в поглощении рентгеновских лучей тканями. Для выявления степени влияния ДСТ на плотность костной ткани и сопровождающими ее феноменами, было проведено патоморфологическое исследование фрагментов нижней челюсти на уровне 6,7 зубов после соответствующей декальцинации у погибших без повреждений челюстей.

Исследование было открытым логоритмичным и охватывающим 60 секционных наблюдений (30 с ДСТ и 30 без ДСТ).

Выявление ДСТ базировалось по методике, разработанной кафедрой судебной медицины с курсом правоведения Омской государственной медицинской академии под руководством В.П.Конева. Тестирование проводилось как качественно, в плане выявления больших и малых стигм ДСТ и изменений абриса тела, так и антропометрических показателей, путем определения индексов и соотношений.

Для обработки результатов исследований применялись общепринятые методы вариационной статистики. Подсчитывались средняя арифметическая (M) и ее стандартное отклонение (m). Оценку значимости статистических различий проводили с помощью критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты производились при помощи программ «Биостат», Statistica 6.0 и пакета анализа для программы MS Excel 2007.

### Результаты и обсуждение

Снятие параметров с рентгенограмм проводили на 1, 30, 60, 120 сутки после травмы (табл. 1).

На момент травмы (1 сут.) РОП места перелома и кортикального слоя практически не различалась и составляла в пределах  $2,80 \pm 0,08$  —  $2,67 \pm 0,08$  ед. в обеих группах. Однако уже через 30 суток в значении РОП в исследуемых группах выявлялись существенные различия. Так, в 1 группе она составляла  $2,10 \pm 0,01$  ед., тогда как во 2 группе —  $2,32 \pm 0,04$  ед. Таким образом, РОП во 2 группе была меньше, чем в 1 группе в 1,11 раза.

К 60 суткам, РОП составила в 1 группе  $1,22 \pm 0,04$  ед., тогда как во 2 группе —  $1,80 \pm 0,02$  ед. Таким образом, к сроку консолидации перелома, диагностируемого по клиническим, рентгенологическим и функциональным критериям, ОПМП в 1 группе достоверно не отличалась от ОПКС, тогда как во 2 группе этот показатель был выше, чем в 1 группе, в 1,48 раза, и только лишь к 120 суткам ОПМП приближалась к ОПКС.

Патогистологическое исследование группы лиц с признаками ДСТ показало, что в мягких тканях, окружающих кортикальный слой кости наблюдается грубое переплетение коллагеновых волокон. В части случаев наблюдалось скопление гиалина. При окрашивании ШИК-методом и альциановым синим с соответствующими контролями в соединительной ткани наблюдалось скопление кислых гликозамингликанов, что свидетельствовало о поверхностной дезорганизации соединительной ткани. Исследование компактного и губчатого вещества кости показало, что в случаях с ДСТ наблюдается истончение компактного и уменьшение губчатого вещества, с превалированием последнего по сравнению с первой группой (рис.1,2).

Пластинчатые структуры кости были правильно расположены, замурованные остециты одинаково встречались как в первой, так и во второй группе. По мере приближения к зоне губчатого вещества наблюдалось изменение структуры остеонов. Прежде всего, наблюдался их полиморфизм — изменение размеров и значительное различие в числе остецитов и остеобла-

Таблица 1

Средняя разница оптической плотности места перелома и кортикального слоя угла нижней челюсти в обеих группах

Дни	1		30		60		120	
	Гр.1	Гр.2*	Гр.1	Гр.2*	Гр.1	Гр.2*	Гр.1	Гр.2*
Среднее значение								
ОПКС	160±10	120±10	160±10	121±10	161±10	120±10	162±10	122±10
ОПМП	57±5	45±5	76±5	52±5	132±5	66±5	158±5	110±5
РОП	2,80±0,08	2,67±0,08	2,10±0,01	2,32±0,04	1,22±0,04	1,80±0,02	1,02±0,03	1,10±0,04

\* — различие показателей статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Морфометрическое исследование нижней челюсти (M± m, P)

Морфометрические показатели		Группа с ДСТ (n=30)	Группа без ДСТ (n=30)
1.	Объемная плотность компактного вещества (кортикального слоя, в отн. Ед.)	21,02±2,10	43,27±3,90 *
2.	Объемная плотность губчатой кости (отн. Ед.)	78,98 ±6,90	56,73±4,30*
3.	Индекс отношения губчатого вещества к компактному	3,75	1,31*
4.	Среднее число гаверсовых каналов в единице зрения	4±0,60	6±0,30 *
5.	Среднее число сосудов в поле зрения	11±2,01	18±0,90 *
6.	Средний диаметр гаверсовых каналов	4,30±0,50	2,01±0,01 *

\* — различие показателей статистически значимо (p<0,05).

стов. Гаверсовы каналы были расширены, сосуды в них были резко извитыми. Причем стенка имела неравномерную толщину, по периферии наблюдалась рыхлая соединительная ткань. По мере перехода к губчатым структурам кости костные балки становились тонкими, формирующими неравномерно расширенные клеточные структуры (рис.3,4). В последних наблюдалось скопление полиморфных липоцитов. Жировая ткань лежит отдельными островками и составляет массу желтого костного мозга. В некоторых костных полостях в истонченных костных балках отмечено исчезновение остеоцитов. Между скоплениями липоцитов свободно лежали сосуды артериального или венозного типа.

С целью объективизации морфологического исследования было предпринято измерение с помощью окулярной сетки Автандилова Г.Г.

Результаты морфометрического исследования приведены в таблице 2.

При анализе материала отмечалось уменьшение числа сосудов в единице площади среза, как в компактном, так и в губчатом веществе кости. Возможно, именно с этим можно увязать и значительное преобладание жировой ткани, и истончение костных балок губчатого вещества. Результаты морфометрического исследования показывают, что при ДСТ все морфометрические показатели снижены в сравнении с первой группой. Сравнение числа сосудов компактного и губчатого вещества достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Проведены исследования по изучению топографии нижнечелюстного канала на распилах нижней челюсти через 8,7,6,5 зубы у лиц с ДСТ и практически здоровых без ДСТ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Морфометрическое исследование нижней челюсти (M± m)

Диаметр нижнечелюстного канала, мм:	Группа с ДСТ (n=30)	Группа сравнения (n=30)
в области 35	2,15 ± 0,04	2,79 ± 0,03 *
в области 45	2,18 ± 0,04	2,74 ± 0,04 *
в области 36	2,44 ± 0,02	3,19 ± 0,05 *
в области 46	2,50 ± 0,03	3,13 ± 0,04 *
в области 37	2,67 ± 0,03	3,45 ± 0,04 *
в области 47	2,63 ± 0,04	3,46 ± 0,02 *
в области 38	2,89 ± 0,02	3,57 ± 0,03 *
в области 48	2,93 ± 0,03	3,59 ± 0,04 *
Диаметр нижнечелюстного отверстия, мм		
S	3,82 ± 0,04	4,28 ± 0,05 *
D	3,83 ± 0,04	4,29 ± 0,04 *

\* — различие показателей статистически значимо (p<0,05).

Как видно из представленных данных, пациенты с переломами нижней челюсти, имеющие фенотипические признаки ДСТ имели значительно меньшую оптическую плотность костной ткани, нежели пациенты без ДСТ. Среднее значение ОП в группе 1 не опускалось ниже 150 ед., в то время как в группе 2 оно не превышало 120 ед.

Кроме того пациенты с фенотипическими признаками ДСТ имели тяжелую форму травмы с неблагоприятным прогнозом исхода заболевания. Посттравматические осложнения у этих больных носили, в основном, воспалительный характер в виде нагноения костной раны и развития травматического остеомиелита. Как правило, лечение их усложнялось более поздними сроками консолидации отломков. Сроки регенерации, а, следовательно, и сроки лечения у боль-

ных с фенотипическими признаками ДСТ удлинялись свыше 120 дней, что влекло за собой стойкую утрату трудоспособности. Нарушение прикуса и смещение отломков с разрывом слизистой после получения травмы наблюдалось в 62%, что впоследствии приводило у таких больных к инвалидизации в 53% случаев.

Таким образом, приведенные выше данные дают основания сделать вывод о наличии группы «особого риска» среди пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии — группы больных с диагностированным синдромом дисплазии соединительной ткани, и об ошутимом различии структуры изолированной травмы нижней челюсти между этой группой и другими пациентами отделения, что в свою очередь раскрывает значимость в диагностическом и прогностическом плане информированности врача о патологическом фоне пациента — предсуществующей патологии — дисплазии соединительной ткани.

Проявляющийся в последние годы у врачей и юристов интерес к проблеме предсуществующей патологии вызван ролью, которую она приобретает в сложной системе взаимоотношений участников правовых событий: потерпевший — врач — судебно-медицинский эксперт — адвокат — судья.

Судебно-медицинская оценка участия ДСТ в формировании последствий травмы нижней челюсти нуждается в юридической квалификации, даваемой согласно существующему законодательству, согласно которому, уголовное преследование должно быть соразмерным преступному деянию (ст.6 УК РФ). Иначе говоря, между уголовно наказуемым действием и наступившими последствиями должна быть установлена прямая причинная связь.

Гражданско-правовое законодательство, в свою очередь, предусматривает материальное возмещение причиненного вреда здоровью, как в рамках уголовного процесса, так и вне него, в полном объеме. Наряду с восстановлением ущемленных имущественных прав гражданина законодательство допускает также и компенсацию за т.н. моральный, или немущественный вред (ст.ст. 151 и 1099 ГК РФ), но при условии жесткого соответствия между повреждением, исходом и привнесенными моментами, что имеет значение для определения размера этой компенсации.

Требование установления степени связи между конкретными событиями Уголовного и Гражданского кодексов при проведении судебно-медицинской экспертизы и реализуется в точном определении взаимоотношений установленных экспертом событий, составляющих основу механогенеза травмы, привнесенных состояний и исходов. Это, следовательно, требует четкого обозначения роли предсуществующей патологии как фактора, влияющего как на степень тяжести собственно травматических повреждений, так и на степень тяжести и развитие посттравматических осложнений.

Действующие сегодня правила определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, определяют возможность установления степени вреда здоровью только по прямым последствиям травмы. С

другой стороны, в них же заложена необходимость учета предшествующей патологии и влияния травмы на ее развитие п.9: «При проведении судебно-медицинской экспертизы в отношении живого лица, имеющего какое-либо предшествующее травме заболевание, учитывается только вред, причиненный здоровью человека, вызванный травмой. При этом эксперт должен определить влияние травмы на заболевание (обострение заболевания, переход его в более тяжелую форму и т.п.)».

Например, пострадавшим от различного рода травм, государство оказывает силами соответствующих лечебно-профилактических учреждений необходимую медицинскую помощь, объем которой определяется системой государственных гарантий, реализующихся и финансирующихся через систему фондов обязательного медицинского, социального страхования и систему пенсионного фонда. Лечение осложнений травмы нижней челюсти у лиц с ДСТ ведет к удорожанию лечения травмы и возникновению соответствующих исков от организаций, представляющих интересы больного, а также самого больного. При этом заявленные в исковых документах суммы, оказываются, как правило, значительно выше тех сумм, которые обычно тратятся этими учреждениями на лечение больных с подобного рода травмами, но без ДСТ. В связи с этим, судебно-медицинское заключение о роли ДСТ в наступлении последствий, более тяжелых, чем средней вред здоровью могло бы служить основанием к удовлетворению этих исков. Однако комплекс правовых проблем, возникающих при решении этого вопроса, не исчерпывается лишь необходимостью реализации потерпевшим или пострадавшим его законных прав. Более широкая постановка вопроса затрагивает здесь интересы и обвиняемого, попадает в парадоксальное несоответствие содеянного им, и уголовного преследования за содеянное.

Отсутствие жесткой конструкции соответствия пре-

ступного действия ответственности выражается в данном случае тем, что существующая правоприменительная система «не видит» разницы между «здоровым» потерпевшим и условно здоровым, чья неявная патология манифестирует впервые, при самой травме, выявленной врожденной хрупкости кости и низкой регенераторной способности. Существующая судебно-медицинская технология, в свою очередь, рассматривает случившуюся травму как уже состоявшийся факт, требующий самостоятельной оценки.

Действительно, судебно-медицинская оценка тяжести вреда здоровью в случае перелома нижней челюсти практически никогда не выходит из рамок среднего вреда здоровью — независимо ни от тяжести травмы, ни от сроков лечения и реабилитации. В отношении виновного осуществляются все положенные в таких случаях репрессии, а в тени остается главное обстоятельство, без которого прецедента травмы могло и не быть — низкая резистентность нижнечелюстной кости потерпевшего к травмирующему воздействию из-за конструкционной «слабости», обусловленной имеющейся индивидуальной особенностью — фоновым предшествующим состоянием.

Таким образом, судебно-медицинская оценка травм как результата воздействия на организм каких-то факторов внешней среды или оружия остается практически совершенно одинаковой как в случае наличия фона, так и при его отсутствии. Такая постановка вопроса нам кажется нецелесообразной в связи с тем, что течение травмы нижней челюсти обнаруживает принципиально различную динамику патологических процессов, определяющих тяжесть самой травмы и ее исход.

Для этого необходимы определенные принципы формулирования судебно-медицинского диагноза и выводов при даче заключения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аникеева Е.А., Шадымов А.Б. Влияние анатомических особенностей костей лицевого скелета на формирование их переломов. // Материалы V Всероссийского съезда судебных медиков. — М.: Астрахань, 2000. — 196 с.
2. Аникин Ю.М. Построение и свойства костных структур. — М.: ММСМ, 1992. — 180 с.
3. Мальшев В.А., Кабаков В.Д. Переломы челюстей. — СПб.: СпецЛит, 2005. — 224 с.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — 701 с.
5. Самойлов К.О. Морфофункциональные особенности хронического воспалительного процесса пародонта у больных дис-

плазией соединительной ткани до и после комплексной терапии: Автореф. дис... д-ра мед наук. — Новосибирск, 2008. — 28 с.

6. Травмы мягких тканей и костей лица: руководство для врачей / Под ред. А.Г. Шаргородского. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 381 с.

7. Шлихт Г.Ю. Цифровая обработка цветных видеоизображений — М., 1997. 333 с.

8. Miller V.J., Bodner L. The long-term effect of oromaxillofacial trauma on the function of the temporomandibular joint. // J Oral Rehabilitee. — 1999. — Vol. 26, № 9. — P. 749-751.

9. Walker R.R., Connor P.D. Unilateral mandible fracture with bilateral TMJ dislocation. // Tenn. Med. — 2000. — Vol. 93, № 1. — P. 19-20.

**Информация об авторах:** 644043, Омск, ул. Партизанская, 20,  
Кафедра судебной медицины с курсом правоведения  
Дмитриев Вячеслав Валерьевич, аспирант кафедры;  
Конев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой.  
тел.: (3812) 24-40-41. E-mail: dr.1980@mail.ru, vpkonev@mail.ru

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А. — 2010

## СТРУКТУРА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Б. Пинский, В.А. Белобородов

(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.** Приводятся литературные данные и результаты собственных исследований структуры узловых образований щитовидной железы, их диагностики и выбора метода лечения. Несмотря на ограничение показаний к оперативному лечению, высоким остается удельный вес (73,2%) узлового и многоузлового коллоидного зоба. Качественные изменения проявляются в увеличении числа больных с многоузловыми образованиями, сочетанной патологией и микрокарциномами ШЖ.

**Ключевые слова:** узловые образования, щитовидная железа, структура заболеваний, хирургическое лечение.

## STRUCTURE OF NODAL FORMATIONS IN SURGERY OF THYROID GLAND

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The literary data and the results of own investigations of structure of thyroid gland nodal formations, their diagnosis and choice of treatment method have been presented. In spite of limitation of indications to operative treatment, specific weight (73,3%) of nodal and multinodal colloid goiter remains increased. Qualitative changes are shown in increasing number of patients with multinodal formations, associated pathology and microcarcinomas of thyroid gland.

**Key words:** nodal formations, thyroid gland, structure of diseases, surgical treatment.

Термины «узловой (многоузловой) зоб» (УЗ) и «узловые образования» (УО) широко используются в клинической тиреологии и относятся к числу собирательных понятий, объединяющих все пальпируемые или выявляемые при УЗИ истинные или ложные опухолевидные образования в щитовидной железе (ЩЖ). Они не являются диагнозом и объединяют различные нозологические формы заболеваний как узловой (многоузловой) коллоидный в различной степени пролиферирующий зоб, доброкачественные и злокачественные опухоли, узловые формы хронического тиреоидита, метастатические опухоли, некоторые редкие заболевания ЩЖ. УО могут сочетаться со всеми известными распространенными и редкими заболеваниями ЩЖ.

УО занимают ведущее место среди другой патологии ЩЖ, нередко являясь основным и единственным клиническим проявлением. При физикальном обследовании они выявляются у 5-7% взрослого населения, по данным УЗИ и аутопсий — у 40-50% людей к 60-летнему возрасту и почти у 50% жителей йоддефицитных регионов [14,21,40]. Остается высоким число операций при УО, удельный вес которых составляет 85-95% от общего числа выполняемых хирургических вмешательств при разной тиреоидной патологии.

На протяжении столетия при узловых образованиях ЩЖ хирургический метод лечения, для которого основным показанием служила онкологическая настороженность, не имел альтернатив. Отсутствие абсолютной уверенности в дооперационной диагностике характера УО для многих хирургов и сегодня является основанием для активной хирургической тактики.

В последнее десятилетие во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком ЩЖ. По данным различных авторов частота выявления рака ЩЖ среди всех УО составляет 10-34%, а в 40-50% случаев злокачественные опухоли ЩЖ протекают под маской УЗ [6,14,33,35]. В структуре узловых образований у детей злокачественные опухоли составляют от 9 до 36% [27,38]. По данным А.В. Гостимского и А.Ф. Романчишена (2008) у 25,6% детей и подростков узловое образование ЩЖ является карциномой.

Большая частота выявления УО, постоянное совершенствование известных и внедрение новых методов их диагностики, обозначили в последние годы необходимость решения и ряда других актуальных проблем: критериев прогрессирования роста в узловом коллоидном зобе, клинико-морфологических особенностей функциональной автономии ЩЖ и прогнозирование неблагоприятных последствий ее развития, лечебная тактика при непальпируемых узлах ЩЖ, ранняя диагностика микрокарцином, зоба шейно-загрудинной локализации. Наряду с этим, в последние годы четко прослеживается изменение структуры УО: увеличение количества больных с аденомами и с сочетанной патологией, которая чаще выявляется при узловом коллоидном зобе, аденомах, аутоиммунном тиреоидите и раке ЩЖ.

В 2004 г. группой экспертов Российской ассоциации эндокринологов разработаны «Клинические рекомендации по диагностике и лечению узлового зоба», предусматривающие для повышения качества и информативности обследования выбор методов исследований и рациональную последовательность их применения, до-

ступность, минимальные экономические и временные затраты.

И до настоящего времени «золотым стандартом» в диагностике узлового зоба являются данные УЗИ, тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), гормонального исследования и скинтиграфии ЩЖ. Но методом первичной диагностики узлового зоба должна быть пальпация ЩЖ. При выявлении пальпируемого узлового образования показаны оценка уровня ТТГ, свободных фракций Т4 и Т3. Показанием для УЗИ являются пальпируемое образование и данные гормонального исследования. УЗИ не является скрининговым методом, не показано при отсутствии выше приведенных данных, а патологическое значение случайно выявленных при УЗИ непальпируемых образований небольшого размера (менее 1 см в диаметре) сомнительно. Обнаружение при УЗИ клинически незначимых эхографических изменений ЩЖ, а затем уточнение их природы, приводит к неоправданной психологической травме пациентов. Радиоизотопная скинтиграфия позволяет определить функциональную активность узлового образования и интактной ткани железы. Показаниями к ТАБ являются узловые образования, превышающие в диаметре 1 см (при меньшем размере — только при подозрении на злокачественный характер образования).

Согласно приведенным выше рекомендациям, при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе небольших размеров (до 1 см) без нарушения функции ЩЖ, отсутствии клинических и сонографических признаков рака ЩЖ показано наблюдение и/или консервативное лечение с периодическим (через 6-12 месяцев) проведением УЗИ-контроля и оценки функции ЩЖ. При отсутствии увеличения размеров узловых образований, как правило, нет необходимости в проведении повторных ТАБ.

Цель настоящего анализа — оценить структуру больных с узловыми образованиями при их демографической особенности и морфологическом факте структуры узлов.

### Материалы и методы

С 1985 по 2008 г. в клинике общей хирургии ИГМУ по поводу узловых образований ЩЖ были оперированы 4627 больных. Все больные распределены на 2 группы, равные по продолжительности наблюдения (по 11 лет). Первую группу составили 3471 больных, оперированных в период с 1985 по 1996 г., вторую — 1156 больных, оперированных в период с 1997 по 2008 г. Такое распределение обусловлено неравноценными возможностями в дифференциальной диагностике характера узловых образований ЩЖ, а также совершенствованием в последнее десятилетие лечебной тактики и, прежде всего, ограничением показаний к хирургическому лечению этих заболеваний.

Для диагностики узловых образований ЩЖ и определения их характера в последнее десятилетие использовали комплекс диагностических методов, включавший общеклинические, лабораторные, иммунологические исследования. О функциональном состоянии ЩЖ судили по уровню тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и тироксина (ТТГ, Т3, Т4). Для топической диагностики использовали УЗИ с цветным

доплеровским картированием. Радионуклидную сцинтиграфию использовали лишь для выявления функциональной автономии и в ряде случаев для оценки функциональной активности тиреоидных узлов и ткани железы. Всем пациентам выполняли ТАБ с последующим цитологическим исследованием полученного материала ЩЖ. Диагноз верифицировали данными гистологического исследования операционного материала.

### Результаты и обсуждение

Данные о распределении больных с узловыми образованиями ЩЖ по нозологическим формам представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение больных с УО ЩЖ по нозологическим формам

Диагноз	1985-1996 гг.		1997-2008 гг.	
	Абс.	%	Абс.	%
Узловой коллоидный зоб	1154	33,3	329	28,5
Многоузловой коллоидный зоб	915	26,4	517	44,7
Аденома	786	22,9	208	18,0
Рак	338	9,7	79	6,8
Аутоиммунный тиреоидит	268	7,7	23	2,0
Всего	3471	100	1156	100

Как видно из представленных данных, за последние 11 лет почти в 3 раза сократилось общее количество оперированных больных с узловыми образованиями ЩЖ. Это можно объяснить следующим образом.

Во-первых, в последнее десятилетие (особенно в последние 5 лет) мы существенно сократили показания к хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба при наличии образования менее 3 см в диаметре и отсутствии клинических, сонографических и данных ТАБ о его злокачественности. Эти больные находятся под нашим динамическим наблюдением.

Во-вторых, значимое сокращение числа больных раком ЩЖ обусловлено тем, что с 2002 г., на основании разработанной и согласованной с онкологами концепции, все больные с верифицированным на доклиническом этапе раком ЩЖ и высокой его вероятностью подлежат оперативному лечению в Иркутском областном онкологическом диспансере.

В-третьих, существенное сокращение количества ранее необоснованно оперированных больных с АИТ, обусловленных гипердиагностикой узловых образований, свидетельствует об улучшении их диагностики. В лечении АИТ методом выбора считаем консервативную терапию, а показанием к хирургическому лечению — большие размеры зоба с наличием компрессионного синдрома и подозрения на рак ЩЖ. В наших наблюдениях у 5 больных до операции был диагностирован АИТ с наличием компрессионного синдрома. У остальных 18 больных оперативное лечение проводили по поводу узловых образований с невозможностью их дооперационной верификации.

В структуре оперированных больных с УО ЩЖ в последние 11 лет, удельный вес узлового и многоузлового коллоидного зоба остается весьма значительным и составляет 73,2%. Достаточно большим (24,8%) является количество больных, оперированных по поводу доброкачественных (аденома) и злокачественных опухолей ЩЖ.

Данные о распределении больных с УО ЩЖ по полу и возрасту представлены в таблицах 2 и 3.

При всех нозологических формах УО ЩЖ преобладают женщины. Особенно высоким был удельный вес женщин (93,8%) среди больных с узловым и многоузловым коллоидным зобом. Количество мужчин со злокачественными опухолями ЩЖ значительно выше, чем при других ее заболеваниях.

Таблица 2  
Распределение больных с УО по полу

Пол	УКЗ и МУКЗ (n=846)		Аденома (n=208)		Рак (n=79)		АИТ (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Женщины	794	93,8	191	91,8	67	84,8	21	91,3
Мужчины	52	6,2	17	8,2	12	15,2	2	8,7
Соотношением	15,3:1		11,2:1		5,6:1		10,5:1	

УКЗ — узловой коллоидный зоб, МУКЗ — многоузловой коллоидный зоб.

Таблица 3  
Распределение больных с УО ЩЖ по возрасту

Возраст	УКЗ и МУКЗ (n=8,46)		Аденома (n=208)		Рак (n=79)		АИТ (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
10-20 лет	28	3,3	11	5,3	2	2,5	-	-
21-30 лет	84	9,9	19	9,2	6	7,6	3	13,1
31-40 лет	108	12,8	38	18,3	17	21,5	1	4,3
41-50 лет	254	30,0	62	29,8	21	26,6	7	30,4
51-60 лет	246	29,1	45	21,6	22	27,8	10	43,5
61-70 лет	112	13,2	31	14,9	10	12,7	2	8,7
> 70 лет	14	1,7	2	0,9	1	1,3	-	-
Всего	846	100	208	100	79	100	23	100

Анализ представленных данных свидетельствует об отсутствии каких-либо существенных различий по возрасту во всех группах больных.

Среди оперированных больных 41 (3,5%) были дети и подростки в возрасте до 20 лет, у 11 (26,8%) из них диагностированы доброкачественные опухоли (аденома) и у 2 (4,9%) — рак ЩЖ. Более 70% больных при всех формах УО ЩЖ были в возрасте от 30 до 60 лет и только около 15% старше 60 лет.

В структуре узловой патологии следует, прежде всего, отметить значительное увеличение количества больных с многоузловым коллоидным зобом — с 26,4% в первой до 44,7% во второй группе. Среди 846 больных, оперированных по поводу узлового коллоидного зоба, у 329 (38,9%) был диагностирован одноузловой и у 517 (61,1%) — многоузловой зоб. У 172 больных многоузловым зобом была поражена только одна доля, у 345 больных — обе доли ЩЖ. Из 208 больных с аденомой ЩЖ у 169 она локализовалась в одной доле и у 39 — в обеих долях. У 107 (12,6%) пациентов диагностирован загрудный многоузловой коллоидный зоб. По поводу рецидивного УКЗ повторно были оперированы 39 больных, из которых 12 первоначально были оперированы в других лечебных учреждениях. У 30 больных рецидив выявили в неоперированной доле, у 9 в обеих долях ЩЖ.

Сочетанная патология ЩЖ диагностирована у 145 пациентов, что составило 12,5% от общего количества оперированных больных. У 33 (22,7%) больных рак ЩЖ диагностирован в сочетании с аденомой или УКЗ, у 70 (33,6%) больных с аденомой ЩЖ — с УКЗ (МУКЗ) и АИТ, у 42 больных с УКЗ (МУКЗ) — с АИТ.

В хирургии узлового (многоузлового) зоба одной из актуальных проблем остается своевременное определение их прогрессирующего роста и формирования функциональной автономии (ФА) с развитием тиреотоксикоза. ФА с развитием тиреотоксикоза нами диагностирована у 42 (5%) больных с узловым (многоузловым) коллоидным зобом, у 6 (7,6%) из 79 больных раком ЩЖ в сочетании с узловым коллоидным зобом, у 12 (5,8%) из 208 больных с аденомой в сочетании с узловым коллоидным зобом.

У 24 из 79 больных раком ЩЖ, оперированных в последние 5 лет, истинный диагноз был установлен только во время хирургического вмешательства и верифицирован данными морфологического исследования. В эти годы все больные при подозрении и/или выявлении

цитологических признаков наличия злокачественного новообразования направлялись в областной онкологический диспансер. Ни в одном из 24 наблюдений клинические, ультразвуковые и цитологические данные не позволили подозревать наличие злокачественной опухоли. Трудности и ошибки в дооперационной диагностике обусловлены тем, что у 11 (45,8%) больных выявлена микрокарцинома (в диаметре до 1 см) в сочетании с аденомой или узловым коллоидным зобом, у остальных больных (13) злокачественная опухоль отмечена на фоне многоузлового зоба. Среди 417 оперированных по поводу рака ЩЖ в 1985-2002 гг микрокарцинома была диагностирована у 23,6% больных.

Микрокарцинома чаще всего развивается на фоне доброкачественных заболеваний ЩЖ и значительно реже — на фоне неизменной тиреоидной ткани. Поэтому она нередко выявляется случайно при плановом гистологическом исследовании после операции по поводу доброкачественных образований ЩЖ. Она не относится к числу редких, но приводимые данные о ее частоте весьма противоречивы. Одни авторы установили распространенность рака в узловых образованиях до 1 см в 8-28% наблюдений [13,20,36,37]. Другие авторы обнаружили микрокарциному более чем у 40% больных, оперированных по поводу рака ЩЖ [7]. L.Davies и H.Welch (2006) считают, что увеличение заболеваемости раком ЩЖ в 2,4 раза в США в период с 1973 по 2002 г связано с увеличением частоты выявления микрокарцином.

Вопрос о выборе лечебной тактики при доброкачественных узловых образованиях ЩЖ и до настоящего времени остается дискуссионным. Хирурги-эндокринологи все чаще склоняются к мнению, что хирургическое вмешательство при узловом эутиреоидном коллоидном зобе не должно являться основным методом лечения и считают его показанным при размерах узловых образований более 3 см независимо от формы гистологического строения, при шейно-загрудинном их расположении, декомпенсированной функциональной автономии или высоком риске ее развития, компрессии окружающих анатомических структур и органов, косметическом дефекте [1,2,5,6]. Аналогичной тактики придерживается наша клиника.

Согласно рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации даже при увеличении размеров узловых образований, доброкачественная природа которых подтверждена повторными цитологическими исследованиями, следует отдавать предпочтение динамическому наблюдению [25]. Ряд отечественных эндокринологов также подвергают сомнению значение как размеров, так и увеличение в размерах узловых образований, морфологически верифицированных как коллоидный пролиферирующий зоб, которые редко приводят к компрессионному синдрому и косметическим дефектам [21,23].

Остаются спорными выбор способа, объема и характера операций, адекватных патогенетической природе доброкачественной узловой патологии ЩЖ. Наиболее спорным остается вопрос об объеме операции, который несомненно зависит от количества узлов (одиночные или множественные), их локализации (в одной или в обеих долях), наличии сочетанных заболеваний, имеющих разную гистоструктуру. Поэтому, рекомендуемый спектр выполнения объема оперативных вмешательств весьма различен и варьирует от органо-сберегающих [9,18], до предельно радикальных [12,24].

В нашей клинике основными требованиями к хирургическому лечению узловых образований ЩЖ являются соблюдение радикальности и возможность сохранения неизменной полноценно функционирующей ткани железы. При поражении добро-

качественным узловым процессом одной доли железы выполняли предельно субтотальную резекцию или гемитиреоидэктомию с перешейком, при локализации узлов в обеих долях — предельно субтотальную резекцию. При подозрении или верифицированном раке ЩЖ производили эпифасциальную гемитиреоидэктомию с перешейком или тиреоидэктомию. Данные об объеме выполненных оперативных вмешательств при УО ЩЖ представлены в таблице 5.

До настоящего времени нет эффективных консервативных методов, позволяющих стабилизировать рост узлового образования или способствовать его излечению. При доброкачественных узловых образованиях ЩЖ достаточно широко применение получила супрессивная терапия L-тироксином, направленная на регресс размеров узлового образования и предупреждение образования новых узлов путем подавления продукции ТТГ. Клинически значимый регресс узловых образований на фоне супрессивной терапии в течение 6-12 месяцев отмечен только в 10-40% наблюдений [32,33,41]. В последние годы супрессивная терапия узловых образований ЩЖ признана малоэффективной [17,23,26,28]. При этом, у пациентов, получавших супрессивную терапию, нередко отмечались не только увеличение в размерах и образование новых узлов, но и развитие ряда осложнений (тиреотоксикоза, остеопороза).

Остается дискуссионным вопрос о значении препаратов йода в предупреждении и лечении узловых образований ЩЖ, особенно в йоддефицитных регионах. И.Т.Мартиросян соавт. (2007) установили, что назначение профилактических доз йодида калия (200 мкг) не приводит к полной регрессии фокальных зон, но предупреждает появление новых очаговых изменений и препятствует росту уже имеющихся очагов с дальнейшим формированием узловых образований.

Альтернативой хирургическому лечению узлового зоба может служить терапия радиоактивным йодом, которую считают показанной у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, при высоком риске оперативного вмешательства. Терапия радиоактивным йодом по эффективности превосходит супрессивную терапию и позволяет добиться регресса узлового образования более чем у 50% пациентов [31,42]. Существенное усиление эффекта радиодтерапии при УО ЩЖ позволяет предварительное введение рекомбинантного человеческого ТТГ [29,38]. В России, к сожалению, лечение радиоактивным йодом остается малодоступным методом.

В последнее десятилетие для лечения доброкачественной тиреоидной патологии используют локальные методы деструкции узловых образований. К ним относятся физические (диатермокоагуляция, лазеродеструкция, криодеструкция) и химические методы (чрескожное введение склерозантов). Непременным условием для использования этих методов является исключение злокачественного процесса в ЩЖ.

В клинической практике за рубежом и в нашей стране наиболее широко применяется чрескожная склерозирующая терапия этанолом (ЧСТЭ). Эффективность этаноловой деструкции от полного исчезновения или уменьшения размеров узла более чем наполовину отмечается у 50-70% пациентов [2,4,19,34]. Имеются сообщения о применении ЧСТЭ в сочетании с супрессивной

Таблица 5

Объем оперативных вмешательств при узловых образованиях ЩЖ

Объем операции	УКЗ и МУКЗ (n=846)		Аденома (n=208)		Рак (n=79)		АИТ (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тиреоидэктомия	32	3,8	10	4,9	31	39,3	8	34,8
Гемитиреоидэктомия	58	6,8	102	49,0	37	46,8	15	65,2
Субтотальная резекция одной доли	411	48,6	67	32,2	5	6,3		
Субтотальная резекция обеих долей	345	40,8	29	13,9	6	7,6		
Всего	846	100	208	100	79	100	23	100

терапией левотироксином у детей и подростков [10,11].

Среди физических методов чаще используется лазериндуцированная внутритканевая термотерапия (ЛИТТ). Достоинствами метода являются отсутствие серьезных осложнений, локальность и избирательность воздействия, возможность контролировать глубину и размеры деструкции патологического очага, хорошая переносимость пациентами, может применяться в амбулаторных условиях. На фоне чрескожной лазерной термальной абляции более чем в 50% отмечен клинически значимый регресс узловых образований ЩЖ [4,16,22,39].

Мы располагаем опытом использования ЧСТЭ в лечении 64 больных с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ. При топической диагностике у 60 больных выявлено солитарное узловое образование в одной доле, у 4 — в обеих долях ЩЖ. У 47 больных ЧСТЭ сочетали с чрескожной контактной лазеротерапией. Результаты проведенного лечения опубликованы нами ранее [3].

В заключении следует отметить, что в последние

годы значительно сократилось количество операций по поводу доброкачественных узловых образований ЩЖ, что обусловлено сужением показаний к этому методу лечения. Вместе с тем, в структуре оперированных больных достаточно высоким остается удельный вес узлового и многоузлового коллоидного зоба.

Многообразие морфологических форм узловой патологии ЩЖ создает определенные трудности в их диагностике и выбора метода лечения. Важным качественным изменением следует считать увеличение числа больных с многоузловыми образованиями, с сочетанной патологией, микрокарциномами. Ранняя морфологическая верификация узлового образования позволяет рационально планировать лечебную тактику. Остается актуальным поиск альтернативных миниинвазивных методов лечения, в связи с чем необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований их эффективности, объективная оценка их достоинств и недостатков, углубленное изучение отдаленных результатов, разработка четких показаний к их применению в широкой клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархов В.Г., Дониюков А.И., Пузин Д.А., Аристархов Р.В. Особенности морфологии многоузлового зоба. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.11-12.
2. Барсуков А.Н., Москалев А.П., Пономарев А.Ю., Юдин А.В. Чрескожная локальная деструкция доброкачественных узловых образований щитовидной железы — предпочтительная альтернатива оперативному вмешательству. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С.315-317.
3. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Жуков П.В. Сочетанная этаноловая деструкция доброкачественных образований щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань. — 2005. — С.44-49.
4. Бубнов А.Н., Слепцов И.В., Черников Р.А. и др. Применение методов внутритканевой деструкции в лечении пациентов с узлами щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 2007. — С.41-42.
5. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового зоба. // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.43-48.
6. Ветшев П.С., Чилингариои К.Е., Банний Д.А., Дмитриев Е.С. Повторные операции на щитовидной железе при узловом зобе. // Хирургия. — 2004. — №8. — С.37-40.
7. Воробьев И.Н., Киричина О.В., Васков В.М. Диагностика и лечение непальпируемых узловых образований щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Рязань, 2005. — С.83-88.
8. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф. Онкологическая опасность узлового зоба в детском и подростковом возрасте. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Пермь, 2008. — С.65-67.
9. Евменова Т.Д., Козлов М.И. Повторные вмешательства при рецидивном зобе. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С.323-327.
10. Ильин А.А., Желонкина Н.В., Румянцев П.О. и др. Применение методики склеротерапии с использованием 96% этилового спирта при лечении узлового зоба у детей и подростков. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ярославль, 2004. — С.116-118.
11. Кияев А.В., Елисеева Н.А., Вутирас Я.Я., Королева Н.П. Чрескожные инъекции этанола в лечении узлового зоба у детей и подростков. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2007. — №3, Т.3. — С.41-45.
12. Кузнецов Н.А., Бронштейн А.Т., Абулов С.Э. и др. Ранняя диагностика и тактика лечения очаговых образований щитовидной железы. // Российский медицинский журнал. — 2002. — №3. — С.13-16.
13. Ланцов Д.С. Узловой зоб в сочетании с микрокарциномой щитовидной железы. // Диагностика и лечение узлового зоба. — М., 2004. — С.187.
14. Ли С.Л. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США. // XI Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.1. — С.90-99.
15. Мартиросян И.Т., Юшков П.В., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Морфологические критерии тиреодной автономии и прогрессирования роста в очагах зобной трансформации. // Высокие медицинские технологии в эндокринологии. — М., 2006. — С.326.
16. Мокутов М.С. Отдаленные результаты применения интрастициальной лазерной фотокоагуляции в лечении узлового зоба. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С.154-157.
17. Павлов А.В., Беляков И.Е., Швердова Е.А., Яновская Е.А. Морфологические аспекты лечения тиреодными гормонами при некоторых заболеваниях щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С.166-167.
18. Ровойой А.А., Сахно В.Д., Полянский А.П., Шапин А.Ю. Органоадаптивные вмешательства при узловых поражениях щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т.11. — С.193-195.
19. Селиверстов О.В., Яровой Н.Н. Десятилетний опыт применения склеротерапии этанолом в лечении заболеваний щитовидной железы. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ярославль, 2004. — С.238-240.
20. Трошина Е.А., Мартиросян И.Т., Юшков П.В. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2007. — №1. — Т.3. — С.38-42.
21. Фадеев В.В. Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2007. — №2. — Т.3. — С.5-14.
22. Файзрахманов А.Б., Привалов В.А., Селиверстов О.В., Яровой Н.Н. Эффективность склеротерапии и лазериндуцированной термотерапии при лечении узлового нетоксического зоба в зависимости от размеров паренхиматозных узлов. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Ижевск, 2009. — С.274-277.
23. Хайкина И.А., Фадеев В.В. Узловой коллоидный зоб: результаты проспективных контролируемых исследований. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2008. — №2. — Т.4. — С.24-32.
24. Шулуто А.М., Семиков В.И., Куликов И.Д. Современные принципы диагностики и лечения узлового зоба. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С.429-430.
25. AACE Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. // Endocr.Pract. — 2006. — Vol.12. — P.63-102.
26. Appetechia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyropin in a cohort women study. // Horm.Res. — 2005. — Vol.64. — P.293-298.
27. Arda I., Yildirim S., Demirhan B., Firat S. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. // Arch.Dis.Child. — 2001. — Vol.85. — P.313-317.
28. Baldini M., Gallazzi M., Orsati A., et al. Treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. // Intern.Med. — 2002. — Vol.251. — P.407-414.

29. Bonnema S., Nielsen V., Boel-Jorgensen H., et al. Improvement of goiter volume reduction after 0,3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded randomized trial.//J.Clin.Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol.92(9). — P.3424-3428.
30. Davies L., Welch L. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002.//JAMA. — 2006. — Vol.295. — P.2164-2167.
31. Dietlein M., Dederichs B., Kobe C., et al. Therapy for non-toxic multinodular goiter: radioiodine therapy as attractive alternative to surgery.//Nukleomedizin. — 2006. — Vol.45. — P.21-34.
32. Driedger A., Kotowycz N. Two Cases of Thyroid Carcinoma that were not stimulated by recombinant human thyrotropin.//J. Clin.Endocrinol.Metab. — 2004. — Vol.89. — P.585-590.
33. Faggiano A., Coulot J., Bellon N., et al. Age-Dependent Variation of Follicular Size and Expression of Iodine Transporters in Human Thyroid Tissue.//J.Nucl.Med. — 2004. — Vol.45. — P.232-237.
34. Guglielmi R., Pacella C., Bianchini A., et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions; role and efficacy.//Thyroid. — 2004. — Vol.14, 2. — P.125-131.
35. Hegedus L., Bonnema S., Bennedbaek G. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives.//Endocr.Rev. — 2003. — Vol.24. — P.102-103.
36. Kang H., No J., Chung J., et al. Prevalence clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas.//Thyroid. — 2004. — Vol.14. — P.29-33.
37. Nam-Goong I., Kim H., Gong G., et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings.//Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol.60. — P.21-28.
38. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children.//Endocrine-Related Cancer. — 2006. — Vol.13. — P.427-453.
39. Papini E., Guglielmi R., Bizzari G., et al. Treatment of benign cold thyroid nodules: a randomized clinical trial of percutaneous laser ablation versus levothyroxine therapy or follow-up.//Thyroid. — 2007. — Vol.17. — P.229-235.
40. Walter L., Brian K. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules.//J.Surg.Oncol. — 2002. — Vol.80. — P.157-170.
41. Wemeau J., Caron P., Schwartz C., et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French thyroid research group.//J. Clin. Endocrinol.Metab. — 2002. — Vol.87. — P.4928-4934.
42. Wesche M., Tiel-Van Buul M., Lips P., et al. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in treatment of sporadic nontoxic goiter.//J.Clin.Endocrinol.Metabol. — 2001. — Vol.86. — P.998-1005.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118.

Белобородов Владимир Анатольевич — зав. каф., проф., д.м.н.;

Пинский Семен Борисович — проф., д.м.н., заслуженный врач и заслуженный деятель науки РФ.

© КУЛИКОВ Л.К., БЫКОВА Н.М., ПРИВАЛОВ Ю.А., ВАРЛАМОВА С.В., ЛИТВИН М.М., СОБОТОВИЧ В.Ф. — 2010

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ, ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СКРЫТОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИНЦИДЕНТАЛОМАМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Л.К. Куликов<sup>1</sup>, Н.М. Быкова<sup>2</sup>, Ю.А. Привалов<sup>1</sup>, С.В. Варламова<sup>2</sup>, М.М. Литвин<sup>3</sup>, В.Ф. Соботович<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра хирургии с эндоскопией, зав. — д.м.н., проф. Л.К.Куликов; <sup>2</sup>МУЗ «Городская клиническая больница №10», гл. врач — С.В. Есев, эндокринологическое отделение, зав. — к.м.н. Н.М. Быкова; <sup>3</sup>МУЗ «Городская больница №5», гл.врач — М.М. Литвин)

**Резюме.** Проведен анализ 162 больных с инциденталомами надпочечников, из которых 45 человек были прооперированы, а 117 до настоящего времени остаются под динамическим наблюдением. Применение предварительно обученной нейронной сети позволило установить, что только у 28 больных с инциденталомами надпочечников не выявлено признаков гормональной активности. Однако, у 134 (82,7%) больных обнаружены статистически значимые признаки, свидетельствующие о «скрытой» гормональной активности. Так, из 134 больных у 48 обнаружена смешанная гормональная активность, у 46 — значимые признаки характерные для феохромоцитомы, у 33 — инциденталома надпочечников ассоциировалась с альдостеромой, а у 17 больных — с глюкостеромой.

**Ключевые слова:** инциденталома надпочечников, нейронная сеть.

### NEURAL NETWORK AS THE METHOD TO REVEAL THE LATENT HORMONAL ACTIVITY OF THE PATIENTS WITH ADRENAL INCIDENTALOMA

L.K.Kulikov<sup>1</sup>, N.M.Bykova<sup>2</sup>, U.A.Privalov<sup>1</sup>, S.V.Varlamova<sup>2</sup>, M.M.Litvin<sup>3</sup>, V.F.Sobotovich<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital N10; <sup>3</sup>Irkutsk Municipal Hospital N5)

**Summary.** The analysis of 162 patients with adrenal incidentaloma have been carried out, and 45 patients of them have been operated, and 117 were remained under dynamic supervision. The application of preliminary trained neural network has allowed us to establish, that only 28 patients with adrenal incidentaloma did not reveal any signs of hormonal activity. However, 134 (82,7 %) patients had statistically significant signs testifying the "latent" hormonal activity. So, of 134 patients 48 have revealed the mixed hormonal activity, 46 patients have revealed significant signs characteristic of pheochromocytoma, 33 patients with adrenal incidentaloma have shown signs of hyperaldosteronism, and 17 patients have shown signs of hypercorticoidism.

**Key words:** adrenal incidentaloma, neural network.

Известно, что нейронные сети (НС) успешно применяются в бизнесе, технике, геологии, физике, энергетике, а также в медицине [1,2]. НС, как правило, применяются в областях науки, где необходимо решать трудные задачи прогнозирования, классификации, либо управления. Такой подход к применению НС определяется несколькими причинами. Нейронные сети — исключительно мощный метод моделирования, это позво-

ляющий выявлять чрезвычайно сложные зависимости. Нейронные сети нелинейны по своей природе. Однако, они позволяют моделировать линейные зависимости в случае огромного, либо значительного количества переменных. Известно, что нейронные сети учатся на примерах. Пользователь нейронной сети подбирает как существенные, так и не очень существенные данные и только затем запускает алгоритм обучения НС, которая

автоматически воспринимает структуру данных. При этом от пользователя НС требуется незначительный набор эвристических знаний о том, как и какие следует отбирать и подготавливать данные, выбирать нужную архитектуру сети, а в дальнейшем и интерпретировать полученные результаты. Нейронные сети привлекательны и с интуитивной точки зрения, так как они основаны на примитивной биологической модели нервных систем. Возможно, в ближайшем будущем развитие таких нейро-биологических моделей может привести к созданию действительно мыслящих компьютеров. [4,5,6]. В своей работе мы применили искусственную нейронную сеть для классификации синдромов, которые могут быть выявлены при первичном (стартовом) обследовании пациентов с инциденталомами надпочечников.

Инциденталома надпочечников (ИН) — это случайно обнаруженная опухоль(ли) надпочечников при обследовании брюшной полости по причинам не связанными с заболеваниями надпочечников. В связи с увеличением использования лучевых методов диагностики различных заболеваний органов брюшной полости, инциденталомы стали большой проблемой для клиницистов. В отдельных литературных источниках сообщается, что лишь в 1-9% случаях инциденталомы являются злокачественными [8], а в 2-20% — имеют гормональную активность [7,8]. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос, существует ли риск развития злокачественности или возникновения гормональной активности у больных с ИН.

Известно, что частота встречающихся инциденталом при аутопсии колеблется от 1,4 до 8% случаев и от 0,5 до 4,4% при обследовании при помощи УЗС и КТ [10]. Причем, выявляемость инциденталом надпочечников увеличивается с возрастом и составляет до 7% у 70-летних пациентов. Кроме того ИН чаще встречается у больных ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [3,9,10].

Обнаруженные ИН ставят перед врачом два вопроса: необходимо ли оперативное лечение в ближайшее время, а, если нет, то как долго наблюдать такого пациента и с какой периодичностью. Хирургическое лечение ИН показано конкретному количеству больных, либо при наличии достоверных признаков злокачественности, либо при доказанной гормональной активности опухоли. В большинстве случаев, случайно обнаруженные опухоли надпочечников при поверхностном обследовании являются гормонально неактивными. В дальнейшем, при углубленном обследовании пациентов, могут быть выявлены те или иные признаки гормональной активности ИН. [11]. По количеству и качеству имеющихся признаков гормональной активности, клиническому проявлению заболевания, инциденталомы надпочечников могут иметь конкретные, специфические признаки «скрытой» гормональной активности.

Цель работы состояла в анализе клинических признаков, свидетельствующих о «скрытой» гормональной активности инциденталом надпочечников на базе обученной нейронной сети.

### Материалы и методы

В основу работы были положены результаты обследования 162 человек с ИН, которые находились под динамическим наблюдением от 1 до 11 лет в среднем 5,490,24 лет. Мужчин было 51 человек, женщин — 111. Средний возраст составил 48,11,01 лет. Средний размер инциденталомы оказался равным 21,651,15 мм. Из 162 человек 45 были оперированы. Показаниями к операции были опухоли более 3 см и доказанная их гормональная активность. Удаленные опухоли надпочечников по морфологическому признаку распределились следующим образом: альдостеромы обнаружены у 26 больных (57,8%); глюкокортикоидомы — у 9 больных (20%); феохромоцитомы — у 6 (13%); кисты — у 3 (6,6%); рак — у 1 больного (2,2%).

В основу классификации ИН были положены 35 признаков: общебиологические (возраст, пол, длительность наблюдения, локализация и размер ИН), клинические (ожирение, кожные покровы, нейро-мышечный синдром, нарушения углеводного обмена, половые нарушения, симптомы калипенической нефропатии) и лабораторные (электролиты, гормоны) признаки ее гормональной активности, АД во время криза и без криза, характеристика гипертонического криза, степень поражения «органов-мишеней» (сердце, глаза, почки). Клиническое обследование включало опрос больных, изучение результатов консультаций специалистов (невролога, окулиста, кардиолога, гинеколога), а так же результаты объективного осмотра пациентов. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: масса(кг)/рост(м)<sup>2</sup>. Избыточную массу тела регистрировали при ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>. Сахар определяли глюкозооксидазным методом в цельной капиллярной крови.

В качестве метода исследования в работе использовали теорию обучения искусственной нейронной сети. Для моделирования сети применяли современные пакеты нейронных сетей. Для классификации входных данных использовали самоорганизующиеся карты Кохонена — нейронную сеть, состоящую из двух слоев, нейроны первого слоя осуществляют распределение сигнала между нейронами второго слоя, все нейроны которого связаны между собой. Мерой близости между вектором входных данных служит квадрат евклидова расстояния.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи прикладных программ Statistica. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической. Качественные показатели представлены в виде долей (процентов). Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали  $t$ -критерий Стьюдента, при ненормальном — непараметрические критерии Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили при помощи  $t$ -критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для сравнения групп по клиническим признакам оценивали разницу между долями, для чего использовали критерий  $\chi^2$ , критерий  $z$  или точный критерий Фишера. При оценке различий между группами, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для достижения поставленной цели нами была составлена база данных, которая представляла собой электронную таблицу. Она состояла из строк (записей), в которой содержались фамилии пациентов (пример), и столбцов (полей), представляющих собой результаты данных, полученных при обследовании пациентов (входные параметры). В таблице имеется 162 строк и 35 столбцов. Входные параметры каждого примера — это условие задачи (ответы на вопросы). Они представлены в численном виде, причем условия в форме ДА — НЕТ также закодированы числами (1 — 0). В наших примерах мужчина кодировался цифрой 1, женщина — 2; левостороннее поражение — 1, правостороннее — 2, двустороннее — 3; количественный признак записывался абсолютным числом.

Прежде чем перейти непосредственно к решению поставленной задачи ИН необходимо было обучить нейросеть, т.е. создать обучающую выборку — набор данных, служащих для приобретения нейросетью опыта. Обучающая выборка также представляла собой такую же электронную таблицу, примерами в которой служат пациенты с известными результатами. Такими пациентами были уже прооперированные больные с установленной морфологической структурой удаленной опухоли. Каждый пример (пациент) имел свой порядковый номер. Таким образом, нам были известны номера примеров пациентов, которые соответствовали

феохромцитоме, альдостероме, глюкостероме, кистам надпочечников.

В соответствии с поставленной задачей, была создана программа, которая делила (классифицировала) все примеры (пациентов) на заданное количество классов, в нашем случае их оказалось 5, в соответствии с уже доказанной патологией надпочечников у больных, включенных в исследование.

В результате анализа полученных результатов, все пациенты были разделены на 5 классов (групп). Первую группу составили 48 человек, вторую — 28 человек; третью — 36; четвертую — 33; пятую — 17 человек. Во всех группах были как ранее оперированные пациенты по поводу опухоли надпочечника, так и больные с опухолью надпочечников наблюдаемые нами в течение нескольких лет. Учитывая этот факт, мы решили изучить каждую группу более подробно и сравнить их между собой по признакам описанным выше.

По полу, возрасту, длительности наблюдения, размеру опухоли надпочечника все группы оказались сравнимыми. Преимущество составляли пациенты среднего возраста. Наиболее длительно наблюдались пациенты 5-го класса (группы), а наименее длительно — больные 4-го класса (группы). У неоперированных больных размер опухолей надпочечников колебался от 5 до 30 мм, а у оперированных от 30 до 60 мм. Локализация опухоли была различна, но существенной разницы по группам не прослеживалось.

Больные в группах существенно отличались как по массе тела, так и по характеристике ожирения. Под характеристикой ожирения мы подразумевали наличие или отсутствие прогрессирования веса и перераспределения подкожно-жирового слоя.

Наиболее высокий индекс массы тела, который соответствовал 2-ой степени ожирения, оказался выявлен у больных 5-го класса, в остальных классах тоже выявлена избыточная масса тела и полученная разница оказалась значимой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Распределение больных с инциденталомами надпочечников по характеру ожирения

Класс	Всего ожирения		Простое		Прогрессирующее		Диспластическое	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 (n=48)	20	41,7	15	31,3	4	8,3	1	2,08
2 (n=28)	9	32,1	6	21,4	3	10,7	-	-
3 (n=36)	15	41,6	11	30,6	3	8,3	1	2,78
4 (n=33)	16	48,5	12	36,4	3	9,1	1	3,03
5 (n=17)	15	88,2*	2	11,8	8	47,1*	5	29,41*

\*  $P_{3-5} - P_{4,3,2,1} < 0,05$ .

При анализе данных по характеру ожирения (табл. 1) установлено, что для 5-го класса было характерно прогрессирующее и диспластическое ожирение, а в других классах этот признак встречался сравнительно редко. Полученная разница оказалась статистически значима ( $p < 0,05$ ).

Практически все наблюдаемые и оперированные больные имели артериальную гипертензию (АГ). У многих из них регистрировались гипертонические кризы с высоким подъемом АД, протекающие с эмоциональной окраской и с различной частотой. Характеристика АГ представлена в таблице 2. АД в спокойном состоянии (так называемое офисное) во всех группах оказалось примерно одинаковым. Однако выявлена разница между некоторыми показателями АД во время криза, количеством кризов и их качеством. Наиболее часто кризовое течение АГ выявлено в 3-м, 4-м и 5-м классах (группах). По количеству человек, имеющих более чем один гипертонический криз в месяц, первое место заняли больные 3-го класса. У больных этого класса практически во всех случаях выявлена яркая эмоциональная

окраска гипертонического криза, сопровождающегося сердцебиением, тревогой, чувством страха и т.д. Выявленная разница оказалась значимой ( $p < 0,05$ ). В 5-м классе у всех больных были частые гипертонические кризы, однако, всего в 23,5% случаях они были эмоционально окрашены. У больных 4-го класса обнаружено наиболее большое количество человек, у которых были кризы более 3-х раз в месяц и эта разница оказалась статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Характеристика гипертонических кризов у больных с инциденталомами надпочечников

Класс	Всего кризов (чел.)	Частота кризов в месяц				Эмоциональная окраска кризов	
		1	2	3	Более 3	n	%
1 (n=48)	33	16	10	6	1	14	42,4
2 (n=28)	16	8	3	2	3	5	31,3
3 (n=36)	27	10	5	5	7	22	81,5*
4 (n=33)	31	7	10	2	12**	12	38,7
5 (n=17)	17	5	4	5	3	4	23,5

\*  $P_{3-1,2,4,5} < 0,05$  \*\*  $P_{4-1,2,3,5} < 0,05$ .

Кроме АГ и ожирения мы изучили и сравнили другие клинические признаки гормональной активности опухоли надпочечников. К ним относятся изменения кожных покровов, нейро-мышечные проявления, нарушения углеводного обмена, половые нарушения, симптомы калипенической нефропатии (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости некоторых признаков гормональной активности при инциденталомах надпочечников

Класс	Нейро-мышечный синдром		Трофические нарушения кожи		Нарушение углеводного обмена		Калипеническая нефропатия	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 (n=48)	20	41,7	17	35,4	19	39,6	17	35,4
2 (n=28)	7	25,0	3	10,7	10	35,7	5	17,8
3 (n=36)	19	52,8	14	38,9	19	52,8	19	52,7
4 (n=33)	25	75,8	16	48,5	20	60,6	33	100****
5 (n=17)	15	88,2*	14	82,4**	16	94,1***	6	35,3

\*  $P_{3-3,2,1} < 0,05$  \*\*  $P_{5-4,3,2,1} < 0,05$  \*\*\*  $P_{5-1,2,3,4} < 0,05$  \*\*\*\*  $P_{4-1,2,3,5} < 0,05$ .

Нейро-мышечный синдром значимо чаще был выявлен у больных 4-го и 5-го классов, причем в 4-ом классе этот синдром был наиболее выражен и чаще представлен судорогами, а 5-м класс — парестезиями. Во втором классе обсуждаемый синдром встречался крайне редко и в основном был представлен в виде мышечной слабости. Трофические нарушения кожи были изучены по таким признакам, как стрии, гирсутизм, множественные кожные липомы, нейрофибромы, вегетосудистотрофический синдром. Изменения кожи были обнаружены у больных каждого класса, но достоверно чаще выявлены у больных 5-й группы, причем преимущественно за счет встречаемости гирсутизма и стрий одновременно. Нарушение углеводного обмена включало в себя сахарный диабет, нарушенную толерантность к углеводам, повышение сахара натощак. При частой встречаемости нарушений углеводного обмена во всех классах, наиболее часто этот симптом выражен в 5-м классе (94,1%), причем очень часто это был сахарный диабет. Во 2-м классе встречаемость нарушений углеводного обмена была наименьшей. В 3-м классе обсуждаемый признак встречался достаточно часто, но в основном за счет нарушенной толерантности к углеводам. При изучении калипенической нефропатии, мы выявили достоверную разницу между удельным весом мочи и частоты встречаемости никтурии у больных 4-го класса по сравнению с 1-м, 2-м и 3-м классами. Удельный вес мочи пациентов

5-го класса так же оказался достоверно ниже этого показателя у больных 1-го класса. Встречаемость полидипсии достоверно чаще выявлена у больных 4-го класса по сравнению со всеми другими. Суточный диурез оказался одинаково высоким в 4-м и 5-м классах, и его значение достоверно отличалось от аналогичного показателя у больных других классов. Половые нарушения выявлены во всех группах, реже всего во 2-м классе, но полученная разница оказалась статистически незначимой.

Таким образом, проведенный анализ 35 признаков, выявленных у пациентов с ИН и свидетельствующих о скрытой гормональной активности, выявил значимые различия в группах больных, выделенных «искусственным интеллектом». В каждую группу вошли пациенты как ранее оперированные, так и больные до сих пор, на-

ходящиеся под динамическим наблюдением. У пациентов первой группы выявлена смешанная минимальная клиническая картина гормональной активности ИН. Во второй группе пациенты с ИН практически не имели гормональной активности. В третьей группе больные имели признаки феохромоцитомы. Больные четвертой группы ассоциировались с альдостеромой, а больные пятой группы — с глюкокортикоидом.

Полученные результаты являются предварительными. Однако, математическое моделирование позволило выявить статистически значимые признаки, свидетельствующие о «скрытой» гормональной активности инциденталом надпочечников, которые с высокой долей вероятности могут соответствовать конкретной их морфологической структуре.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. Искусство анализа данных на STATISTICA. — СПб.: Бином, 2005. — 298 с.
2. Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. // Под ред. В.И. Быкова. — Новосибирск: Наука, 1996. — 270 с.
3. Куликов Л.К., Калинин А.П., Привалов Ю.А., Собонович В.Ф. Опухоли надпочечников. — Иркутск, 2009. — 139 с.
4. Медведев В.С., Потемкин В.Г. Нейронные сети. — МАТЛАВ 6: ДИАЛОГ-МИФИ. — 2002. — 496 с.
5. Нейронные сети. Statistica Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных. / Под ред. В.П. Боровикова. 2-е издание, переработанное и дополненное. — М.: Горячая линия — Телеком, 2008. — 392 с.
6. Россиев Д.А., Головенкин С.Е., Назаров Б.В. Определение информативности медицинских параметров с помощью нейронной сети. // Диагностика, информатика и метрология. — СПб., 1994. — С.348.
7. Amaldi G., Masini F.M., Giacchetti G., et al. Adrenal

Incidentaloma. // Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Ancona, Ancona, Italy. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. — 2000. — Vol.33. — P. 1177-1189.

8. Bulow B., Jansson S., Juhlin C. Adrenal Incidentaloma — follow-up results from a Swedish prospective study. // European Journal of Endocrinology. — 2006. — Vol.154. — P. 419-423.

9. Ermetici F., Malavazos A.E., Corbetta S., et al. Adipokine levels and cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma. // Metabolism Clinical and Experimental. — 2007. — Vol.56. — P. 686-692.

10. Hee Young Kim, Sin Gon Kim, M.D., Kye Won Lee. Clinical Study of Adrenal Incidentaloma in Korea. // The Korean Journal of Internal Medicine. — 2005. — Vol. 20 — P. 303-309.

11. Tabarin A., Bardet S., Bertherat J. Exploration and management of adrenal Incidentalomas. French Society of Endocrinology consensus. // Annals of Endocrinology. — 2008. — Vol.69. — P. 487-500.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. (3952) 638104, 303328, e-mail: NataliBykova@mail.ru. Куликов Леонид Константинович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Быкова Наталья Михайловна — к.м.н., зав. отделением; Привалов Юрий Анатольевич — к.м.н, доцент; Собонович Владимир Филиппович — к.м.н, доцент; Литвин Маргарита Михайловна — главный врач

© ВАКИЛОВА Ф.М., ШИЛЬЦОВА Н.В., АЛИЕВ Х.У., МАХСУМОВ М.Н. — 2010

## РЕГУЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ЦИНКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ф.М. Вакилова, Н.В. Шильцова, Х.У. Алиев, М.Н. Махсумов  
(Ташкентский фармацевтический институт, ректор — д.ф.н., проф. А.Н. Юнусходжаев)

**Резюме.** Предпринята попытка скорректировать при помощи препаратов цинка нарушения в липидном обмене, вызванные длительным применением этанола. Установлено, что введение препаратов цинка способствовало нормализации уровней холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, причем корректирующее влияние пирацина проявлялось сильнее, к тому же он заметно уменьшал дистрофические и деструктивные процессы в печени.

**Ключевые слова:** пирацин, цинка сульфат, липидный обмен, длительное применение этанола, морфология печени, коррекция нарушений.

## REGULATION EFFECT OF ZINC PREPARATIONS WHEN CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION

F.M. Vakilova, N.V. Shiltsova, Kh.U. Aliiev, M.N. Makhsumov  
Tashkent Pharmaceutical Institute

**Summary.** With help of zinc preparations an attempt to correct damages in lipid metabolism, caused by prolonged employment of alcohol has been undertaken. The use of zinc preparations was established to normalize the level of cholesterol and  $\beta$ -lipoproteids. Moreover, pyratsin demonstrated its correction effect better. In addition, it perceptibly reduced dystrophic and destructive processes in liver.

**Key words:** pyratsin, zinc sulfate, lipid metabolism, prolonged ethanol use, hepatomorphology, correction of damages.

Наряду с вирусами гепатита алкоголь является одним из основных этиологических факторов хронических диффузных заболеваний печени. Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных алкоголем в развитых странах мира умирают около 2 млн. человек [1].

В процессе утилизации ацетальдегида происходит

восстановление НАД и НАДФ, что приводит к выраженному нарушению метаболизма жиров. К накоплению в клетках печени продуктов перекисного окисления липидов и развитию стеатоза печени. Сам ацетальдегид активирует звездчатые клетки печени, ускоряет тем самым процесс фибриногенеза в печени [8].

В настоящее время отсутствуют лекарственные средства с научно доказанным влиянием на метаболизм и выведение липидов из гепатоцитов. С другой стороны общепризнано, что алкоголь даже в умеренных дозах повышает экскрецию микроэлемента цинка с мочой, препятствует его включению в печеночные ферменты вызывает выраженное цинкдефицитное состояние [3].

Ранее [4] описывалось липотропное действие микроэлемента цинка. Этот эффект связывают с его участием в процессах фосфорилирования, расщепления и выведения жиров из организма, в угнетении синтеза холестерина в печени, объясняя это тем, что цинк тормозит киназы, катализирующие эту цепочку реакций.

В связи с этим мы предприняли попытку скорректировать хотя бы отчасти те нарушения в липидном обмене, которые опосредованы этанолом при помощи препаратов цинка.

Целью нашего исследования явилось оценка влияния препаратов цинка — пирацина и цинка сульфата на уровень холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, а также морфологическую картину печени при хронической алкоголизации животных.

### Материалы и методы

Для проведения экспериментов нами было выбрано одно из 50 координационных соединений цинка с физиологически активными органическими компонентами — пирацин (координационное соединение цинка с витамином  $B_6$ ), который выпускается ОАО Узхимфарм в качестве гипополипдемического средства [2,7].

Доказано, что при алкогольной этиологии жирового гепатоза требуется дополнительное к базисной терапии парентеральное введение водорастворимых витаминов ( $B_1$ ,  $B_6$  и др.), поэтому изучение препарата, имеющего в своем составе витамин  $B_6$  показалось нам весьма интересным [6].

Для сравнения мы взяли неорганическое соединение цинк сульфат, которое не получило широкого применения из-за относительно высокой токсичности и низкой усвояемости ионного цинка.

Крысы линии Wistar обоего пола с начальной массой тела 120-150 г были поделены на 4 группы. Исследования на животных выполнялись с учётом принятых на сегодня международных этических принципов. Животные 1-й группы (интактные) служили контролем и получали

Влияние длительного введения пирацина и цинка сульфата на уровень  $\beta$ -липопротеидов в крови у крыс при длительной алкогольной интоксикации ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Группы	Исходные данные	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней	Через 120 дней
1 группа контрольные животные	0,89±0,05	0,80±0,02	0,79±0,05	0,84±0,03	0,81±0,01
2 группа этанол 20% 1мл\100 г	0,85±0,04	0,69±0,03 $P_1 < 0,01$	1,09±0,06 $P_1 < 0,01$	1,40±0,04 $P_1 < 0,01$	1,46±0,06 $P_1 < 0,01$
3 группа цинка сульфата 0,42мг\кг + этанол 20% 1мл\ 100 г	0,88±0,04	0,65±0,02 $P_1 < 0,01$	0,98±0,04 $P_1 < 0,05$	1,28±0,02 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	1,41±0,03 $P_1 < 0,01$
4 группа пирацин 1мг\кг + этанол 20% 1мл\100 г	0,90±0,04	0,58±0,02 $P_1 > 0,01$ $P_2 < 0,01$	0,95±0,04 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	1,14±0,02 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,01$	1,30±0,03 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$

Примечание:  $P_1$  — относительно контрольной группы;  
 $P_2$  — относительно группы животных, получавших только этанол;  
 $P_3$  — относительно группы животных, получавших цинк сульфат.

Влияние длительного введения пирацина и цинка сульфата на уровень холестерина (моль/л) в крови у крыс при хронической алкогольной интоксикации ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Группы	Исходные данные	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней	Через 120 дней
1 группа контрольные животные	1,52±0,04	1,55±0,05	1,57±0,02	1,62±0,03	1,58±0,01
2 группа опытные животные этанол 20% 1мл\100г	1,57±0,03	1,80±0,05 $P_1 < 0,05$	2,06±0,08 $P_1 < 0,01$	2,21±0,03 $P_1 < 0,01$	2,35±0,02 $P_1 < 0,01$
3 группа цинка сульфата 0,42мг\кг + этанол 20% 1мл\ 100г	1,54±0,03	1,61±0,03 $P_2 < 0,05$	1,91±0,03 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	2,09±0,04 $P_1 < 0,01$	2,12±0,03 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
4 группа пирацин 1мг\кг + этанол 20% 1мл\100 г	1,48±0,02	1,57±0,02 $P_2 < 0,05$	1,88±0,03 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$	1,91±0,03 <sup>x</sup> $P_1 < 0,01$ $P_1' < 0,01$ $P_3 < 0,05$	1,94±0,03 $P_1 < 0,01$ $P_1' < 0,01$ $P_3 < 0,05$

Примечание:  $P_1$  — относительно контрольной группы;  
 $P_2$  — относительно группы животных, получавших только этанол;  
 $P_3$  — относительно группы животных, получавших цинк сульфат.

в соответствующем объеме дистиллированную воду (1-2 мл). Крысам второй группы ежедневно на протяжении всего срока опыта ежедневно вводили перорально только 20% этанол в дозе 1 мл на 100 г массы тела. Совместно с этанолом на протяжении всего эксперимента крысам подкожно вводили цинк сульфат в дозе 0,42 мг/кг (3 группа животных) и пирацин в дозе 1 мг/кг (4 группа). Указанная дозировка препаратов обеспечивала эквивалентное поступление цинка в организм животных. Все животные содержались в виварии при естественном освещении, с соблюдением стандартов температурного и пищевого режимов, со свободным доступом к пище и воде.

До начала, на 30-60-90-й и 120-й дни опыта проводили забор крови для определения концентрации холестерина и  $\beta$ -липопротеидов. В конце эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом с целью проведения морфологического анализа тканей печени.

Общее содержание холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в плазме определяли общепризнанными методами, основанными на реакции Либермана-Бурхарда и по Бурштейну-Самаю [5].

Статистические данные обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента в программном пакете Statistica v. 6. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показала, что длительное введение этанола увеличивало содержание как холестерина, так и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови (табл. 1,2). Как видно, динамика роста показателя была следующая: на 30-й день наблюдения уровень холестерина возрос на 17%, на 60-й день на 39%, на 90-й — 63% и на 120-й — 78%. Количество  $\beta$ -липопротеидов на 60-й день возросло на 37,9%, в дальнейшем (90 и 120 дни опыта) рост сохранился: 66,7% и 80,2% соответственно.

В группе животных, получавших помимо этанола цинка сульфат также отмечено увеличение показателя, однако динамика роста была заметно ниже, чем в контрольной группе. Например, заметное увеличение холестерина было зафиксировано нами лишь на 90-й и 120-й дни исследования: на 29,0% и 34,2% соответственно. Что касается  $\beta$ -липопротеидов, то здесь сохранилась довольно высокая концентрация показателя по сравнению с контролем, например, на 60-й

день — прирост составил 24%; на 90-й день — 52,4% и на 120-й день — 74,7%.

При введении пирацина также было зафиксировано повышение концентрации как холестерина, так и  $\beta$ -липопротеидов, однако прирост в данном случае был значительно меньше, чем при введении цинка сульфата. Так, на 60-й день опыта содержание холестерина в плазме на 19,7% превысило таковое у контрольных животных; на 90-й день — на 17,9% и на 120-й день — 22,8%; для  $\beta$ -липопротеидов в те же сроки наблюдения: увеличение составило 20,3% — 35,2% — 60,5% соответственно.

Такое развитие процесса говорит о том, что длительная алкоголизация животных приводит к заметному росту как уровня холестерина, так и  $\beta$ -липопротеидов, что свидетельствует о заметном нарушении в липидном обмене у животных.

Введение препаратов цинка способствовало частичной нормализации обоих показателей, особенно выражено это было по отношению к холестерину, причем корректирующее действие пирацина было выражено сильнее, чем у цинка сульфата.

В ходе проведенных морфологических исследований установлено, что длительное введение этанола приводит к развитию дистрофически-деструктивных процессов, которые характерны для токсического поражения печени.

Введение цинка сульфата значительно улучшает морфологическую картину печени подопытных животных. Хотя в паренхиме печени можно увидит гепатоциты, находящиеся в состоянии вакуольной дистрофии, имеются также небольшие очаги некроза гепатоцитов.

После введения пирацина негативные структурные изменения паренхимы печени выражены слабее. В большинстве случаев печеночные дольки имеют обычное строение. Однако иногда встречаются небольшие очаги повреждения.

Следовательно, можно заключить, при отравлении этанолом в печени развиваются выраженные дистрофические и деструктивные процессы. Цинк сульфат и особенно, пирацин оказывают в это отношении гепато-защитное влияние, однако, эти препараты полностью предотвратить развитие негативных процессов в гепатоцитах не могут. Для полного восстановления клеток, возможно, требуется более длительное применение препаратов.

Учитывая все вышеизложенное, можно заключить, что пирацин как менее токсичный и более эффективный препарат по сравнению с цинком сульфатом при более глубоком изучении потенциально может быть использован в комплексной терапии метаболических заболеваний печени алкогольного генеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая картина, течения и прогноз // Фарматека. — М., 2008. — №2. — С. 25-32.
2. Государственный реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. — Изд. 11. — Ташкент, 2007. — С. 316.
3. Пикуза О.И., Закирова А.М. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека // Российский педиатрический журнал. — М., 2002. — №4. — С. 39-41.
4. Салиходжаев З.С., Исханбеков. Б.И., Вакилова Ф.М. Влияние пирацина и пирамара на регрессию эксперимен-

тального атеросклероза // Тезисы 3 съезда кардиологов Узбекистана. — Ташкент, 1994. — С. 143-145.

5. Сборник методов клинических лабораторных исследований — Ташкент, 2000. — Ч.2. — С. 387-393.

6. Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. и др. Лечение алкогольной и диабетической полиневропатий витаминами группы В // Фарматека. — М., 2009. — №8. — С. 33-37.

7. Юнусходжаев А.Н. Цинк-дефицитные состояния: взгляд на проблему // Медицинский журнал Узбекистана. — Ташкент, 2008. — №2. — С. 25-32.

8. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // Фарматека. — М., 2003. — №10. — С. 47-53.

**Информация об авторах:** г. Ташкент, Уч тепинский район, Ибрат-33.

Вакилова Ф.М — старший преподаватель;

Махсумов М.Н — профессор;

Алиев Х.У — профессор;

Щильцова Н.В — доцент.

© КУВАЕВА О.В., ВАСИЛЬЕВА Л.С. — 2010

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ СТРУКТУРЫ ПОДЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ МУЖЧИНЫ

О.В. Куваева, Л.С. Васильева

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

**Резюме.** Соотношение стромы и паренхимы в поднижнечелюстной слюнной железе на протяжении онтогенеза мужского организма изменяется циклично. Каждый цикл изменчивости структуры железы состоит из 4 фаз, во время которых происходит новообразование, созревание, функционирование и разрушение стромы и паренхимы. Временные периоды перехода фазы «разрушения» в фазу «новообразования» стромы в каждом цикле характеризуются ослаблением стромы и активным ростом паренхимы, что создает повышенный риск повреждения органа различными факторами.

**Ключевые слова:** подчелюстная железа, морфогенез слюнных желез, физиологическая регенерация слюнных желез.

## CYCLICITY OF VARIABILITY OF SUBMANDIBULLARY SALIVARY GLAND STRUCTURE DURING MEN ONTOGENESIS.

O. V. Kuvayev, L. S. Vasileva  
Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The parity of parenchyma and stroma in submandibullary salivary gland changes cyclically in men organism ontogenesis. Each Cycle of gland structure variability consists of 4 phases during which there is a new growth, maturing, functioning and destruction of stroma and parenchyma. In each cycle the time periods of transition from a “destruction”

phase in a "new growth" phase of stroma are characterized by weakening of stroma and active growth of parenchyma, that creates the raised risk of damage of gland by various factors.

**Key words:** submandibullary salivary gland, morphogenesis of salivary glands, physiological regeneration of salivary glands.

По современным представлениям, процессы роста, дифференцировки и функционирования паренхиматозных органов регулируются центральными и локальными механизмами. При этом локальные механизмы нередко выходят на первый план, осуществляя тонкую регуляцию взаимодействия эпителия с мезенхимными тканями. Известно, что коллаген играет важнейшую информационную роль в индукции морфогенеза, в регенерации, протеогликаны влияют на размножение клеток, в том числе эпителиальных. В свою очередь, эпителиальные клетки влияют на межклеточное вещество путем продукции ими коллагеназы и гиалуронидазы и продуцируют вещества, стимулирующие пролиферацию клеток соединительной ткани [4]. Нарушение стромально-паренхиматозных взаимоотношений является одним из патогенетических факторов развития опухолей, склероза и других патологических процессов в паренхиматозных органах [4,6]. В связи с этим, выяснение взаимовлияний эпителия и соединительной ткани в процессе морфогенеза и физиологической регенерации органов остается одной из актуальных проблем биологии и медицины.

**Целью** проведенного исследования явилось выяснение закономерностей морфогенеза и физиологической регенерации поднижнечелюстной слюнной железы у онтогенезе мужчин.

#### Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование структуры 81 поднижнечелюстной железы (ПЧЖ) мужчин в различные возрастные периоды (доношенные плоды, новорожденные, грудничковый период, раннее, первое и второе детство, подростковый, юношеский, первой и второй зрелости, пожилой, старческий). Морфологические методы включали макро-микроскопическое препарирование, гистопографическое исследование, гистологические методы (окраска гематоксилин-эозином, морфометрия), гистохимические методы окраски (пикрофуксином по ван Гизону для выявления коллагеновых волокон, орсеином по Унна-Тенцеру для выявления эластических волокон, импрегнация азотно-кислым серебром по Карупу и Гордону-Свитсу для выявления ретикулярных волокон, щелочным суданом по Герксгеймеру для выявления жировых клеток, толуидиновым синим по Нале для выявления гликозаминогликанов, ШИК-реакция по Шимицу-Куманото с контролями и сочетанная окраска по Риттеру-Олесону для выявления гликопротеинов). Морфометрически оценивали [1] объемные доли паренхимы и соединительнотканной стромы, внедольковой и внутридольковой соединительной ткани, волокнистых структур и основного вещества, жировых клеток, толщины структурных элементов соединительнотканной стромы (оболочек, межоболочечных прослоек, волокон и их пучков), мукоцитов и сероцитов в концевых отделах, внутридолькового и внедолькового сосудистого русла. Для оценки напряженности межструктурных отношений и механической прочности элементов стромы органа измеряли тканевое давление [3]. Полученные данные обработаны с помощью статистического пакета программ Statistica-6 и оценивались *t*-критерием Стьюдента (сравнение средних арифметических и их ошибок; данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ), *F*-критерием Фишера (сравнение дисперсий двух выборок, при уровнях доверительной вероятности  $p = 0,001-0,05$ ) и коэффициентом корреляции с учетом только умеренных и сильных взаимосвязей при  $r \geq 0,5$  [2].

#### Результаты и обсуждение

Структурные изменения ПЧЖ мужчин характеризуются неравномерностью развития, асинхронностью роста и обновления стромального и паренхиматозного компонентов желез (табл. 1).

У *доношенных плодов и новорожденных* дольки более округлые, чем у взрослых, больше объемная доля паренхимы и белковых концевых отделов. Объемная доля стромы у новорожденных почти вдвое меньше, чем у взрослых. Тканевое давление в 5,7 раза ниже, что связано со слабым развитием волокнистых структур в строме и с высоким содержанием кровеносных сосудов и основного вещества.

В *грудном возрасте (до 1 года) и в раннем детстве (до 3-х лет)* соотношение паренхимы и стромы почти не меняется, но тканевое давление увеличивается вдвое, что свидетельствует об увеличении механической прочности стромы. В составе стромы возрастает количество волокон, увеличивается в 1,5 раза толщина капсулы ПЧЖ и вдвое возрастает объемная доля внутридольковой стромы, уменьшается количество липоцитов. В паренхиме до 50% увеличивается количество слизистых концевых отделов. Доли и дольки увеличиваются в размере в 1,5-2 раза, при этом доли удлинняются (коэффициент формы возрастает до 2,2), а дольки сначала округляются, затем тоже удлинняются (коэффициент формы 2,5), что свидетельствует об активных ростовых процессах.

Представленные данные свидетельствуют об адаптивной перестройке ПЧЖ в период от рождения до 3 года в связи с увеличением размеров органа. В процессе этой перестройки происходит сначала рост паренхимы, сопровождающийся частичным разрушением и ослаблением стромы, а затем восстановление и формирование прочной стромы, обеспечивающей опору и трофику большей массе паренхимы.

В *1-й период детства (4-7 лет)* внедольковая строма еще больше укрепляется и, несмотря на уменьшение доли внутридольковых стромальных элементов, ограничивает рост паренхимы, объемная доля которой уменьшается в 1,2 раза. Равное соотношение белковых и слизистых концевых отделов свидетельствует о зрелости паренхимы. Доли и дольки укрупняются, но не изменяют форму.

В *2-й период детства (8-12 лет)* наблюдается тенденция к обновлению соединительнотканых структур ПЧЖ. Общее их содержание не изменяется, но снижается количество междольковых волокнистых структур за счет увеличения доли основного вещества, еще больше уменьшается количество внутридольковой стромы. Нарастает количество жировых клеток. В паренхиме вдвое уменьшается доля слизистых концевых отделов. Доли и долька становятся более округлыми (коэффициент формы долей 1,3, долек 1,4). На этом этапе в ПЧЖ одновременно идут два процесса: резорбция соединительной ткани и стимуляция роста паренхимы за счет новообразования белковых концевых отделов. Эти данные свидетельствуют об очередном этапе перестройки структуры ПЧЖ, связанным с ростом железы.

В *подростковый период (13-16 лет)* вновь увеличивается объем и механическая прочность соединительнотканной стромы: в 3,5 раза возрастает толщина капсулы и междольковых прослоек, в них почти в 2 раза увеличивается количество волокнистых структур, в 1,6 раза возрастает объем внутридольковой стромы, в 2,3 раза увеличивается количество внутридольковых сосудов. Растет тканевое давление. На этом фоне уменьшается объемная доля паренхимы, в которой формиру-

Таблица 1

Структурные параметры поднижнечелюстных слюнных желез мужчин в онтогенезе

Возрастная группа	Донош. плоды	Новорожденные	Грудной	Детство		Подростки (13-16 лет)	Юноши (17-21 лет)	Зрелый		Пожилой (61-75 лет)	Старческий (76-90 лет)	
				Раннее (1-3 года)	1-е (4-7 лет), 80%			2-е (8-12 лет) 67%	1-й 22-36 лет			2-й 36-60 лет
V стромы, %	40±1,4	20±0,6*	25±1*	33±0,9	33±1	38±1,3	15±0,7*	36±1,2	25±0,8*	33±1,4	27±0,9*	
V паренхимы, %	40,4±6	51±3,7*	52±4,6*	43±5,2	46±3,8*	39±5,1	50±5,3*	35±0,7	44±8,1	40±4,5	42±2,7*	
Внедолек.stroma, %	28±1,7*	11±0,7*	13±0,6*	12±0,8*	24±1,6*	25±0,8*	6±0,3*	18±1	16±0,8	24±1,3*	12±0,6*	
Толщ.капсулы, мкм	83±2,2*	77±6,8*	97±2,8*	116±14	127±12	414±77	428±41*	244±57	120±69	313±18	268±3	
Толщ.обол.долей, мкм	23±1,2*	18±2,8*	20±2,2*	15±2,4*	21±2,7*	18±1,8*	27±2,7*	49±4,7	21±2,8*	10±2,7*	18±1,9*	
Междолев. просл. мкм	103±2*	120±3,2*	35±1,6*	85±4,1*	69±4,7*	107±2,4*	310±5,2	409±5,5	84±4,8*	222±4,7*	751±85*	
Волокна капсулы, %	43±1,7*	37±1,7*	41±1,6*	52±2,9*	60±1,9*	76±2,7	70±1,9	73±4,5	64±2,4	73±2,9	82±3	
Волок.междолевые, %	32±2,0*	31±3,9*	39±2,2*	48±2,8	37±2*	62±1,7	68±2,4	59±3,9	51±2,9	57±3,1	61±1,4	
Липоциты, %	0	4±1,8*	1,2±0,3*	0,3±0,1*	3,7±0,1*	8±1,9*	12±0,03*	18±1,3	16±1,8	12±1*	15±2,7	
Ткан.давл., мм/Н, О	-	16±3*	22±2,7*	33±2,6*	40±3,0*	46±2,7	60±2,7*	91±3,0	97±3,8	62±1,6*	55±3,3*	
V долек, %	29±0,7*	49±2,8	59±3,0	68±1,8*	44±2,7*	48±3,0	48±1,7*	55±1,6	37±2,7*	47±8,4	55±3,4	
Внутридол.stroma	12±1,2*	9±0,7*	13±1,2*	18±1,8	13±1,2*	8±0,9*	13±1*	18±0,5	11±1*	9±0,7*	15±1,4*	
Внедол.сосуды, %	12±1,3*	18±1,1*	14±6,4	9,7±3,5	16±4,2*	10±0,1*	17±0,4*	5,4±0,5	10±4	8±0,4*	9±1,7	
Сред.диаметр, мкм	150±18	100±6*	114±42	106±17	118±19	138±5	80±5*	149±16	108±28	132±9	109±14	
Внутридол.сосуды, %	7,6±1,4	7±0,5*	8±0,9*	6,5±4,5	4±1,3	3,4±1	6±0,8	5,4±0,3	5±0,3	7±1	7±1,5	
Сред.диаметр, мкм	38±2,5*	37±0,9*	31±1*	41±6,4*	42±3*	71±13	38±0,6*	73±3,1	37±2*	31±5*	38±3*	
Белковые отделы, %	30±0,4*	38±1,1*	37±0,2*	44±0,9*	31±0,3*	24±2,5	39±1,5*	24±2,2	31±1,9	27±1,4	29±1,9	
Слизист.отделы, %	2,3±1*	1,5±0,8*	9±0,2	44±0,9*	31±0,3*	14,5±2*	9±0,8	8,5±0,5	11±2,5	11±0,7*	13±1,9*	

\* — отличия от параметров первого зрелого возраста при  $p < 0,05$ .

ется большее количество слизистых концевых отделов (табл.1), что говорит о прекращении роста паренхимы и увеличении ее зрелости. Доли и дольки сильно вытягиваются (коэффициент формы долей 2,3, долек 1,75).

В юношеском возрасте (17—21 год) объемная доля паренхимы железы увеличивается, а стромы — уменьшается в 2,5 раза, особенно снижается (в 4 раза) объемная доля внедолевой стромы. Это свидетельствует о следующем этапе перестройки структуры железы в связи с ростом паренхимы. В паренхиме объемная доля белковых концевых отделов в 1,6 раза увеличивается, а слизистых — уменьшается. В строме ПЧЖ определяют

ся толстые, фрагментированные, неравномерно окрашиваемые, резко извитые коллагеновые волокна, образующие рыхлые пучки, повышены объем основного вещества. Существенно увеличивается объемная доля внедолевых сосудов, но уменьшается их диаметр. Во внутридолевом сосудистом русле объемная доля сосудов не изменяется, но уменьшается в 1,9 раза их диаметр, что указывает на активный рост сосудов.

Данная морфологическая картина свидетельствует о завершении процессов разрушения стромы и начале новообразования ее элементов. Следует подчеркнуть, что к концу юношеского периода стромы ПЧЖ имеет минимальную прочность, а паренхима достигает максимального объема.

В 1-м периоде зрелого возраста (21-36 лет) структура желез отражает зрелость ее элементов. Строма вновь уплотняется, и ее объем возрастает в 2,4 раза, капсула уплотняется и становится тоньше, но увеличивается толщина междолевых прослоек, вдвое возрастает объем внутридолевой стромы. Увеличивается количество липоцитов. Кровоснабжение стабилизируется, средний диаметр сосудов увеличивается. Объем паренхимы уменьшается, доля слизистых концевых отделов в ней растет. Доли сильно вытягиваются (коэффициент формы достигает 3,1), а дольки сохраняют более округлую форму (коэффициент формы 1,5).

Во 2-м периоде зрелого возраста (36-60 лет) структурные элементы ПЧЖ обнаруживают, с одной стороны, еще большую зрелость, с другой стороны, признаки начинающейся очередной перестройки. Паренхима увеличивается в объеме на 26%, а стромы уменьшается на 30%. Вдвое уменьшается толщина капсулы и оболочек долей, в 4,9 раза — междолевых прослоек. В 1,6 раза уменьшается объем внутридолевой стромы. Тем не менее, прочность стромы остается достаточно высокой, содержание волокнистых структур в ней остается прежним, тканевое давление достигает самого высокого значения в онтогенезе мужчины. В паренхиме увеличивается в равной степени объемная доля и белковых, и слизистых концевых отделов. В отдельных участках можно видеть эпителиальные «точки роста». Дольки остаются слегка вытянутыми, но доли существенно утолщаются и становятся более округлыми (коэффициент формы равен 2).

У мужчин пожилого возраста (61-75 лет) и в старческом возрасте (76-90 лет) толщина капсулы увеличивается за счет разрыхления и частичной фрагментации волокнистых структур. Волокна приобретают различные тинкториальные свойства, что свидетельствует об их частичной деструкции. Междолевые соединительнотканые прослойки, напротив, существенно увеличиваются и достигают в объеме самых высоких значений за счет скопления в них жировых клеток и увеличения объемной доли основного вещества. Объемная доля паренхимы существенно не меняется, но между ацинусами тоже появляются скопления жировой ткани. Тканевое давление снижается. Все эти признаки указывают на постепенную возрастную инволюцию подчелюстной железы.

Анализируя возрастные изменения структуры ПЧЖ мужчин в постнатальном онтогенезе, следует отметить неравномерность и асинхронность развития структур органа. Изменения структурных элементов внедолевой соединительной ткани взаимосвязаны положительной корреляцией друг с другом и отрицательной корреляцией с объемной долей паренхимы. Эта закономерность обеспечивает сохранение структуры и функции органа при его перестройке в процессе роста

и физиологической регенерации, в которой отчетливо прослеживается цикличность [5]. Каждый цикл начинается с частичного разрушения стромальных элементов (фаза «разрушения»), результатом которого является снижение прочности стромы, что сопровождается активной пролиферацией паренхимы и ее максимальным развитием. Затем деструктивные процессы в строме сменяются активным новообразованием волокнистых структур, постепенно нарастает объемная доля элементов стромы, но уменьшается доля паренхимы. Новообразованные элементы стромы созревают, формируются плотные оболочки, в межоболочечной ткани утолщаются соединительнотканые тяжи, что увеличивает механическую прочность стромы. В конце каждого цикла строма обладает высокой прочностью и препятствует росту паренхимы, устанавливается временное равновесие в соотношении стромы и паренхи-

мы, которое вскоре нарушается в связи с потребностью организма либо в увеличении размеров железы, либо в необходимости обновления клеток паренхимы, что стимулирует начало нового цикла.

Необходимо акцентировать внимание на временных периодах перехода предыдущего цикла в следующий цикл, которые характеризуются ослаблением стромы и активным ростом паренхимы, что создает повышенный риск повреждения органа различными факторами. В онтогенезе мужчины эти периоды соответствуют возрасту 1-3 года, 8-12 лет, 17-21 лет и 36-60 лет. Наиболее сильно ослабление соединительнотканной стромы и разрастание паренхимы происходит в период с 17 лет до 21 года, что дает основание считать этот возрастной период в онтогенезе мужчин критическим для развития ПЧЖ и требующим повышенного внимания в клинической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Макаров А.К., Белохвостиков Ю.П. Регистрация и моделирование тканевого давления в нормальных и патологически измененных органах. — Иркутск, 1987. — 67 с.
4. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
5. Тимченко Л.Д., Макарова Т.М., Восканян С.Э. Биологический возраст как номинант морфофункционального статуса в циклической изменчивости животных организмов. // Росс. морф. ведомости. — М, 2000. — Вып.1-2. — С.251-252.
6. Cawson R.A., Eveson J.W. The Salivary Glands: Pathology and Surgery — Gleeson, 1997. — 224 p.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: lsvirk@mail.ru  
Васильева Людмила Сергеевна — зав. кафедрой, д.б.н., профессор.  
Куваева Ольга Васильевна — консультант информационно-аналитического отдела  
Московской областной Думы, докторант

© ЖИГАЕВ Г.Ф., ЛЕЛЯВИНА Т.И., БАЛЬЖИНИМАЕВ З.Б., ЛУДУПОВА Е.Ю. — 2010

#### СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С ДУОДЕНОГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ (экспериментальное исследование)

Г.Ф. Жигаев, Т.И. Лелявина, З.Б. Бальжинимаев, Е.Ю. Лудупова  
(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, г.Улан-Удэ, гл. врач — к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

**Резюме.** На 25 беспородных собак исследована активность перекисного окисления липидов в пищеводе в условиях экспериментальной модели дуоденогастрального рефлюкса. Установлено, что в послеоперационном периоде наступает реакция слизистой оболочки пищевода, в частности — активация перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** свободнорадикальное окисление, монооксидантная защита, дуоденогастральный рефлюкс, перекисное окисление липидов.

#### THE STATE OF SYSTEM OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH DUODENOGASTROESOPHAGEAL REFLUX (Experimental Investigation)

G.F. Zhigayev, T.I. Leljavina, Z.B. Balzhinimaev, E.Ju. Ludupova  
(Republic Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan Ude)

**Summary.** On 25 unpure dogs there has been studied activity of lipid peroxidation in esophagus in conditions of experimental model of duodenogastroesophageal reflux. It has been shown that in postoperative period a reaction of mucous membrane of esophagus, in particular, activation of lipid peroxidation takes place.

**Key words:** free radical oxidation, antioxidant protection, duodenogastroesophageal reflux, lipid peroxidation.

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс повышает интрагастральное давление, нарушает защитные механизмы, стимулирует агрессивное воздействие желудочного сока, оказывает прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, увеличивает частоту клеточных мутаций (неполярная форма желчных кислот) и тем самым способствует развитию структур пищевода и их осложнений [2,5,11,14]. Исследования авторов [8,10,11] показали, что повреждение слизистой оболочки пищевода дуоденальным содержимым приводит к развитию не только «химического» эзофагита, но и выраженной дисплазии, а также к развитию инвазивной аденокарциномы. Принимая во внимание полученные за последние годы сведения о роли ускорения свободнорадикального окисления липидов в

развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [1,3,7,9] мы посчитали возможным продолжить работу по оценке роли активации свободнорадикального окисления липидов в механизмах повреждения пищевода при рефлюкс-эзофагите на фоне патологического дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в эксперименте. Изучение активности перекисного окисления липидов в стенке пищевода при воспалительном повреждении может прояснить механизм патологических изменений, возникающих в ответ на «агрессию» со стороны ДПК.

**Цель работы:** исследовать активность процессов перекисного окисления липидов в пищеводе в условиях экспериментальной модели дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Таблица 1  
Содержание продуктов ПОЛ в крови и СО пищевода у экспериментальных животных после тотальной гастрэктомии и эзофагоэюностомии (M±m)

Срок исследования	Кол-во животных	Кровь		Биоптаты СО дистального отдела пищевода	
		ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/г	МДА, нмоль/г
Контроль	5	36,56±1,46	5,73±0,8	0,426±0,1	45,81±6,9
1 час	10	44,50±1,2	6,41±0,5	0,618±0,02*	58,05±2,7*
2 часа	10	59,05±4,7*	7,04±1,0*	0,805±0,03*	71,55±4,1*
4 часа	10	72,14±2,9*	8,90±0,8*	0,912±0,04*	98,18±5,1*
10 суток	8	71,75±4,7*	8,75±0,9*	0,892±0,06*	96,10±4,1
20 суток	8	58,92±4,3*	7,02±1,0*	0,853±0,04*	80,40±7,2*
30 суток	8	49,02±2,1*	6,04±0,6*	0,602±0,08*	62,30±3,0*

Примечание: \* результат статистически значим.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 25 беспородных собаках обоего пола в возрасте 2-3 года, с исходной массой около 10-15 кг. Его алгоритм полностью соответствовал законодательным актам РФ о научных разработках с использованием лабораторных животных. Животные содержались в одинаковых условиях на стационарном виварном режиме, на рационе питания, соответствующего нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» и в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Животным было выполнено 3 вида моделирующих операций: 1) гастрэктомия с эзофагоэюностомией (n=10), первая группа; 2) резекция желудка по Бильрот-2 (n=10), вторая группа; 3) желудочная фистула (n=5), контрольная группа. Все операции выполняли под общей анестезией по общепринятой методике с соблюдением правил асептики и антисептики. Животных наблюдали от одной недели до 3 месяцев. Четыре собаки погибли на 4-е и 5-е сутки. На секции у 2-х собак с резекцией желудка был обнаружен некроз в области малой кривизны, у 2-х с гастрэктомией — несостоятельность эзофагоэюноанастомоза. Для выяснения влияния дуоденоэзофагеального рефлюкса на процессы липопероксидации в слизистой оболочке пищевода у экспериментальных животных в остром опыте во время операции и послеоперационном периоде производили биопсию из 4-5 точек в дистальном отделе пищевода. Из биопсийного материала готовили гомогенаты, определяли содержание продуктов ПОЛ в СО пищевода, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и содержание сульфгидрильных групп в крови через 1, 2 и 4 ч после эксперимента, а также через 10, 20 и 30 дней после операции.

### Результаты и обсуждение

В большей степени процессы перекисного окисления липидов усиливались в первой группе по сравнению со второй группой, где выполнялась резекция желудка. Об этом свидетельствует значительное увеличение продуктов ПОЛ в крови и дистальном отделе СО пищевода (табл. 1).

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) через час после операции превышало исходный уровень в СО пищевода соответственно на 45% и 26%, в крови на 21% и 11%. Для определения МДА использовали методику Л.И. Андреевой и соавт. (1988), ДК методику В.Б. Гаврилова и соавт. (1988). Через 2 часа после тотальной гастрэктомии и эзофагоэюностомии содержание продуктов ПОЛ продолжало повышаться, достигая максимального уровня к тре-

тьему сроку наблюдения, то есть через 4 часа после окончания операции. Так, ДК в гомогенатах СО дистального отдела пищевода и крови составляли в среднем 0,91±0,04 мкмоль/г и 72,14±2,9 мкмоль/л, что выше контрольных величин, соответственно в 2,1 и 1,9 раза. Содержание МДА в этих биосубстратах повышалось с 45,81±6,9 до 98,18±5,1 нмоль/г (в 2,1 раза) и 5,73±0,8 до 8,90±0,83 мкмоль/л (в 1,5 раза). Через 10 дней после тотальной гастрэктомии и эзофагоэюностомии интенсивность процессов ПОЛ у экспериментальных животных практически не изменялась по сравнению с предыдущим сроком исследования и начинала снижаться лишь после 20 дней после операции. В этот период уровень ДК и МДА значительно превышал исходный уровень. Так содержание ДК в СО пищевода и в крови составляли 0,853±0,04 мкмоль/г и 58,92±4,3 мкмоль/л, что соответственно в 2 и 1,6 раза выше контрольных величин, а уровень МДА 80,40±7,2 мкмоль/г и 7,02±1,0 мкмоль/л, соответственно в 1,7 и 1,2 раза.

Через 20 суток уровень ДК и МДА превышал исходный фон в СО пищевода на 40% и 35%, а в крови — на 34% и 20%. Как показали результаты нашего исследования, после резекции желудка у экспериментальных животных изменилась интенсивность перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран. Об этом свидетельствовало увеличение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в гомогенатах СО дистального отдела пищевода и в крови экспериментальных животных (табл. 2.). Через 1 час после резекции желудка отмечалась тенденция к увеличению уровня МДА и статистически достоверное повышение ДК в СО пищевода (в среднем от 0,38±0,03 до 0,54±0,02 мкмоль в 1,4 раза). В тоже время заметных изменений в уровне МДА в крови не отмечалось, а содержание ДК снижалось. Через 2 часа после резекции желудка содержание МДА в биоптатах СО пищевода увеличивалось до статистически значимых величин, в среднем до 57,69±5,16 нмоль/г, что превышает контроль на 25,6%. Уровень ДК продолжал повышаться. Содержание ДК в крови также возрастало (в среднем с 36,36±2,93 до 48,42±3,66 мкмоль/л, или в 1,3 раз). К этому периоду содержанием МДА на 11% превышало исходный уровень.

Через 4 часа после резекции желудка накопление продуктов липопероксидации было максимальным, о чем свидетельствует повышение содержания ДК и МДА в СО пищевода с 0,38±0,02 до 0,61±0,03 нмоль/г и с 45,93±5,16 до 71,55±4,14 нмоль/г или соответственно на 40% и 55% и в крови с 36,36±2,93 до 49,82±6,61 мкмоль/л и с 5,44±0,41 до 7,04±0,61 мкмоль/л, соответственно на 37% и 29%.

На 10 день после резекции желудка содержание ДК и МДА в СО пищевода снижалось, однако оставалось повышенным: в СО на 38% и 19%, в крови на 16% и 10%.

Таблица 2

Влияние дуодено-эзофагеального (билиарного) рефлюкса на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови и слизистой оболочке пищевода экспериментальных животных после резекции желудка (M±m)

Срок исследования	Кол-во животных	Кровь		Биоптаты СО дистального отдела пищевода	
		ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	ДК, мкмоль/г	МДА, нмоль/г
Контроль	5	36,36±2,9	5,44±0,41	0,382±0,0	45,93±5,0
1 час	10	32,30±2,7	5,87±0,93	0,545±0,0*	48,08±7,0
2 часа	10	48,42±3,6*	6,08±0,30*	0,585±0,1*	57,69±1,0*
4 часа	10	49,82±6,6*	7,04±1,03	0,613±0,03*	71,55±4,1*
10 суток	8	45,81±6,5	6,61±0,51*	0,594±0,02*	63,02±8,2
20 суток	8	42,29±2,1	5,97±0,60	0,530±0,01*	54,70±3,7
30 суток	8	38,25±2,7	5,75±0,39	0,404±0,02	47,89±4,4

Примечание: —\* результат статистически значим.

Этот показатель ПОЛ приближался к контрольным величинам у 5 животных через 20, а у 3 — через 30 дней. Таким образом, после резекции желудка процесс перекисного окисления липидов в СО пищевода, так и в крови, усиливается, особенно в первые 4 часа после операции.

После резекции желудка и воспроизведения билиарного эзофагеального рефлюкса в пищевод у экспериментальных животных возникли изменения и со стороны показателей количества сульфидрильных (SH-) и дисульфидных групп белковых и низкомолекулярных веществ крови и СО пищевода. Определение SH-групп проводили по методу Ю.М. Торчинского (1977). В частности отмечалось уменьшение содержания сульфидрильных групп и увеличение дисульфидных связей, особенно через 2 часа после операции (табл. 3.). Так, содержание S-H-групп в крови и СО пищевода снижалось с  $118,23 \pm 0,40$  до  $13,99 \pm 0,44$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и с  $18,80 \pm 0,48$  до  $15,35 \pm 0,54$  мкмоль/г ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Через 4 часа после резекции желудка уменьшение количества SH-групп в СО пищевода эксперименталь-

Таблица 4  
Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови экспериментальных животных первой и второй группы ( $M \pm m$ )

Срок исследования	Кол-во животных	Активность ферментов в ммоль/(г/л)		
		АлАт	АсАт	ЩФ
Контроль	5	$1,32 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,06$	$11,80 \pm 0,73$
1 час	10	$2,65 \pm 0,17^*$	$2,04 \pm 0,16^*$	$15,10 \pm 1,65^*$
2 часа	10	$4,06 \pm 0,13^*$	$2,98 \pm 0,29^*$	$21,60 \pm 0,88^*$
4 часа	10	$5,42 \pm 0,19^*$	$3,84 \pm 0,44^*$	$24,12 \pm 1,26^*$
10 суток	8	$4,73 \pm 0,34^*$	$3,22 \pm 0,31^*$	$23,64 \pm 1,14^*$
20 суток	8	$4,11 \pm 0,32$	$2,24 \pm 0,17^*$	$20,02 \pm 1,65^*$
30 суток	8	$3,3 \pm 0,63$	$2,07 \pm 0,11^*$	$16,90 \pm 0,58^*$

ных животных было таким же, как и предыдущий срок исследования. Несколько увеличивалось содержание тиоловых соединений в крови. Количество S-S групп оставалось повышенным в обоих биосубстратах. Через 10 дней после резекции желудка дефицит сульфидрильных групп в крови и биоптатах дистального отдела пищевода составлял соответственно 12% и 14% при незначительном увеличении количества сульфидных групп. Через 20 дней — происходило выравнивание показателей содержания как сульфидрильных, так и дисульфидных групп.

Эти данные указывают на значительное нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме экспериментальных животных, частности СО пищевода после резекции желудка. Отмечается превалирование окислительных процессов над реакциями восстановительного характера. В наибольшей степени это происходит в первые 4 часа после операции, когда значительно инициированы процессы ПОЛ.

Проведенные исследования показали, что в группе экспериментальных животных, которым была выполнена тотальная гастрэктомия и эзофагоэностомия происходила более выраженная активация ПОЛ, чем у животных, которым была выполнена резекция желудка. В первой группе экспериментальных животных содержание ДК и МДА, повышенный уровень продуктов липопероксидации сохранялся более 20 суток, а во второй

Таблица 3  
Содержание S-S и S-H-групп в крови и слизистой оболочке пищевода экспериментальных животных после резекции желудка ( $M \pm m$ )

Срок исследования	Кол-во животных	Кровь		Биоптаты СО дистального отдела пищевода	
		S-H группы, ммоль/л	S-S группы, ммоль/л	S-H группы, мкмоль/г	S-S группы, мкмоль/г
Контроль	5	$18,23 \pm 0,40$	$2,10 \pm 0,06$	$18,8 \pm 0,48$	$1,93 \pm 0,11$
1 час	10	$17,98 \pm 0,90$	$2,56 \pm 0,11$	$16,50 \pm 0,3$	$2,24 \pm 0,1$
2 часа	10	$13,99 \pm 0,4^*$	$3,02 \pm 0,10^*$	$15,35 \pm 0,5^*$	$3,62 \pm 0,2^*$
4 часа	10	$14,29 \pm 1,0^*$	$3,26 \pm 0,09^*$	$15,19 \pm 0,35^*$	$3,79 \pm 0,41^*$
10 суток	8	$16,01 \pm 0,5^*$	$3,72 \pm 0,38^*$	$15,39 \pm 0,4^*$	$2,75 \pm 0,1$
20 суток	8	$17,50 \pm 0,6$	$2,51 \pm 0,12$	$16,20 \pm 0,5$	$2,20 \pm 0,1$
30 суток	8	$17,45 \pm 0,71$	$2,47 \pm 0,10$	$17,20 \pm 0,6$	$1,90 \pm 0,1$

Примечание: \* результат статистически значим.

содержание ДК и МДА приближалось к контролю уже через 10 дней. Обращает на себя внимание тот факт, что у экспериментальных животных после тотальной гастрэктомии и эзофагоэностомии, наряду с резким повышением содержания продуктов ПОЛ, в первый же час после операции наблюдалось значительное увеличение аминотрансфераз в сыворотке крови (табл. 4.). Уровень АлАТ и АсАТ в этот период повышался соответственно с  $1,32 \pm 0,07$  до  $2,65 \pm 0,17$  ммоль/(г/л) и с  $1,00 \pm 0,06$  до  $2,04 \pm 0,16$  ммоль/(г/л), что выше контрольных величин в 2 раза. В последующие часы активность этих ферментов продолжала увеличиваться и через 4 часа превышала исходный уровень в 4,1, а АсАТ в 3,8 раза. Через 10 дней после тотальной гастрэктомии и эзофагоэностомии активность ферментов несколько снижалась, оставаясь выше контрольных значений в 2,5 и 2 раза. Характерной особенностью изменений активности аминотрансфераз является параллелизм с динамикой одного из первичных продуктов ПОЛ — ДК. Усиление ПОЛ, активности аминотрансфераз в сыворотке крови сопровождалось адекватным снижением содержания SH- и увеличением SS-групп в обоих биосубстратах.

К 4 часам максимально возрастало содержание ДК, МДА и S-S групп, а уровень S-H групп снижался до ми-

Таблица 5  
Содержание S-S и S-H-групп в крови и слизистой оболочке пищевода экспериментальных животных первой группы ( $M \pm m$ )

Срок исследования	Кол-во животных	Кровь		Биоптаты СО дистального отдела пищевода	
		S-H группы, ммоль/л	S-S группы, ммоль/л	S-H группы, мкмоль/г	S-S группы, мкмоль/г
Контроль	5	$22,60 \pm 0,9$	$2,29 \pm 0,28$	$21,84 \pm 0,5$	$2,56 \pm 0,17$
1 час	10	$21,20 \pm 0,9$	$3,06 \pm 0,09$	$19,78 \pm 0,9$	$3,68 \pm 0,28$
2 часа	10	$20,50 \pm 0,7$	$3,64 \pm 0,28^*$	$18,43 \pm 0,7$	$4,97 \pm 0,20^*$
4 часа	10	$19,78 \pm 1,2$	$4,11 \pm 0,19^*$	$16,44 \pm 0,1^*$	$6,31 \pm 0,35^*$
10 суток	8	$18,99 \pm 1,1^*$	$4,28 \pm 0,20^*$	$15,94 \pm 0,7^*$	$6,06 \pm 0,24^*$
20 суток	8	$19,86 \pm 0,5$	$3,94 \pm 0,26$	$17,35 \pm 0,6$	$5,32 \pm 0,28^*$
30 суток	8	$20,66 \pm 0,8$	$3,82 \pm 0,23$	$18,29 \pm 0,5$	$4,57 \pm 0,23^*$

Примечание: \* результат статистически значим.

нимальных величин. Указанные показатели достигали контрольного уровня лишь к концу 10-20 суток.

Таким образом, представленные данные экспериментов дают право полагать, что при экспериментальной модели патологического билиарного (щелочного) эзофагеального рефлюкса наступает послеоперационная реакция слизистой оболочки пищевода, реализация этих изменений выражается, прежде всего, в продолжительной активации перекисного окисления липидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксовая болезнь. — Киев: Интерфарма, 2000. — 175 с.
2. Белова Е.В., Вахрушев Я.М. Характеристика агрессивнопротективных факторов при эрозивном поражении слизи-

- стой оболочки гастроудоденальной зоны // Терапевтический архив. — М., 2002. — №2. — С. 17-20.
3. Буверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастральный рефлюкс, как причина рефлюкс-эзофагита // Фарматека. — М., 2006. — №1. — С. 1-5.

4. Гаврилова В.Б., Гаврилов А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лабораторное дело. — М., 1988. — №2. — С. 60-64.

5. Гуца А.Л., Баулин С.С., Подъяблонская И.А. Рефлюкс-эзофагит при холецистите // Вестник хирургии. — М., 1993. — №3-4. — С. 21-25.

6. Захарченко М.М. Диагностика и коррекция состояния микробиоценоза у больных язвенной болезнью ДПК неосложненного течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 19 с.

7. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. — Л.: Медицина, 1991. — 221 с.

8. Cameron A.J., Carpenter H.A. Barrett's esophagus, high-grade dysplasia and early adenocarcinoma: a pathological study // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P.586-591.

9. Kauer W.K., Peters J.H., DeMeester T.R. Mixed reflux of

gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized // Ann. Surg. — 1995. — Vol.222. — P. 525-533.

10. Öberg S., Ritter M.P., Crookes P.F., et al. Gastroesophageal reflux disease and mucosal injury with emphasis on short-segment Barrett's esophagus and duodenogastroesophageal reflux. // J. Gastrointest. Surg. — 1998. — Vol.2. — P. 547-554.

11. Penagini R. Bile reflux and oesophagitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — N1. — P. 1-3.

12. Provenzale D., Kemp J.A., Arora S., Wong J.B. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 89. — P. 670-680.

13. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculation of cross-sectional data // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol.35. — P. 173-177.

14. Talley N.J., Sttanghaiellini V., Heading R.C., et al. Functional gastroduodenal disorders // Gut. — 1999. — Vol.45. — P. 1137-1142.

**Информация об авторах:** 670047, Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, РКБ им. Н.А. Семашко, тел.: (3012)233624.

Жигаев Геннадий Федорович — д.м.н., проф.;

Лудупова Евгения Юрьевна — глав. врач, к.м.н., заслуженный врач Республики Бурятия.

© СЕРГЕЕВА В.А., ШАБАЛОВ Н.П., АЛЕКСАНДРОВИЧ Ю.С., НЕСТЕРЕНКО С.Н. — 2010

### ПРЕДОПРЕДЕЛЯЕТ ЛИ ФЕТАЛЬНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ОСЛОЖНЁННОЕ ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА?

В.А. Сергеева<sup>1</sup>, Н.П. Шабалов<sup>2</sup>, Ю.С. Александрович<sup>3</sup>, С.Н. Нестеренко<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.А. Лазаренко,

кафедра анестезиологии реаниматологии и интенсивной терапии ФПО, зав. — д.м.н., проф. С.А. Сумин;

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, начальник — д.м.н., проф. А.Б. Белевитин, кафедра педиатрии,

зав. — д.м.н., проф. Н.П. Шабалов; <sup>3</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская

академия, ректор — д.м.н., проф. В.В. Леванович, кафедра анестезиологии-реаниматологии

и неотложной педиатрии ФПК и ПП, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Александрович)

**Резюме.** Синдром фетального воспалительного ответа, сопровождающийся активацией эндотелия и нарушением органного кровотока, может вести к развитию полиорганной дисфункции, клиническую картину которой традиционно трактуют как осложнённое течение раннего неонатального периода (респираторный дистресс-синдром, синдром энтеральной недостаточности, нарушение периферической микроциркуляции, угнетение ЦНС). Представленные в статье результаты изучения содержания в венозной крови новорожденных медиаторов воспалительной реакции (ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивный белок и растворимых форм клеточных молекул адгезии (sICAM-1, sE-селектин) свидетельствуют об активации фетальной иммунной системы у детей с осложнённым течением раннего неонатального периода. Авторами установлено наличие тесной сопряжённости фетального воспалительного ответа с системным противовоспалительным ответом, степень выраженности которого коррелирует с тяжестью полиорганного повреждения. Обнаружено большее исходное содержание в крови новорождённых с осложнённым течением раннего неонатального периода клеточной молекулы адгезии sICAM-1 и повышение её содержания в динамике, что свидетельствует о сохраняющейся, несмотря на регресс клинической симптоматики, активации эндотелия.

**Ключевые слова:** синдром фетального воспалительного ответа (Fetal inflammatory response syndrome, FIRS), ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ, sICAM-1, sE-селектин, эндотелиальная дисфункция, системный противовоспалительный ответ.

### DAS THE FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME DETERMINATE COMPLICATED EARLY NEONATAL PERIOD?

V.A. Sergeeva<sup>1</sup>, N.P. Shabalov<sup>2</sup>, Y.S. Alexandrovich<sup>3</sup>, S.N. Nesterenko<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Kursk State Medical University; <sup>2</sup>Military Medical Academy named by S.M. Kirov;

<sup>3</sup>Sankt-Petersburg State Pediatric Medical Academy)

**Summary.** Fetal inflammatory response syndrome accompanied with endothelial activation may cause multiple organ dysfunction which clinical appearance include different kinds of complications observing in the early neonatal period (RDS, feeding intolerance, neurological disorders, microcirculatory disturbance). The examination of serum level of inflammatory mediators (interleukin 8 and 10, C-reactive protein, sICAM-1, sE-selectin) presented in this article confirms the activation of the fetal immune system in neonates with complicated currency of the early neonatal period. In such patients the activation of the systemic anti-inflammatory response and its correlation with severity of multiple organ dysfunction was also found. Initially increased level of sICAM-1 in blood of neonates with complicated early neonatal period and its rise to the end of this period confirms the presence of endothelial activation despite of regress of clinical appearance of multiple organ dysfunction.

**Key words:** fetal inflammatory response syndrome (FIRS), IL-8, IL-10, CRP, sICAM, sE-selectin, endothelial dysfunction, systemic anti-inflammatory response.

Адаптация новорождённого к внеутробным условиям существования требует определённых резервов компенсации, мощность которых быстро исчерпывается при воздействии факторов, влияющих на плод на антенатальном этапе его развития. Одним из таких факторов является синдром фетального воспалительно-

го ответа (Fetal inflammatory response syndrome, FIRS), который развивается на поздних стадиях восходящей бактериальной внутриматочной инфекции или гематогенной вирусной инфекции и характеризуется системной активацией воспаления в организме плода [7]. Избыточное и неконтролируемое образование медиа-

торов воспаления и продуктов оксидантного стресса, повышенная экспрессия адгезивных молекул и сопряжённая с этим активация эндотелия ведут к нарушению микроциркуляции и гемостаза, что формирует синдром полиорганной недостаточности и создаёт риск неблагоприятных последствий в ранний и отдалённый периоды развития ребёнка [14]. К маркерам FIRS относят фуникулит и/или васкулит пупочных сосудов и повышение концентрации интерлейкина-6 в пуповинной крови более 11 нг/мл [12, 8], хотя, по мнению К.Н. Наке (2005), отсутствие фуникулита и хронического васкулита не исключает ранних стадий FIRS в случае повышения в крови концентрации ИЛ-6 или ИЛ-8 более 70 пг/мл [9].

Отсутствие единых общепринятых критериев диагностики фетального воспалительного ответа стимулирует интерес к его комплексному изучению, в том числе с позиции эндотелиальной дисфункции, которой большинство исследователей в настоящее время отводят центральную роль в патогенезе системного ответа на воспаление. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза, что приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей, формируя синдром полиорганной недостаточности.

**Цель работы:** оценка показателей цитокинового статуса, отражающих активацию системного воспалительного ответа и связанную с ним активацию эндотелия, у новорожденных детей, потребовавших проведения интенсивной терапии в 1-е сутки жизни и определение роли фетального воспалительного ответа в детерминации осложненного течения раннего неонатального периода.

### Материалы и методы

Исследование проведено в 2008 г. на базе Областного перинатального центра, городских родильных домов №№ 4, 6, Детской городской больницы №2 г. Курска. В исследование были включены 49 новорожденных детей. Основную группу составили 41 новорожденных, у которых в 1-е сутки после рождения отмечались признаки дыхательных нарушений, кишечной недостаточности, симптома локальной или системной воспалительной реакции, что, в целом, было обозначено как осложнённое течение раннего неонатального периода (1-я группа). В этой группе 33 ребёнка (80%) нуждались в переводе в отделение патологии новорожденных детей. В контрольную группу (2-я группа) вошло 8 детей с неосложнённым течением раннего неонатального периода, среди которых только один (12,5%) нуждался в дальнейшем лечении в связи с недоношенностью. В исследование не включались дети с тяжёлой интранатальной асфиксией, гемолитической болезнью новорожденных, генетическими аномалиями и дети от матерей с сахарным диабетом.

В 1-е сутки жизни ребенка проводили забор крови из вены и после центрифугирования в течение 15 мин сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Повторный забор крови осуществляли при выписке пациента из родильного дома или, в случае перевода в отделение патологии новорожденных или отделение выхаживания недоношенных детей — при выписке, в возрасте примерно 3 недель жизни. В сыворотке крови определяли содержание ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивного белка (СРБ), растворимой формы Е-селектина (sE-селектин) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1). Исследование осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Bender MedSystem (Австрия) для СРБ, sE-селектина, sICAM-1; BIOSOURCE (США) для ИЛ-8 и ИЛ-10, Уровень чувствительности тест-систем для определения ИЛ-8, ИЛ-10, sE-селектина, sICAM-1, СРБ, составил 5 пг/мл, 1 пг/мл, 0,5 нг/мл, 3,3 нг/мл, 3 нг/мл соответственно. Выбор тестируемых медиато-

ров был основан на известных литературных данных о диагностической значимости уровня ИЛ-8  $>70$  пг/мл в диагностике СФВО [9], а также был продиктован желанием оценить роль эндотелиальной дисфункции (по содержанию sICAM-1 и sE-селектина), противовоспалительного (по содержанию ИЛ-10) и острофазового (по содержанию СРБ) ответа в формировании осложнённого течения раннего неонатального периода. Наряду с медиаторами воспаления анализировался уровень 17-ОН-прогестерона, исследование которого проводили в рамках неонатального скрининга на выявление адреногенитального синдрома. Исследование плацент осуществлялось на базе Областного патолого-анатомического бюро г. Курска.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Biostat. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни, а в зависимых совокупностях — с использованием критерия Уилкинсона (полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей). Корреляция оценивалась по результатам коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анамнестические и клинические особенности обследованных новорожденных представлены в таблице 1. Установлено, что паритет беременности был выше в группе детей с неосложнённым течением раннего неонатального периода. При этом межгрупповых различий в возрасте матерей, частоте встречаемости у них хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы, ОРВИ, гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преждевременного разрыва околоплодных мембран (ПРОПМ), длительности безводного периода, частоте оперативного родоразрешения не выявлено. Однако установлено, что воспалительные изменения в плаценте чаще наблюдались в 1-й группе ( $p=0,027$ ).

Таблица 1  
Клинико-анамнестическая характеристика обследованных новорожденных

	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=8)	p
Мальчики, чел.	20 (50%)	4 (50%)	NS
Срок гестации, нед.	35,5 $\pm$ 3,2	38,6 $\pm$ 2,7	0,013
Масса тела, г	2486 $\pm$ 815	3292 $\pm$ 614	0,015
Оценка по Апгар 1 мин, баллы	5,7 $\pm$ 1,8	7,1 $\pm$ 1,4	0,038
Оценка по Апгар 5 мин, баллы	6,9 $\pm$ 1,3	8,4 $\pm$ 0,9	0,002
Паритет беременности	2,3 $\pm$ 1,6	4,4 $\pm$ 3,4	0,033
Паритет родов	1,5 $\pm$ 0,7	3 $\pm$ 3,7	NS
Кесарево сечение	14 (34%)	1(12,5%)	NS
ПХОПВ	16 (39%)	2 (25,0%)	NS
Воспаление в плаценте	51,0%	12,5%	0,027

NS — отсутствие статистически значимых отличий.

При сравнительной оценке анамнестических и клинических данных зависимости от срока гестации (табл. 2) у недоношенных новорожденных 1-й группы выявлена более высокая по сравнению с доношенными частота встречаемости таких маркеров FIRS как ПРОПМ ( $p=0,022$ ) и фуникулит ( $p=0,026$ ), при этом частота выявления фуникулита и частота встречаемости ПРОПМ коррелировали между собой ( $r=0,456$ ,  $p=0,006$ ). При доношенном сроке беременности ( $p=0,03$ ) чаще наблюдался патологический характер околоплодных вод (ПХОВ), то есть изменение их цвета, прозрачности и появление

неприятного запаха. Это позволяет предположить, что у недоношенных детей превалирует гематогенный механизм формирования FIRS, в то время как у доношенных FIRS чаще развивается в результате заглывания инфицированных околоплодных вод.

Таблица 2

Клинические особенности новорождённых с осложнённым течением раннего неонатального периода в зависимости от срока гестации

	Недоношенные новорождённые (n=20)	Доношенные новорождённые (n=21)	p
Мальчики, чел.	10 (50%)	9 (43%)	NS
Срок гестации, нед.	32,7±1,6	38,3±1,3	<0,001
Масса тела, г	1892±403	3111±654	<0,001
Оценка по Апгар 1 мин, баллы	5,4±2,0	5,9±1,5	NS
Оценка по Апгар 5 мин, баллы	6,6±1,4	7,2±1,0	NS
Кесарево сечение	8 (40%)	6 (28%)	NS
ПРОПМ	12 (60%)	5 (23%)	0,022
ПХОПВ	3 (15%)	10 (47%)	0,03
Воспаление в плаценте, в т.ч. фуникулит	70% 40%	43% 6%	NS 0,026
ЗВУР	8 (40%)	5 (23%)	NS
Сепсис	4 (25%)	3 (14%)	NS
Пневмония	5 (20%)	5 (23%)	NS
СДР	9 (45%)	11 (52%)	NS
Конъюнктивит	3 (14%)	0	NS
Пиодермия	0	1 (5%)	NS
ЯНЭК	0	1 (5%)	NS
Моноциты, %	10,0±2,9	4,8±3,2	<0,001
Умерло	2 (10%)	0	NS

NS — отсутствие статистически значимых отличий.

Новорождённые 1-й группы отличались меньшим сроком гестации, весом, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах по сравнению с новорождёнными 2-й группы. При этом различий в оценке по шкале Апгар у недоношенных и доношенных детей 1-й группы не выявлено. Указанные отличия в оценке по шкале Апгар в 5 минуте сохранялись и при сравнении только доношенных детей 1-й (n=21) и 2-й (n=7) групп (7,2±1,0 и 8,4±0,9, p=0,002). Учитывая, что новорождённые с тяжёлой асфиксией и генетическими аномалиями не включались в исследование, полученные данные позволяют думать о том, что осложнённое течение раннего неонатального периода определяется не только низким сроком гестации и перенесённой гипоксией, но и антенатальным воздействием на организм плода факторов, снижающих резервные возможности и устойчивость к гипоксии.

Одним из таких факторов является FIRS, подтверждением наличия которого у обследованных нами детей 1-й группы является существенное преобладание в этой группе новорождённых с содержанием ИЛ-8>70 пг/мл — 66% против 13% в 2-й группе (p=0,006), а также большее содержание ИЛ-10 и sICAM-1 и тенденция к более высокому содержанию СРБ

(табл. 3). Полученные данные не являются отражением меньшего гестационного возраста новорождённых 1-й группы, так как сравнительный анализ содержания медиаторов только у доношенных детей 1-й (n=21) и 2-й групп (n=7) показал такие же результаты в отношении ИЛ-8, ИЛ-10 и СРБ. При этом среди доношенных новорождённых 2-й группы не было детей с содержанием ИЛ-8>70 пг/мл, в то время как среди доношенных 1-й группы их доля составила 68.4% (p=0,003).

Сравнительный анализ показателей доношенных и недоношенных новорождённых 1-й группы позволил выявить отсутствие отличий по уровню ИЛ-8 и ИЛ-10, а также количеству детей с содержанием ИЛ-8>70 пг/мл (68.4% и 65%, p>0,05), в то время как уровень СРБ, sE-селектина был выше в группе доношенных, а sICAM-1 — в группе недоношенных детей 1-й группы, у которых также наблюдалось большее содержание моноцитов в крови (табл. 2).

При исследовании в динамике различий в содержании медиаторов в венозной крови новорождённых 1-й и 2-й групп не выявлено (табл. 4). Следует, однако, обратить внимание на то, что повторный забор крови у новорождённых 1-й группы осуществлялся в возрасте 21±7, в то время как у детей 2-й группы — в возрасте 8±3 дней жизни, что затрудняет оценку межгрупповых отличий в динамике. Описанные выше различия в содержании СРБ, sICAM-1 и sE-селектина у недоношенных и доношенных новорождённых 1-й группы к концу периода наблюдения исчезли. При этом динамика содержания воспалительных медиаторов во 2-й группе детей отсутствовала. У новорождённых 1-й группы независимо от срока гестации наблюдалось существенное снижение содержания ИЛ-8 (199 [82-163] и 59 [38-113], p=0,022) и повышение sICAM-1 (31 [22-44] и 42 [66-99], p<0,001). Следует отметить, что, несмотря на отсутствие различий в содержании ИЛ-8 и ИЛ-10 у доношенных и недоношенных новорождённых 1-й группы как в 1-е сутки жизни, так и на момент выписки, значение индекса ИЛ-8/ИЛ-10 у недоношенных к моменту выписки оказалось существенно более низким, чем у доношенных детей (15 [8-17] и 30 [21-52], p=0,018), что может свидетельствовать о преобладании у них супрессорной направленности иммунного ответа.

Несмотря на существенное повышение в венозной крови новорождённых 1-й группы в 1-е сутки жизни содержания ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1, наличие корреляционной зависимости отмечалось только между ИЛ-8 и ИЛ-10 (r=0,735, p<0,001), при этом зависимость между ИЛ-8 и ИЛ-10 у новорождённых 2-й группы отсутствовала (r=0,31, p=0,427). Это свидетельствует о том, что противовоспалительный ответ является неотъемлемым компонентом системной реакции на воспаление. У новорождённых 1-й группы при повторном заборе крови корреляция уровня ИЛ-8 и ИЛ-10 сохранялась (r=0,532, p=0,035), но наблюдалась также корреляция содержания ИЛ-10 с уровнем sICAM-1 (r=0,617, p=0,035) и ИЛ-8 с СРБ (r=0,56, p=0,014).

Таблица 3

Содержание медиаторов воспалительной реакции в венозной крови обследованных новорождённых в 1-е сутки жизни (Me и межквартильный размах)

	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=8)	Доношенные 1-я группа (n=21)	Недоношенные 1-я группа (n=7)	p*	p**	p***
ИЛ-8, пг/мл	199 [82-613]	36 [27-44]	345 [62-767]	158 [101-389]	<0,001	0,003	0,965
ИЛ-10, пг/мл	3,7 [2,8-12,9]	2,1 [1,9-2,3]	3,6 [2,5-9,1]	4,5 [3,3-9,1]	0,002	0,012	0,684
СРБ, нг/мл	1157 [80-1939]	43 [32-71]	1347 [278-2281]	188 [18-1585]	0,065	0,013	0,031
sICAM-1, нг/мл	31 [22-44]	18 [17-21]	18 [26-35]	26 [35-46]	0,027	0,144	0,034
sE-селектин, нг/мл	223 [127-311]	215 [225-313]	261 [162-339]	135 [100-217]	0,690	0,651	0,011

P\* — значение p при сравнении 1-й и 2-й группы новорождённых.

P\*\* — значение p при сравнении доношенных новорождённых 1-й и 2-й групп.

P\*\*\* — значение p при сравнении доношенных и недоношенных новорождённых 1-й группы.

Содержание медиаторов воспалительной реакции в венозной крови новорождённых 1-й и 2-й групп в возрасте 21±7 и 8±3 дня соответственно (Ме, и межквартильный размах)

	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=8)	Доношенные 1-я группа (n=21)	Недоношенные 1-я группа (n=7)	p*	p**	p***
ИЛ-8, пг/мл	59 [38-113]	39 [36-41]	36 [46-185]	42 [52-88]	0,022	0,231	0,404
ИЛ-10, пг/мл	3,8 [3,2-6,6]	2,1 [2,0-2,2]	3,7 [2,7-4,0]	3,9 [3,3-7,5]	0,245	0,097	0,223
СРБ, нг/мл	522 [97-1353]	1627 [1013-2100]	1141 [467-1622]	188 [80-930]	0,305	0,259	0,102
sICAM-1, нг/мл	42 [66-99]	41 [35-42]	47 [27-99]	69 [53-95]	<0,001	0,867	0,183
sE-селектин, нг/мл	262 [224-336]	204 [178-229]	287 [197-349]	255 [225-313]	0,256	0,973	0,973

P\* — значение p при сравнении уровня медиаторов у 1-й группы новорождённых с аналогичными показателями в 1-е сутки жизни.

P\*\* — значение p при сравнении 1-й и 2-й группы новорождённых.

P\*\*\* — значение p при сравнении доношенных и недоношенных новорождённых 1-й группы.

Отдельного внимания заслуживает оценка sE-селектина, так как при отсутствии различий и динамики его содержания в крови обследованных новорождённых 1-й группы, выявлено максимальное число корреляционных связей его уровня с содержанием других медиаторов, что не наблюдалось у новорождённых 2-й группы. Как в 1-е сутки жизни, так и на момент выписки уровень sE-селектина коррелировал с уровнем ИЛ-8 ( $r=0,535$ ,  $p=0,004$  и  $r=0,627$ ,  $p=0,006$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,505$ ,  $p=0,009$  и  $r=0,732$ ,  $p=0,003$ ), что указывает на тесную сопряжённость активации эндотелия с системным воспалительным и противовоспалительным ответом. Выявленная нами корреляция уровня sE-селектина с уровнем СРБ в 1-е сутки жизни ( $r=0,452$ ,  $p=0,011$ ) может отражать связь эндотелиальной дисфункции и острофазового ответа.

Однако корреляция содержания sICAM-1 с уровнем sE-селектина (также как и с уровнем других изучаемых медиаторов) в 1-е сутки жизни отсутствовала ( $r=0,234$ ,  $p=0,365$ ), а на момент выписки она не была значимой ( $r=0,432$ ,  $p=0,051$ ). Это позволяет предположить различие путей регуляции содержания клеточных молекул адгезии в крови, а описанные выше данные о сниженном содержании sE-селектина у недоношенных по сравнению с доношенными детьми 1-й группы в 1-е сутки жизни может указывать на влияние гестационного возраста на этот процесс. Это подтверждается установленной нами корреляционной зависимостью sE-селектина со сроком гестации ( $r=0,485$ ,  $p=0,001$ ).

С целью более углубленного анализа влияния гестационного возраста на содержание sE-селектина в венозной крови новорождённых произведена оценка представленных выше корреляционных зависимостей у доношенных и недоношенных детей 1-й группы. У доношенных детей установлены аналогичные представленным выше данные: как в 1-е сутки жизни, так и на момент выписки уровень sE-селектина коррелировал с уровнем ИЛ-8 ( $r=0,0675$ ,  $p=0,002$  и  $r=0,829$ ,  $p=0,006$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,674$ ,  $p=0,003$  и  $r=0,911$ ,  $p=0,002$ ), а корреляция с уровнем sICAM-1 отсутствовала. В группе недоношенных детей корреляция содержания изучаемых медиаторов отсутствовала в 1-е сутки жизни, но появилась на момент выписки. При этом уровень sE-селектина коррелировал не только с уровнем ИЛ-8 ( $r=0,682$ ,  $p=0,016$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,761$ ,  $p=0,014$ ), как у доношенных детей, но и с уровнем sICAM-1 ( $r=0,632$ ,  $p=0,022$ ), что может ука-

зывать на гармонизацию путей регуляции его содержания в крови по мере выздоровления.

Частота встречаемости органной дисфункции у новорождённых 1-й группы представлена на рисунке 1. Среди осложнений раннего неонатального периода наиболее часто наблюдались дыхательные расстройства, что проявлялось тахипноэ, ретракцией уступчивых мест грудной клетки, кислородной зависимостью. Дыхательные нарушения встречались одинаково у недоношенных и доношенных детей в 16(76%) и составила. При этом только у 5 (23%) доношенных и 5 (25%) недоношенных детей рентгенологически был установлен диагноз пневмония. В остальных случаях описанная клиническая симптоматика была охарактеризована как респираторный дистресс синдром (РДС) (РДС недоношенных и РДС взрослого типа). Проведение методов респираторной терапии (ИВЛ или NCPAP) потребовалось у 9 (45%) недоношенных и 8 (38%) доношенным детям.

Синдром энтеральной недостаточности, проявляющийся вздутием живота, срыгиванием и пищевой интолерантностью, чаще наблюдался у недоношенных (15 чел — 75%), чем у доношенных (9 чел — 43%) новорождённых ( $p=0,042$ ). Частота встречаемости синдрома угнетения ЦНС была одинаковой и составила 12(60%) и 12(57%) соответственно. Нарушения микроциркуляции в виде мраморности, серого колорита кожных покровов, удлинения времени капиллярного наполнения наблюдались у 9 (45%) недоношенных и 5 (23%) доношенных детей ( $p=0,167$ ). Артериальная гипотензия была выявлена у 7 (35%) недоношенных и 3 (14%) доношенных детей ( $p=0,167$ ), гипогликемия — у 2 (10%) и 4 (19%) новорождённых и гепатомегалия — у 4 (20%) и 4 (19%) детей соответственно. В группах недоношенных и доношенных новорождённых наблюдалось по 2 ребёнка с признаками желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) (примесь крови в желудочном содержимом и в стуле).

Проведено изучение корреляционной зависимости между содержанием в 1-е сутки жизни исследуемых медиаторов и степенью выраженности полиорганной дисфункции, которая определялась количеством подвергшихся дисфункции систем органов (синдромы угнетения центральной нервной системы, дыхательных расстройств, нарушения периферической микроциркуляции, артериальной гипотензии, энтеральной недостаточности, геморрагический, отёчный, олигурический, гипертермический, гипо-/гипергликемический, цитолитический). Степень выраженности полиорганной дисфункции у всех обследованных новорождённых коррелировала с уровнем ИЛ-8 ( $r=0,758$ ,  $p<0,001$ ) и ИЛ-10 ( $r=0,741$ ,  $p<0,001$ ), содержание которых было более высоким при наличии у новорождённых синдрома угнетения ЦНС ( $p=0,001$  и  $p=0,027$  соответственно для ИЛ-8 и ИЛ-10), энтеральной недостаточности ( $p=0,039$  и  $p=0,065$ ), дыхательных расстройств ( $p=0,001$  и  $p=0,029$ ), в том числе, потребности в проведении респираторной поддержки ( $p=0,057$  и  $p=0,012$ ) по срав-

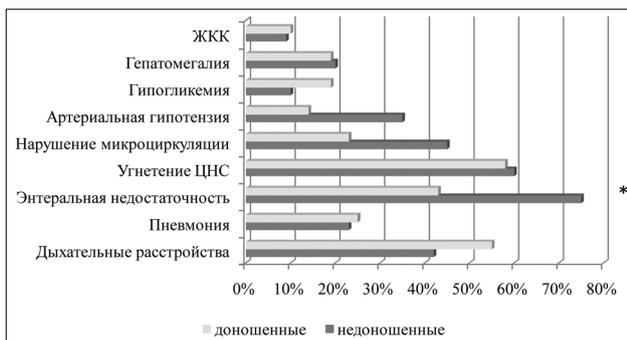


Рис. 1. Частота встречаемости органной дисфункции у новорождённых с осложнённым течением раннего неонатального периода (\* —  $p=0,042$ ).

Таблица 5

Корреляционная зависимость содержания исследуемых медиаторов со случаями выявления фуникулита и изолированного хориоамнионита у новорожденных 1-й группы

	Фуникулит		Изолированный хориоамнионит	
	r	p	r	p
ИЛ-8	0,592	0,003	-0,072	0,754
ИЛ-10	0,226	0,334	0,209	0,451
sICAM-1	0,479	0,006	0,253	0,252
СРБ	0,434	0,012	-0,091	0,662
sE-селектин	0,122	0,535	0,197	0,372

нению с новорожденными, у которых не наблюдались данные синдромы. У детей с синдромом угнетения также обнаружен и более высокий уровень sICAM-1 ( $p=0,008$ ). Однако при анализе данных 1-й группы новорожденных корреляция со степенью выраженности полиорганной дисфункции установлена только для ИЛ-10 ( $r=0,523$ ,  $p=0,019$ ).

Изучение корреляции между уровнем исследуемых медиаторов и обнаружением признаков воспалительных изменений при гистологическом исследовании плацент в 1-й группе детей позволило выявить наличие следующей зависимости. Случаи выявления фуникулита коррелировали с уровнем ИЛ-8, sICAM-1 и СРБ. При этом корреляционная зависимость между содержанием указанных медиаторов и случаями обнаружения изолированного хориоамнионита отсутствовала (табл. 5). Содержание sICAM-1 было выше в венозной крови новорожденных с фуникулитом по сравнению с новорожденными без воспалительных изменений в плаценте (37,2 [27,4-44,6] и 22,3 [16,4-33,7],  $p=0,016$ ), в то время как различия в содержании sICAM-1 у новорожденных с изолированным хориоамнионитом и новорожденных без воспалительных изменений в плаценте отсутствовали ( $p=0,196$ ). Такая же закономерность выявлена и в отношении ИЛ-8 и ИЛ-10: их содержание в венозной крови было выше у новорожденных с фуникулитом по сравнению с новорожденными без воспалительных изменений в плаценте (384,6 [175,3-517,1] и 84,6 [40,5-187,8],  $p=0,029$  и 5,2 [3,6-11,5] и 2,3 [1,9-3,1],  $p=0,017$  для ИЛ-8 и ИЛ-10 соответственно) и не отличалось в группах детей с хориоамнионитом и детей с отсутствием воспалительных изменений в плаценте ( $p=0,072$  и  $p=0,432$ ). Выраженность полиорганной дисфункции коррелировала со случаями выявления воспалительных изменений в плаценте (0,453,  $p=0,001$ ).

В ходе выполнения данного исследования установлено, что осложненное течение раннего неонатального периода чаще наблюдается у недоношенных детей, что связано с морфо-функциональной незрелостью их организма, а также наличием в большинстве случаев антенатальных факторов, определивших наступление преждевременных родов. Полученные нами данные о большей частоте встречаемости хориоамнионита у детей с осложненным течением раннего неонатального периода подтверждает известный факт о влиянии инфекционно-воспалительных изменений в плаценте на развитие внутриутробной гипоксии плода и формирование синдромов постнатальной дезадаптации [1]. Подтверждением этому могут служить полученные нами данные о существенно меньшей балльной оценке новорожденных детей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, независимо от гестационного возраста.

Помимо нарушения фето-плацентарного кровотока, инфекционно-воспалительные изменения в плаценте в ряде случаев могут вести к формированию фетального воспалительного ответа. О его наличии у обследованных нами новорожденных 1-й группы свидетельствует более высокая концентрация ИЛ-8 в венозной крови и существенно большая по сравнению со здоровыми новорожденными доля детей с содержанием ИЛ-8 более 70 пг/мл. Более высокое содержание ИЛ-8 в венозной

крови новорожденных с фуникулитом, по сравнению с новорожденными без воспалительных изменений в плаценте также подтверждает наличие у них FIRS. Известно, что ИЛ-8, будучи хемоаттрактантом, является чувствительным индикатором таких гистологических маркеров FIRS как фуникулит и хронический васкулит сосудов пуповины, развитие которых сопряжено с активацией факторов миграции и хемотаксиса плодовых нейтрофилов в стенку пупочного канатика и хориона [13]. Полученные нами данные о наличии корреляционной зависимости содержания ИЛ-8 в венозной крови в 1-е сутки жизни со случаями обнаружения фуникулита, при отсутствии такой зависимости со случаями обнаружения изолированного хориоамнионита, подтверждают роль FIRS в развитии осложнений в раннем неонатальном периоде.

Среди таких осложнений чаще всего встречались синдром угнетения и синдром энтеральной недостаточности, частота которых коррелировала с уровнем ИЛ-8 и ИЛ-10 в венозной крови новорожденных. Важная роль в патогенезе указанных расстройств отводится активации эндотелия и нарушению органного кровотока [2]. Принимая во внимание патогенез распространения внутриматочного инфекционно-воспалительного процесса при FIRS с последовательным вовлечением децидуальной оболочки, полости амниона, эндотелия пупочных сосудов и диссеминацией по системе циркуляции [4], становится понятным, что наиболее уязвимыми оказываются мозговые, легочные и мезентериальные сосуды, что и определяет ведущие клинические синдромы FIRS.

У обследованных нами детей с осложненным течением раннего неонатального периода по сравнению со здоровыми новорожденными наблюдалось более высокое содержание в венозной крови sICAM-1. При этом оно было выше в крови новорожденных с фуникулитом по сравнению детьми, в плаценте матерей которых не обнаружено воспалительных изменений. Это согласуется с данными D. D'Alquen с соавт. [5], которые установили более высокое содержание sICAM-1 в сыворотке крови новорожденных с фуникулитом по сравнению контрольной группой, в которой патологические изменения в плаценте отсутствовали, что свидетельствует о наличии исходной эндотелиальной дисфункции у новорожденных с осложненным течением раннего неонатального периода.

Следует отметить, что фуникулит в нашем исследовании чаще наблюдался у недоношенных, с чем может быть связано более высокое содержание в их крови sICAM-1. Известные данные о том, что экспрессия ICAM-1 на поверхности эндотелия усиливается на поздних стадиях хронического воспаления [3], позволяет предполагать более пролонгированную у антенатальном периоде персистенцию хронического воспаления у недоношенных детей. Подтверждением этого предположения является и обнаруженное нами меньшее содержание sE-селектина у недоношенных детей. Известно, что ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) объединяют под общим названием тканевой кортикотропин-релизинг фактор за их способность стимулировать секрецию кортикотропин-релизинг гормона и аргинин-вазопрессина гипоталамическими нейронами. Они вызывают стресс-индуцированную активацию гипоталамо-питуитарно-надпочечниковой оси и, действуя в высоких концентрациях или на протяжении длительного времени, стимулируют секрецию кортикотропина и кортизола [10]. В нашем исследовании была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между содержанием sE-селектина и 17-ОН-прогестерона ( $r=-0,388$ ,  $p=0,026$ ), являющегося предшественником кортизола, что может указывать на супрессорное влияние персистирующего воспалительного процесса на экспрессию E-селектина на поверхности эндотелия. Корреляционная зависимость между содержанием sICAM-1 и 17-ОН-прогестерона

отсутствовала. Похожие результаты были получены J.R. Mellembakken с соавт. [11], которые обнаружили снижение уровня sE-селектина в пуповинной крови плодов на фоне преэклампсии, в то время как плазменный уровень sICAM-1 не изменялся, и объяснили снижение уровня растворимых селектинов персистирующей активацией эндотелия, шеддингом рецепторов с его поверхности и вторичным угнетением эндотелиоцитов.

Хотя корреляция содержания ИЛ-8 с уровнем sICAM-1 не было выявлено ни в 1-е сутки, ни на момент выписки, на тесную сопряженность FIRS и эндотелиальной дисфункции у детей 1-й группы указывает тот факт, что, по мере регресса клинической симптоматики, содержание только этих двух из изучаемых нами медиаторов претерпело статистически значимые изменения. При этом угасание системного воспалительного ответа сопровождалось ростом уровня sICAM-1, что может указывать на сохраняющуюся к концу неонатального периода активацию эндотелия и требует дальнейшего изучения её роли в развитии таких отдалённых последствий FIRS как нарушение психомоторного развития [15], бронхолёгочной дисплазии [16], системных заболеваний и нейро-эндокринно-иммунного дисбаланса [6]. Подтверждением роли эндотелиальной дисфункции в развитии неврологических нарушений может служить обнаруженное нами увеличение уровня sICAM-1 у новорождённых с синдромом угнетения ЦНС, по сравнению с детьми без неврологических нарушений.

Анализ содержания в крови обследованных новорождённых противовоспалительного интерлейкина-10 позволяет утверждать, что, наряду с активацией эндотелия, FIRS проявляется системным противовоспалительным ответом, от степени выраженности которого зависит характер полиорганной дисфункции. На активацию системного противовоспалительного ответа у пациентов с FIRS указывают и полученные нами данные о более высоком содержании ИЛ-10 в венозной крови новорождённых, в плаценте матерей которых обнаружены гистологические признаки фуникулита. Отсутствие

динамики содержания ИЛ-10 при повторном исследовании в возрасте 2-3 недель, а также более низкие значения коэффициента ИЛ-8/ИЛ-10 у недоношенных детей, может указывать на сохранение иммуносупрессорного компонента воспалительной реакции по мере регресса клинической симптоматики FIRS. Обнаруженная на этом этапе исследования отсутствовавшая в 1-е сутки жизни тесная корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-10 и sICAM-1, а также sE-селектина позволяет предположить наличие сопряженности, а возможно и общих механизмов регуляции противовоспалительного ответа и активации эндотелия.

Таким образом, существенным фактором риска осложнённого течения раннего неонатального периода является наличие воспалительных изменений в плаценте, особенно в её плодовой части (фуникулит и васкулит пупочных сосудов). Осложнённое течение раннего неонатального периода сопряжено с активацией фетальной иммунной системы, что проявляется повышенным содержанием в крови новорождённых в 1-е сутки жизни ИЛ-8, ИЛ-10 и sICAM-1. Частота встречаемости РДС, синдрома угнетения ЦНС и синдрома энтеральной недостаточности коррелирует с уровнем ИЛ-8 в венозной крови новорождённых. Для недоношенных детей с осложнённым течением раннего неонатального периода по сравнению с доношенными детьми характерна большая частота выявления фуникулита при гистологическом исследовании плаценты, большее содержание sICAM-1 и меньшее содержание E-селектина в венозной крови, что может указывать о более пролонгированном в антенатальном периоде течения FIRS. Несмотря на исчезновение клинической симптоматики полиорганной дисфункции к концу раннего неонатального периода, у новорождённых с осложнённым течением раннего неонатального периода не наблюдается регресса содержания ИЛ-10 в венозной крови, что наряду с ростом содержания sICAM-1, свидетельствующим о сохраняющейся активации эндотелия, может создавать предпосылки к развитию отдалённых последствий FIRS.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология послета. — СПб.: ГРААЛЬ, 2002.
2. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. — М.: МИА, 2006. — С.
3. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
4. Bashiri A., Burstein E., Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review//J. Perinat Med. — 2006. — Vol. 34. — P. 5-12.
5. D'Alquen D., Kramer B. W., Seidenspinner S., et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis//Pediatr Res. — 2005. — Vol. 57(2). — P. 263-269.
6. Felice C.D., Toti P., Santopierto R., et al. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis//J. Pediatr. — 1999. — Vol. 135. — P. 384-386.
7. Gomez R., Chezzi F., Romero R., et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth//Am J Obstet Gynecol. — 1997. — Vol. 176. — P. 514.
8. Gomez R., Romero R., Chezzi F., et al. The fetal inflammatory response syndrome//Am J Obstet Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 194-202.
9. Haque K.N. Definitions of blood stream infection in the newborn//Pediatr Crit Care Med. — 2005. — Vol. 6 (Suppl.). — P. 545-549.
10. Karrow N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system during inflammation and altered programming of the neuroendocrine-immune axis during fetal and neonatal development: Lessons learned from the model inflammogen, lipopolysaccharide//Brain, behavior, and Immunity. — 2006. — Vol. 20. — P. 144-158.
11. Mellembakken J.R., Aukrust P., Hestdal K., et al. Chemokines and leukocyte activation in the fetal circulation during preeclampsia//Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 394-398.
12. Naccasha N., Hinson R., Montag A., et al. Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood//Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 97. — P. 220-224.
13. Pacora P., Chaiworapongsa T., Maymon E., et al. Funicitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome// The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. — 2002. — Vol. 11. — P. 18-25.
14. Romero R., Athayde N., Gomez R., et al. The fetal inflammatory response is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation//Am J Obstet Gynecol. — 1998. — Vol. 178. — S3.
15. Volpe J.J. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants//J Pediatr. — 2008. — Vol. 153. — P. 160-163.
16. Watterberg K.L., Demers M.L., Scott S.M., et al. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. — 1996. — Vol. 97. — P. 210.

**Информация об авторах:** 305041, г. Курск, ул. К. Маркса За.

Тел. раб. (4712) 532240, 529909, e-mail: verasergeeva@mail.ru

Сергеева Вера Алексеевна — доцент;

Шабалов Николай Павлович — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой;  
Александрович Юрий Станиславович — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой.

**ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Н.А.Храмцова, А.А. Дзизинский, Н.В. Земляничкина

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН А.А. Дзизинский)

**Резюме.** С целью изучения клинко-патогенетических взаимосвязей высокого пульсового давления (ПД) и сердечно-сосудистого риска при ревматоидном артрите (РА) обследовано 257 пациентов, страдающих РА. Частота систолиадиастолической гипертонии (СДАГ) составила 78,3%, изолированной систолической артериальной гипертонии (ИСАГ) — 21,7%. В группе впервые выявленных, и соответственно не получавших гипотензивную терапию больных, частота ИСАГ достигла 36,7%. При РА изолированная систолическая АГ ассоциировалась с высокой активностью воспаления и выраженным поражением органов мишеней. Патогенетические предпосылки для формирования ИСАГ у больных РА являются в настоящее время предметом дискуссии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, пульсовое давление, сердечно-сосудистый риск.

**PULSE PRESSURE AND CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

N.A. Khrantsova, A.A. Dzizinsky, N.V. Zemlyanichkina

(Irkutsk State Postgraduate Medical Training Institute)

**Summary.** Aim: the research of clinic-pathogenetic connections of high pulse pressure (PP) and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. 257 patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) have been examined. The frequency of systodiastolic arterial hypertension (SDAH) amounted to 78,3%, the one of isolated systolic arterial hypertension (ISAH) to 21,7%. The ISAH frequency amounted to 36,7% in the group of the first time revealed patients, who did not have any hypertension therapy. In RA the isolated systolic AH was associated with high inflammation activity and well defined lesion of target organs. The pathogenetic preconditions for ISAH developing among RA patients are being discussed nowadays.

**Key words:** rheumatoid arthritis, pulse pressure, cardiovascular risk.

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из социально значимых проблем, в том числе у больных ревматоидным артритом (РА). Как известно, пульсовое артериальное давление (ПД) является независимый маркером неблагоприятных исходов при АГ [4]. При этом, как было отмечено рядом авторов, поражение органов-мишеней при ИСАГ наблюдается чаще по сравнению с систолиадиастолической гипертонией [2, 6]. Увеличение ригидности аорты и ее крупных ветвей вызывает рост пульсового давления, и это лежит в основе формирования ИСАГ, что и происходит у лиц пожилого возраста. Возникает закономерный вопрос, каков механизм формирования ИСАГ при РА, и это является на сегодняшний момент предметом дискуссий. Важно учитывать, что хроническое воспаление при РА приводит к развитию васкулита, с последующим ранним формированием атеросклероза и риском артериальной гипертонии, в том числе за счет сосудистой ригидности [1].

Цель работы: изучить клинко-патогенетические взаимосвязи пульсового давления с сердечно-сосудистыми осложнениями при РА.

**Материалы и методы**

Обследовано 257 пациентов с достоверным диагнозом РА (ARA, 1988), в возрасте 53 (22; 69) лет, продолжительностью заболевания — 14,4 (2; 21) лет. Активность РА оценивалась по индексу DAS 28. В исследовании преобладали женщины 158 (75,2%) с умеренной степенью активности РА. Контрольная группа (n=30) сформирована по принципу случай — контроль среди лиц без патологии суставов, была стратифицирована по полу и возрасту (средний возраст 56 (24; 62) лет). Всем обследуемым проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) на аппарате Meditech card(x)plore (Венгрия). В соответствии с Российскими рекомендациями (2008 г.) за повышенное АД принимались среднесуточные значения выше 125/80 мм рт.ст. [3]. ЭХОКГ исследование проводилось на аппарате Toshiba Aplio. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ рассчитывался по формуле Pen Convention. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММ/ЛЖ выше 110 г/м<sup>2</sup> у женщин и 125 г/м<sup>2</sup> у мужчин. Состояние сосудов оценивалось путем измерения толщины ком-

плекса интима-медиа сонной артерии с применением линейного датчика МГц (LogicBook, США), определения эндотелий зависимой (ЭЗВД) и эндотелий независимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии (аппарат PulseTracePWV, «MicroLab», Великобритания). За критерий эндотелиальной дисфункции принималось изменение диаметра сосудов менее 10%. Проводилось определение СРБ, липидограммы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD. За критерий поражения почек принимались значения СКФ<60мл/мин [5]. Кардиоваскулярный риск оценивался в соответствии с Европейскими рекомендациями по шкале SCORE.

Полученные данные представлены в процентах, в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения, медиан (Me) и интерквартильных интервалов (ИИ). Нормальность распределения оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова, Lillifors. Значимыми считались различия при p<0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), Biostatistica 4.0 (McGraw — Hill).

**Результаты и обсуждение**

По результатам СМАД артериальная гипертония диагностирована у 138 больных РА, что составило 53,7%, при этом почти у трети обследованных (35,5%) АГ была установлена впервые. В группе больных РА в сочетании с артериальной гипертонией медиана САД при офисном измерении и СМАД была значимо выше по сравнению с группой больных РА без АГ и контрольной группой, сопоставимой по полу и возрасту, но без РА (149,6 мм рт.ст. против 122 и 125 мм рт.ст. соответственно, p<0,01). При этом установлены высокие показатели пульсового АД у больных в сочетании с АГ. Так, медиана ПД при офисном измерении и при СМАД в этой группе составила 65,5 мм рт.ст. и 60,3 мм рт.ст. соответственно против 46 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст. в группе РА без гипертонии (p<0,01) и 42 мм рт.ст. и 45 мм рт.ст. (p<0,01) в контрольной группе. Было замечено, и этот факт оказался чрезвычайно интересным, что у больных РА без гипертонии показатели пульсового давления значимо превышали соответствующие параметры в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 2

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных РА, (Ме, ИИ)

	РА с АГ, (n=138)	РА без АГ, (n=119)	Контроль (n=30)
	1	2	3
Офисное САД (мм рт.ст.)	149,6 <sup>1-2</sup> (0,003) (132; 167)	122 (105; 135)	125 <sup>1-3</sup> (0,009) (110; 137)
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	84,1 <sup>1-2</sup> (0,03) (80; 95)	76 (72; 81)	78 (72; 80)
Офисное ПД (мм рт.ст.)	65,5 <sup>1-2</sup> (0,008) (50; 79)	46 (42; 55)	42 <sup>1-3</sup> (0,006) (40; 58)
САД-24	133,5 <sup>1-2</sup> (0,007) (123; 141)	120 (113; 124)	123 <sup>1-3</sup> (0,005) (113; 124)
ДАД-24	72,2 (65; 79)	70 (66; 78)	75 (68; 77)
ПД-24	60,3 <sup>1-2</sup> (0,005) (53; 65)	50 <sup>2-3</sup> (0,05) (42; 56)	45 <sup>1-3</sup> (0,004) (42; 53)

САД-24, ДАД — 24 и ПД — 24 — среднесуточные значения САД, ДАД и ПД.

Гемодинамические типы АГ у больных РА распределились с преобладанием числа случаев систолической гипертонии, частота которой составила 78,3%. У каждого пятого больного РА была установлена ИСАГ (21,7%). В группе впервые выявленных и соответственно не получавших гипотензивную терапию больных, частота ИСАГ достигла 36,7% (рис. 1).

Сравнительная характеристика гемодинамических параметров при СДАГ и ИСАГ по результатам СМАД представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, СДАГ отличалась от ИСАГ в большей степени уровнем пульсового давления,

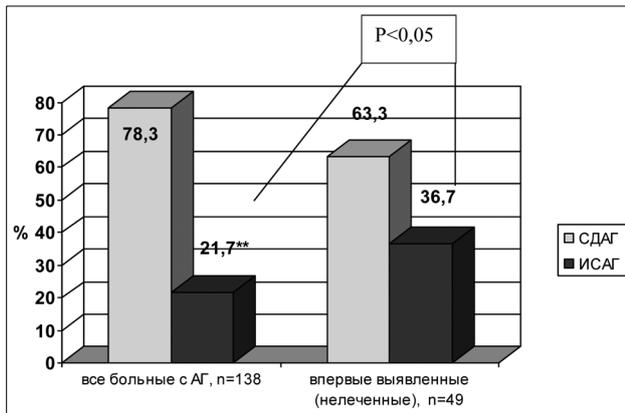


Рис. 1. Частота СДАГ и ИСАГ среди больных РА (\*\* $p < 0,01$ ).

Сравнительная характеристика пациентов РА с ИСАГ и СДАГ

Фактор	с ИСАГ (n=30)	СДАГ (n=108)	OR (доверительный интервал)	P по $\chi^2$
	Абсол., чел. (%)	Абсол., чел. (%)		
Прием глюкокортикоидов	18 (60)	50 (46,3)	1,76 (0,97<OR<3,21)	0,037
ЭЗВД % (n=82)	15 (50)	39 (36,1)	1,86 (1,02<OR<3,40)	0,045
Продолжительность РА более 10 лет	25 (83,3)	75 (69,4)	2,19 (1,07<OR<4,54)	0,041
Суммарная доза ГК >5,0 г	9 (30)	16 (14,8)	2,43 (1,15<OR<5,17)	0,046
ТИМ > 0,9мм и/или бляшка	11 (36,7)	18 (16,7)	2,87 (1,41<OR<5,87)	0,001
Возраст > 50 лет	22 (73,3)	46 (42,6)	3,58 (1,19<OR<6,79)	0,000
Снижение СКФ < 60 мл/мин	26 (86,7)	70 (64,8)	3,60 (1,68<OR<7,84)	0,000
Гипертрофия ЛЖ (по ИММЛЖ)	25 (83,3)	62 (57,4)	3,68 (1,83<OR<7,49)	0,000
Высокая активность по DAS 28	20 (66,7)	30 (27,8)	5,22 (2,74<OR<10,0)	0,000

Показатели гемодинамики у больных РА, (Ме, ИИ)

Признаки	СДАГ (n=108)	ИСАГ (n=30)	P
1	2	3	4
Офисное САД мм рт.ст.	145 (138; 158)	146 (139; 159)	0,23
Офисное ДАД мм рт.ст.	90 (81; 95)	80 (74; 80)	0,057
Офисное ПД мм рт.ст.	55 (50; 68)	65 (55; 72)	0,03
Офисная ЧСС мм рт.ст.	62 (57; 75)	65 (60; 79)	0,11
САД — 24 мм рт.ст.	129 (127; 140)	134 (129; 143)	0,08
ДАД — 24 мм рт.ст.	77 (75; 90)	69 (67; 79)	0,61
ПД — 24 мм рт.ст.	52 (50; 63)	65 (54; 72)	0,001
ЧСС — 24 мм рт.ст.	66 (59; 79)	71 (65; 80)	0,54
СИ САД %	10,1 (5; 15)	10,7 (4; 15)	0,47
СИ ДАД %	16,2 (11; 21)	16,1 (11; 20)	0,82
ИВ САД %	35,6 (18; 65)	32,8 (17; 60)	0,45
ИВ ДАД %	12,6 (4; 27)	4,9 (2; 12)	0,001
ГВИ ДАД день %	16,3 (7; 30)	30,7 (16; 50)	0,001
ГВИ САД ночь %	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)	0,99
ГВИ ДАД ночь %	18,0 (4; 46)	39,2 (18; 57)	0,001
Диппер*, чел. (%)	17 (56,7)	65 (60,2)	0,79
Овер-диппер*, чел. (%)	3 (10)	10 (9,3)	0,85
Нон-диппер*, чел. (%)	9 (30)	32 (29,6)	0,96
Найт — пикер*, чел. (%)	1 (3,3)	1 (0,9)	0,33

\* р(по  $\chi^2$ ), САД-24, ДАД-24, ПД-24 — среднесуточные значения САД, ДАД, ПД, СИ — суточный индекс, ИВ — индекс времени гипертонии, ГВИ — гипотонический временной индекс.

что вполне ожидаемо, так как диагностика последней основывается на изолированном подъеме САД, при этом при ИСАГ значимо чаще встречались эпизоды диастолической гипотонии, как в дневные, так и в ночные часы.

Чтобы детализировать условия и факторы риска формирования ИСАГ у больных РА, мы проанализировали эту группу, и результаты логистического регрессионного анализа позволили выделить наиболее значимые предикторы, ассоциируемые с формированием этого варианта АГ при РА (табл. 3).

Из таблицы видно, что ИСАГ значимо чаще ассоциировалась с высокой активностью РА, возрастом больных старше 50 и приемом глюкокортикоидов. Отмечено у больных с ИСАГ более значимое поражение органов мишеней по сравнению с СДАГ, так снижение СКФ было установлено у 86,7% больных против 64,85% ( $p < 0,01$ ); гипертрофия миокарда ЛЖ — 83,3% и 57,4% ( $p < 0,01$ ); атеросклеротическое поражение сосудов — 36,7% против 16,7%, соответственно ( $p < 0,01$ ). Для оценки клинко-патогенетических взаимосвязей пульсового давления был проведен

Таблица 3

корреляционный анализ, значимые результаты которого представлены в таблице 4.

Установлена прямая зависимость уровня пульсового артериального давления от возраста больных ( $r=0,25$ ;  $p < 0,01$ ), потому что именно возраст является ведущим фактором риска ИСАГ в общей популяции, при этом подобная пропорциональность пульсового давления с активностью воспаления, суммарной дозой ГК вероятно объясняет формирование сосудистой ригидности у больных РА (табл. 4). Прослеживается также взаимосвязь с индексом массы миокарда ЛЖ, уровнем сердечно-сосудистого риска по SCORE и показателями сосудистой дисфункции. Наиболее убедительная зависимость пульсового давления отмечена со скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,31$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица 4  
Корреляция пульсового давления у больных РА

Признак	ПД-24 по СМАД	
	R	P
Возраст, годы	0,25	0,000
Активность по DAS 28	0,18	0,039
СРБ, мг/дл	0,21	0,0031
Суммарная доза ГК	0,19	0,045
Риск по SCORE, %	0,26	0,0001
СКФ, мл/мин	-0,31	0,000
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,19	0,044
ТИМ ОСА, мм	0,20	0,003
ЭЗВД, %	-0,28	0,001
ЭНЗВД, %	-0,29	0,001
Извитость артериол глазного дна, у.е.	0,29	0,005

Таким образом, при НФ установлены случаи ИСАГ с высокими показателями пульсового давления. Ассоциировался этот вариант АГ, по нашим наблюдениям, с активностью РА, что предполагает вклад последнего в формирование сосудистой ригидности и патогенетических предпосылок для развития ИСАГ. Подтверждается факт выраженного поражения органов-мишеней у больных РА в сочетании с АГ и высоким пульсовым давлением.

© ЛЕОНОВА З.А., ЧИКОТЕЕВ С.П., КАНЯ О.В., ЗАЙЦЕВА Л.В. — 2009

#### ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

З.А. Леонова<sup>1</sup>, С.П. Чикотеев<sup>2</sup>, О.В. Каня<sup>3</sup>, Л.В. Зайцева<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов,  
<sup>2</sup>ГУ Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра  
СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев,  
<sup>3</sup>Иркутское областное патолого-анатомическое бюро, начальник — к.м.н. Л.П. Гришина)

**Резюме.** Изложены результаты исследования системы глутатиона в стенке желчных пузырей, удаленных у больных с калькулезным холециститом. Выявлена зависимость системы глутатиона от наличия склероза и метаплазии.  
**Ключевые слова:** глутатион, антиоксидантная защита, желчный пузырь, калькулезный холецистит.

#### THE CHANGE OF GLUTATHIONE SYSTEM IN GALL-BLADDER WALL AT CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Z.A. Leonova<sup>1</sup>, S.P. Chikoteev<sup>2</sup>, O.V. Kania<sup>3</sup>, L.V. Zayceva<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Scientific Centre of Reconstructive  
and Restorative Surgery Russian Academy of Medical Sciences, <sup>3</sup>Irkutsk Regional Pathology-anatomical Bureau)

**Summary.** Research results of glutathione system in a gall-bladder wall removed in patients with chronic calculous cholecystitis are stated. The dependence of glutathione system at the presence of sclerosis and metaplasia is revealed.  
**Key words:** glutathione, antioxidative protection, gall-bladder, chronic calculous cholecystitis.

Наличие воспалительного процесса в желчном пузыре является обязательным звеном патогенеза при многих заболеваниях органа, в том числе, и при калькулезном холецистите. Воспаление связано с увеличением активных форм кислорода (АФК), повышением оксидативной модификации молекул и морфологическими изменениями деструктивного характера [2,4,6]. Система глутатиона вносит важный вклад в борьбу с АФК и их производными [6]. В связи с тем, что наличие камней в желчном пузыре вызывает изменение различных биохимических показателей в крови, в том числе и системы глутатиона [1], целесообразно было исследовать данную систему и в самом органе.

Целью исследования являлось изучение и интерпретация сдвигов в системе глутатиона в желчном пузыре при калькулезном холецистите в разные фазы воспалительного процесса, а также, выявление зависимости системы от других обнаруженных факторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза. // Российский медицинский журнал. — 2005. — №13. — С. 509-512.

2. Протасов К.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи пульсового давления и прогрессирования артериальной гипертензии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2008. — 37 с.

3. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7. № 6. — С.

4. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 1410-1415.

5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. // Am J Kidney Dis. — 2007. — Vol. 49. — S1-180.

6. Pini R. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study // Hypertension. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1372-1376.

#### Информация об авторах:

664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ,  
khramtsova\_na@mail.ru

Храмцова Наталья Анатольевна — доцент, к.м.н.,  
Дзизинский Александр Александрович — член-корр.  
РАМН, почетный ректор ИГИУВа, д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой;

Земляничкина Наталья Владимировна — аспирант

#### Материалы и методы

Желчные пузыри оперативно удаляли открытым способом у 27 больных калькулезным холециститом. Вырезали фрагмент дна пузыря, промывали его физиологическим раствором, отделяли слизистую и серозную оболочки, гомогенизировали в течение 3 минут при 2890 об/мин. Фракцию надосадочной жидкости получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге при 13000 об/мин в течение 30 минут.

Стандартными спектрофотометрическими методами, описанными ранее [3], в слизистой и серозной оболочках пузырей были исследованы концентрация восстановленного глутатиона (GSH) и активность ферментов его метаболизма — глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность ГТ определяли по конъюга-

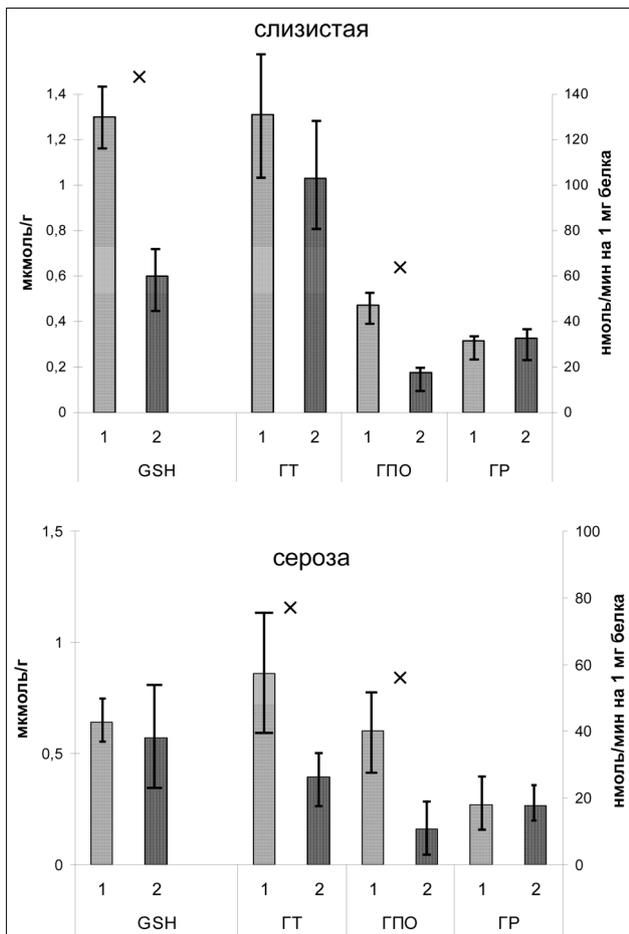


Рис. 1. Сдвиги в системе глутатиона в слизистой и серозной оболочках желчного пузыря при ремиссии и обострении воспаления. Показаны средняя арифметическая и ошибка средней арифметической.

ции GSH с 2,4-динитрохлорбензолом, GP — по убыли НАДФН при восстановлении окисленного глутатиона, ГПО — по убыли НАДФН в сопряженной системе с GP при восстановлении t-бутилгидропероксида, а после осаждения белков 5% сульфасалициловой кислотой определяли концентрацию GSH (по реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензоатом)). В статистическом анализе полученных данных использовали сравнение дисперсий по критерию F Фишера, при отсутствии их значимых различий средние сравнивали по t-критерию Стьюдента, при наличии значимых различий дисперсий — по t-критерию Велча. Корреляционный анализ проводили с расчетом рангового коэффициента Спирмена. Значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ . Биохимические показатели сопоставлялись с данными гистологического исследования, проведенного патологоанатомическим отделением Иркутского областного патологоанатомического бюро.

### Результаты и обсуждение

По результатам патологоанатомического исследования удаленных желчных пузырей стадия ремиссии хронического воспаления установлена в 18 случаях, а стадия обострения — в 9. Во всех желчных пузырях выявлено наличие склероза: слабый склероз — в 10 случаях, сильный — в 17. В 11 пузырях обнаружена метаплазия слизистой: в 5 — желудочная метаплазия по пилорическому типу, в 6 — метаплазия по кишечному типу.

В желчных пузырях, удаленных в стадии ремиссии, концентрация GSH и активность GT в слизистом слое были выше, чем в серозном (рис. 1). Была обнаружена положительная корреляция для обоих показателей между слоями (для GSH —  $r = +0,551$ ; для GT —  $r =$

$+0,516$ ;  $p < 0,05$ ). При обострении процесса происходило значимое снижение GSH в слизистой и GT в серозном слое (рис. 1), корреляции не обнаружены. ГПО довольно равномерно распределялась в стенке пузыря, при обострении процесса она снижалась в обоих слоях. Выявлена прямая корреляция между ГПО слизистой и серозного слоев при обеих фазах воспаления. При обострении процесса появилась отрицательная корреляция между GSH и ГПО слизистой. Активность GP в обоих слоях не отличалась и не менялась при разных стадиях воспаления.

Большая выраженность склероза не влияла на концентрацию глутатиона. Не было отличий по данному показателю и между разными слоями. Согласно данной литературе, наличие склероза не влияет и на моторику желчного пузыря [8].

Активность GT серозного слоя при сильном склерозе была ниже соответствующего показателя при слабом склерозе (соответственно,  $28,9 \pm 7,0$  и  $77,7 \pm 6,3$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,05$ ). Активность ГПО при сильном склерозе значимо снижалась и в слизистом (от  $58,9 \pm 8,6$  до  $27,2 \pm 5,2$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,05$ ) и в серозном слоях (от  $52,1 \pm 8,6$  до  $18,4 \pm 4,4$  нмоль/мин на 1 мг белка;  $p < 0,05$ ). Обнаружены положительные корреляции между ГПО слоев при обеих формах склероза (при слабом —  $r = 0,794$ ,  $p < 0,01$ ; при сильном —  $r = 0,704$ ,  $p < 0,01$ ). Активность GP значимо не отличалась в разных группах.

В зависимости от наличия метаплазии пузыри были разделены на 3 группы: первая — без метаплазии, вторая — с желудочной метаплазией по пилорическому типу, третья — с кишечной метаплазией.

В пузырях с желудочной метаплазией уровень GSH слизистой оболочки был выше соответствующего показателя в пузыре без метаплазии (соответственно,  $1,39 \pm 0,17$  и  $0,85 \pm 0,13$  мкмоль/г;  $p < 0,05$ ). Корреляция между GSH слизистой и GSH серозной оболочек была обнаружена только в пузырях без метаплазии ( $r = +0,619$ ;  $p < 0,05$ ). Активность ГПО в обоих слоях снижалась при

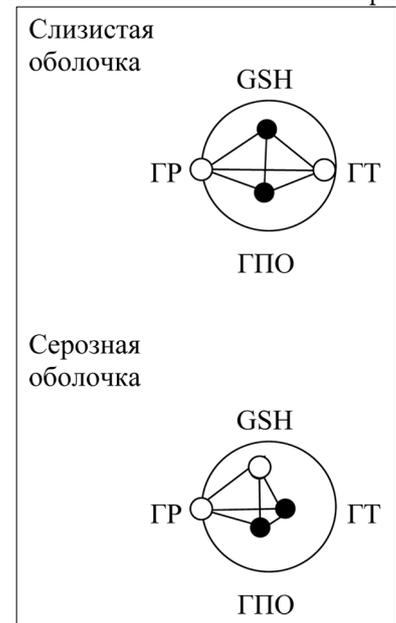


Рис. 2. Сдвиги в системе глутатиона в оболочках желчного пузыря при обострении воспаления.

Обозначения: значения показателей (средней арифметической) при ремиссии приняты за 100% и изображены в виде радиуса окружности. Снижение показателей, обнаруженное при обострении воспаления, выражено в процентах по отношению к показателям при ремиссии и изображено в виде «впадин».

Черные кружки —  $p < 0,05$ , белые —  $p > 0,05$ .

форма склероза не влияет на этот показатель. Только желудочная метаплазия значительно увеличивает концентрацию GSH в слизи. Активность ГТ немного снижается в серозной оболочке при усилении воспаления и при усилении склероза. На снижение активности ГПО влияют три фактора: усиление воспаления, склероза и наличие метаплазии по желудочному типу.

Наши данные по снижению активности ферментов в пузыре подтвердили данные А. Geetha [7], который исследовал активность ферментов в слизистом слое и сравнивал полученные данные с показателями активности ферментов в пузыре без камней. Согласно данному автору, снижение активности имело место и для других функциональных ферментов, таких как,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза, кальциевая

АТФаза, щелочная фосфатаза; наблюдались изменения функционального и морфологического характера — вазодилатация, снижение секреции в желчь гликопротеинов, некротические и фиброзные изменения слизистой.

Снижение концентрации GSH в слизи при обострении — это, очевидно. Результат увеличивающегося окислительного стресса, а появление отрицательной корреляции между GSH и ГПО слизистой при обострении процесса свидетельствует в пользу защитной роли ГПО. Метаплазия, вероятно, нарушает естественный

баланс в системе, что следует и из корреляции между всеми ферментами в пузырях без метаплазии и ее отсутствия в пузырях с метаплазией. Увеличенная концентрация GSH в слизи при желудочной метаплазии — признак усиленной пролиферации. Значимое снижение активности ГПО под действием всех трех факторов, возможно, говорит о ее сложной регуляции и зависимости от этих факторов.

В работе О.С. Воевидка [1] приводятся факты, свидетельствующие в пользу антиоксидантной терапии при холециститах, вероятно, вызывающих снижение природной защиты. Обнаруженные в желчных пузырях биохимические сдвиги активности ферментов (все в сторону снижения) при усилении воспаления (рис. 2), склероза или появлении метаплазии, не являются адаптационно-компенсаторными, как это наблюдалось в крови [5]. Не исключено, что система глутатиона в патологически измененном желчном пузыре репрессирована, и обострение воспалительного процесса происходит именно в тех пузырях, где наиболее снижена активность ферментов, в первую очередь, активность ГПО. Наличие сдвигов одинаковых показателей системы глутатиона только в одном из слоев, вероятно, объясняется различным происхождением слоев в онтогенезе и наличием множественных изоформ ферментов, в особенности, для ГТ и ГПО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воевидка О.С. Особенности липопероксидных процессов у больных хроническим холециститом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 5. — С.170.
2. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии // Тер. архив. — 2003. — №1. — С.6-9.
3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. — 2003. — Т.68. Вып. 5. — С. 656-663.
4. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и окислительная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 1. — С.2-7.
5. Кулинский В.И., Леонова З.А., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при хронических заболеваниях желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — №3. — С. 40-44.
6. Скулачев В.П. Возможная роль активных форм кислорода в защите от вирусных инфекций // Биохимия. — 1998. — Т.63. Вып.12. — С. 1691-1694.
7. Geetha A. Evidence for oxidative stress in the gall bladder mucosa of gall stone patients // J. Biochem. Mol. Biol. Biophys. — 2002. — V.6. № 6. — P. 427-432.
8. Jonderko G., Koteria W., Konca A., et al. Volum of the functioning gallbladder and its emptying in patients with progressive // Pol. Arch. Med. Wewn. — 1993. — V.4. № 89. — P.298-303.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, ИГМУ, кафедра биохимии.

Тел. (3952) 204417, e-mail: eonovaz@mail.ru  
 Чикотеев Сергей Павлович — профессор, д.м.н.,  
 Леонова Зоя Алексеевна — ассистент, к.б.н.,  
 Каня Олег Витославович — заведующий отделом,  
 Зайцева Лариса Викторовна — ассистент

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АЛЕКСЕЕВА Н.Ю., ГАЙДАРОВ Г.М., ПЧЕЛА Л.П., МАКАРОВ С.В. — 2010

## СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ СИСТЕМЫ ОПЛАТЫ ТРУДА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Н.Ю. Алексеева<sup>1</sup>, Г.М. Гайдаров<sup>1</sup>, Л.П. Пчела<sup>2</sup>, С.В. Макаров<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров; <sup>2</sup>МУЗ Городская клиническая больница №9 г. Иркутск)

**Резюме.** В статье представлены результаты социологического изучения мнения врачей и средних медицинских работников о внедрении новой системы оплаты труда в федеральном бюджетном учреждении здравоохранения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что медицинский персонал положительно воспринял внедрение новой системы оплаты труда, повысилась его заинтересованность в достижении качественных показателей работы.

**Ключевые слова:** социология, медицинские работники, оплата труда, заработная плата, новые системы оплаты труда.

## SOCIOLOGICAL ASPECTS OF EFFICACY OF PAYMENT NEW SYSTEM IN HEALTH CARE ESTABLISHMENTS

N.U. Alekseeva<sup>1</sup>, G.M. Gajdarov<sup>1</sup>, L.P. Pchela<sup>2</sup>, S.V. Makarov<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, <sup>2</sup>Irkutsk Municipal Clinical Hospital №9)

**Summary.** In article results of sociological studying of opinion of doctors and nurses about introduction of new system of a payment in federal budgetary establishment of public health services are presented. The received results testify that the medical personnel has positively apprehended introduction of new system of a payment, their interest in achievement of quality indicators of work has raised.

**Key words:** Sociology, medical workers, a payment, a wage, new systems of a payment.

Социологический метод исследования в настоящее время широко используется в здравоохранении как для изучения мнения пациентов, так и медицинских работников. Являясь непосредственными участниками процесса оказания медицинской помощи, медицинские работники знакомы с проблемами на собственном опыте, в связи с чем, высказывая свое профессиональное мнение, они способны выступать в качестве экспертов при оценке происходящих изменений [1, 4, 6].

Для врачей и среднего медицинского персонала в настоящее время одними из наиболее актуальных являются вопросы, связанные с переходом учреждений здравоохранения на новые системы оплаты труда (НСОТ). Начиная с 1 декабря 2008 г. на НСОТ перешли федеральные бюджетные учреждения здравоохранения, переход областных и муниципальных учреждений здравоохранения в большинстве регионов запланирован на 2010-2011 гг. При этом ими может использоваться опыт, полученный федеральными учреждениями [2, 3].

### Материалы и методы

Нами было проведено социологическое изучение мнения врачей и средних медицинских работников Клиник ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава, являющихся федеральным учреждением здравоохранения, путем анкетирования по вопросам, касающимся внедрения в учреждении НСОТ. Вопросы анкет имели целью оценить уровень информированности медицинского персонала о НСОТ, выяснить отношение респондентов к НСОТ, внедренной в деятельность Клиник ИГМУ, а также выявить ее достоинства и недостатки с точки зрения самих медицинских работников.

Для анкетирования, в котором приняли участие 158 врачей и 160 средних медицинских работников, использовались специально разработанные нами анкеты, содержащие 21 и 19 вопросов соответственно.

В общем числе респондентов врачи составили 49,7%, средний медицинский персонал — 50,3%.

### Результаты и обсуждение

Анкета как для врачей, так и для средних медицинских работников начиналась с вопросов, позволивших нам получить характеристику респондентов, принявших участие в анкетировании, включая их профессиональные, стажевые и квалификационные характеристики.

Возрастная структура респондентов представлена на рисунке 1. Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что как среди врачей, так и у средних медицинских работников преобладали респонденты в возрастной группе 30-39 лет, наиболее многочисленной среди медицинского персонала Клиник ИГМУ. Учитывая, что в анкетировании принял участие почти весь врачебный и средний медицинский персонал учреждения, можно говорить о том, что структура респондентов, фактически соответствующая структуре медицинских кадров Клиник, была гармоничной и репрезентативной как для врачей, так и для средних медицинских работников.

В таблице 1 представлены данные о распределении

Таблица 1

Распределение респондентов по длительности стажа в учреждениях здравоохранения и в Клиниках ИГМУ (в % к итогу,  $p \pm 2m$ )

Стаж	Врачи		Средние медицинские работники	
	В учреждениях здравоохранения	В клиниках ИГМУ	В учреждениях здравоохранения	В клиниках ИГМУ
До 5 лет	32,8±7,5	52,5±7,9	20,7±6,4	38,1±7,7
5-9 лет	22,8±6,7	22,8±6,6	35,6±7,6	25,0±6,8
10-14 лет	12,0±5,2	14,6±5,6	12,5±5,3	11,9±5,1
15-19 лет	5,1±3,5	3,2±1,8	13,1±5,4	10,6±4,9
20-24 года	18,4±6,2	3,2±1,8	5,6±3,7	3,8±2,0
25-29 лет	5,1±3,5	2,5±0,9	4,4±3,3	3,1±1,6
30 лет и более	3,8±2,0	1,2±0,6	8,1±4,3	7,5±4,2
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

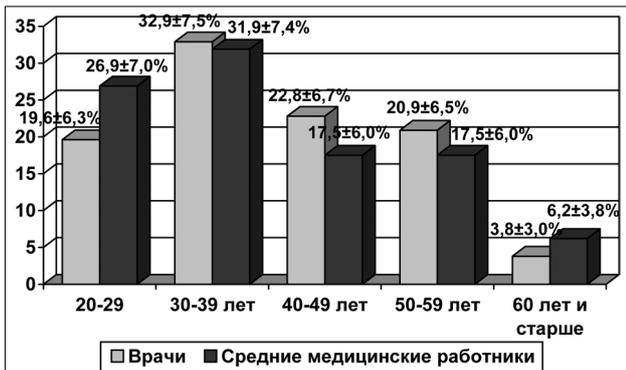


Рис. 1. Возрастная структура врачей и средних медицинских работников, принявших участие в анкетировании (в % к итогу,  $p \pm 2m$ ).

принявших участие в анкетировании, в зависимости от их медицинского стажа и стажа работы в Клиниках ИГМУ.

Структура стажевых характеристик врачей существенно отличалась от таковой средних медицинских работников как по длительности работы в учреждениях здравоохранения, так и по длительности стажа в Клиниках ИГМУ (табл.1). Отмечалось преобладание как среди врачей, так и среднего медперсонала лиц с медицинским стажем до 10 лет. Среди врачей к этой группе относились свыше половины (55,6%) респондентов, при этом большая часть из них приходилась на молодых специалистов, имеющих медицинский стаж до 5 лет. Среди респондентов со средним медицинским образованием медицинский стаж до 10 лет имели 56,3% лиц, однако большая их часть проработали в системе здравоохранения от 5 до 10 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что почти каждый пятый принявший участие в анкетировании врач имел медицинский стаж 20-24 года, относясь к группе профессионалов, имеющих большой опыт работы.

Квалификационные характеристики респондентов отражены на рисунке 2. Как видно из рисунка, в целом структура квалификационных характеристик врачей мало отличалась от таковой средних медицинских работников. Среди принявших участие в анкетировании значительно преобладала доля лиц, имеющих высшую квалификационную категорию, что свидетельствует о высоком уровне профессионализма респондентов. В общей сложности доля лиц, имеющих квалификационную категорию, среди врачей была выше, чем у среднего медперсонала (75,4% и 70,0% соответственно).

Стремление медицинских работников получить квалификационную категорию подкреплялось экономической мотивацией как в случае применения системы оплаты труда, основанной на ЕТС, так и при переходе на НСОТ. В настоящее время квалификационная категория является, по сути дела, единственным массовым документально подтвержденным критерием уровня профессионализма медицинского персонала, что заставляет включать факт ее наличия в число критериев, от которых зависит уровень заработной платы, в любую систему оплаты труда медицинских работников. Однако при введении НСОТ роль доплаты за наличие квалификационной категории становится малозначительной по отношению к выплатам стимулирующего характера, размер которых зависит от выполнения более сложных и качественных медицинских услуг, а не от наличия документально подтвержденных критериев профессионализма. Поэтому в ближайшее время, скорее всего, следует ожидать изменения отношения медицинских работников к процедуре аттестации, а возможно, и ее видоизменение.

Далее в анкетах содержались вопросы, позволяющие оценить уровень знаний и степень информированности респондентов об оплате труда и ее новой системе, внедренной в Клиниках ИГМУ. У нас не было сомнений, что коллектив Клиник ознакомлен с фактом перехода

учреждения на НСОТ. С этой целью перед ее внедрением в структурных подразделениях Клиник были проведены организационные собрания, на которых до сведения работников были доведены основные принципы внедряемой системы, в том числе принцип начисления стимулирующих выплат. Однако для нас представляло интерес, какой из источников информации стал при этом для респондентов первым. Согласно данным анкетирования, как для врачей, так и для среднего медицинского персонала первым источником информации стало именно организационное собрание (68,4±7,4% и 65,6±7,6% соответственно). Вторым по частоте стало получение информации из средств массовой информации, специальной литературы, сети Интернет (20,3±6,4% и 15,6±5,8%). Третьим источником являлись коллеги (10,1±4,8% и 13,1±5,4%), друзья, знакомые (1,3±0,6% и 5,6±3,7%). При отсутствии различий в структуре информационных приоритетов между врачами и средними медработниками можно отметить большую общительность последних, что проявилось указанием на коллег, друзей и знакомых в качестве источника информации в 18,7±6,2% случаев, в то время как врачи называли эти источники лишь в 11,4±5,0% анкет.

На увеличение заработной платы в результате перехода Клиник ИГМУ на НСОТ указали в анкетах 80,4±6,4% врачей и 73,1±7,0% средних медработников. В качестве величины, на которую при этом возросла оплата труда, врачи и средний медперсонал в среднем указали 33,9% и 33,3% соответственно (в среднем — 33,6%). Считали, что размер заработной платы остался без изменений, 15,8±5,8% и 22,5±6,6% респондентов. Лишь 3,8±2,0% врачебного и 4,4±3,3% медсестринского персонала указали в анкетах, что их зарплата снизилась, при этом среднее снижение составило, по мнению врачей 9,2%, по мнению средних медработников — 12,9%. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что в целом по учреждению уровень заработной платы достаточно существенно повысился. Рассчитав среднюю величину изменения заработной платы, мы получили для врачей значение +20,3%, для средних медработников +15,9%, и в среднем для медицинских работников +18,1%. Конечно, во многом данное повышение обусловлено увеличением объема бюджетных ассигнований в федеральных бюджетных учреждениях здравоохранения, к которым относятся и Клиники ИГМУ, на 30%, начиная с 1 декабря 2008 г. Однако, данная величина превосходит рассчитанную нами (14,8%), что свидетельствует о том, что медицинский персонал Клиник положительно воспринял внедрение НСОТ, оценивая уровень повышения своей заработной платы выше его реального значения.

Для того, чтобы убедиться в правоте сделанных выводов, потребовалось оценить, изменился ли объем должностных обязанностей (имеется ввиду количество ставок) или квалификационная категория респондентов после перехода на НСОТ. С этой целью в анкету был специально включен соответствующий вопрос. На него отрицательно ответили подавляющее большинство и врачей (98,1±0,6%), и средних медицинских работников (96,3±2,0%).

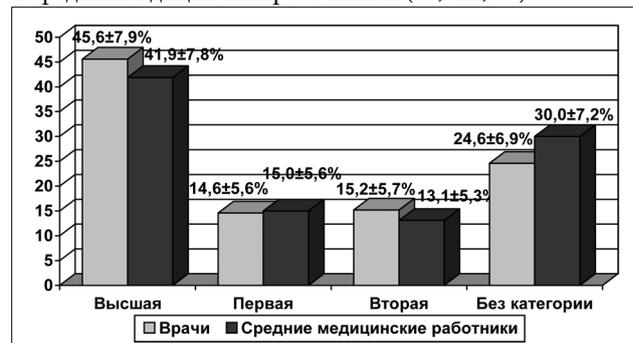


Рис. 2. Структура квалификационных характеристик респондентов (в % к итогу,  $p \pm 2m$ ).

Распределение респондентов, ответивших на вопросы о знании структуры и механизма начисления им заработной платы (в % к итогу, p±2m)

Вопросы	Врачи			Средние медицинские работники		
	До и после введения НСОТ	Только до введения НСОТ	Ни до, ни после введения НСОТ	До и после введения НСОТ	Только до введения НСОТ	Ни до, ни после введения НСОТ
Знали структуру начисляемой им заработной платы — трем из четырех врачей (75,3%) была понятна структура зарплаты и двум из трех (66,5%) — механизм ее начисления как до, так и после перехода Клиник на НСОТ.	75,3±6,8	15,8±5,8	8,9±4,6	56,3±7,8	29,4±7,2	14,4±5,6
Понимали механизм начисления им заработной платы	66,5±7,4	19,6±6,2	13,9±5,4	52,5±7,8	33,1±7,4	14,4±5,6

Результаты ответов на вопросы, касающиеся знания респондентами структуры и механизма начисления им заработной платы до и после перехода на НСОТ, представлены в таблице 2. Как видно из данных таблицы, врачи имели больше представления о структуре и механизме начисления им заработной платы — трем из четырех врачей (75,3%) была понятна структура зарплаты и двум из трех (66,5%) — механизм ее начисления как до, так и после перехода Клиник на НСОТ. Только чуть более половины средних медицинских работников ответили на этот вопрос аналогично. В среднем примерно каждый пятый врач (19,6%) и каждый третий средний медработник (33,1%) еще не успели разобраться в структуре и механизме начисления зарплаты в условиях НСОТ, хотя имели представление об этом в период применения ЕТС. Доля совсем не понимающих эти вопросы, либо предъявляющих к своим знаниям слишком высокие критерии оказалась невелика, хотя у средних медработников она достигла 14,4% как в отношении структуры, так и в отношении механизма начисления зарплаты (на оба вопроса отрицательно ответили одни и те же респонденты).

Значительным оказался удельный вес респондентов, осведомленных в величине отдельных элементов заработной платы после перехода на НСОТ (рис. 3). На рисунке наглядно видно, что в целом прослеживается более высокий уровень осведомленности врачей относительно всех элементов зарплаты, что является вполне закономерным, свидетельствуя в пользу высшего образования для развития знаний экономического характера и закрепления интереса к ним. Повышенный интерес и у врачей, и у средних медработников вызвали в основном два элемента заработной платы: базовый оклад и выплаты стимулирующего характера, причем последние приближались по своему удельному весу в структуре ответов к первому. Учитывая, что сложность информации о финансовом выражении надбавок стимулирующего характера более высока, чем о величине базового оклада, это убеждает в важности использования методов материального стимулирования, знанию элементов которого медицинские работники уделяют достаточно большое внимание.

Проследить интерес медицинских работников к использованию методов материального стимулирования помогли вопросы анкеты, касающиеся знания медицинским персоналом критериев, от которых зависела выплата стимулирующей надбавки при использовании ЕТС и стимулирующих выплат после перехода на НСОТ (табл. 3).

Уверенность в хорошем знании критериев, применяемых для начисления стимулирующей надбавки до введения НСОТ, высказало подавляющее большинство

участвовавших в анкетировании медицинских работников. Число ответивших так врачей (85,4%) фактически соответствовало числу понимающих механизм начисления заработной платы при использовании ЕТС (86,1%), а с учетом приблизительно знающих эти критерии (8,2%) — даже превосходит эту величину. То же самое наблюдалось и в ответах среднего медперсонала. При том, что не понимали механизм начисления заработной платы 14,4% средних медицинских работников, совсем не ориентировались в критериях для начисления стимулирующей надбавки только 7,5% из них.

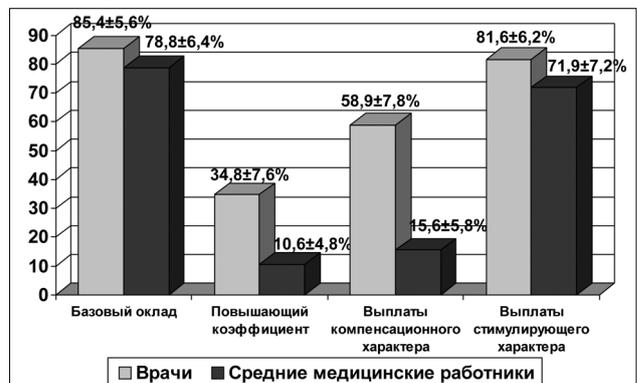


Рис. 3. Удельный вес респондентов, знающих величину отдельных элементов своей заработной платы (в % к итогу, p±2m).

Учитывая, что новые критерии для осуществления стимулирующих выплат, разработанные нами как часть НСОТ, существенно отличаются от применявшихся ранее, неудивительно, что удельный вес хорошо ориентирующихся в них респондентов был существенно ниже, чем в предыдущем случае. Тем не менее, доля вообще не знающих новые критерии респондентов отличалась от доли незнающих критерии, применявшихся ранее, весьма незначительно (7,6% против 6,3% среди врачей и 8,8% против 7,5% у среднего медицинского персонала), тем более учитывая тот факт, что с момента внедрения новых критериев прошло несколько месяцев, в то время как ранее применявшиеся действовали на протяжении нескольких лет. Данная ситуация еще раз наглядно свидетельствует о действенности методов экономического управления, реализуемых с использованием материального стимулирования, которые заставляют медицинских работников уделять внимание знанию критериев, используемых для оценки качества и эффективности оказываемой ими медицинской помощи, а значит, и их обеспечению.

Таблица 3

Распределение респондентов, ответивших на вопросы о знании структуры и механизма начисления им заработной платы (в % к итогу, p±2m)

Вопросы	Врачи			Средние медицинские работники		
	Хорошее	Приблизительное	Не знают	Хорошее	Приблизительное	Не знают
Знание критериев для начисления стимулирующей надбавки при использовании ЕТС	85,4±5,6	8,2±4,4	6,3±3,8	78,1±6,6	14,4±5,6	7,5±4,2
Знание критериев для начисления стимулирующих выплат при переходе на НСОТ	57,0±7,8	35,4±7,6	7,6±4,2	47,5±7,8	43,8±7,8	8,8±4,4

важными для нас являлись ответы, полученные на вопрос о соотношении гарантированных и стимулирующих выплат. Подавляющее большинство респондентов выбирали из трех предложен-

Структура ответов врачей на вопрос «Какие критерии, на Ваш взгляд, должны учитываться при начислении стимулирующих выплат и какой из них должен приходиться %, если все стимулирующие выплаты принять за 100%?»

Таблица 4

Критерий начисления стимулирующей выплаты	Удельный вес респондентов, выбравших данный критерий, %, $p \pm 2m$	Средний удельный вес в выплатах стимулирующего характера, %
Наличие и уровень квалификационных характеристик	94,9 $\pm$ 3,6	21,1
Стаж работы в данном учреждении	60,1 $\pm$ 7,8	12,4
Эффективность профилактической работы	40,5 $\pm$ 7,8	12,1
Хорошие результаты лечения	85,4 $\pm$ 5,6	26,1
Увеличение объема лечебной нагрузки	63,3 $\pm$ 7,6	16,8
Отсутствие жалоб пациентов	72,2 $\pm$ 7,2	9,9
Качественное и своевременное заполнение медицинской документации	64,6 $\pm$ 7,6	10,5
Отсутствие различных дефектов в работе (кроме заполнения документации)	84,8 $\pm$ 5,8	17,0
Положительная оценка работы коллегами	44,9 $\pm$ 8,0	6,2
Положительная оценка работы руководством	55,7 $\pm$ 8,0	9,2
Результаты работы руководимого подразделения и персонала	45,6 $\pm$ 8,0	8,5
Другие (указанные респондентами)	4,4 $\pm$ 3,3	12,5

ных вариантов, не предлагая свой. Самым частым ответом как у врачей, так и у среднего медперсонала стал вариант 50% : 50% (выбранный в 50,6 $\pm$ 8,0% и 56,9 $\pm$ 7,9% анкет соответственно). Вариант 70% : 30% выбрали 39,2 $\pm$ 1,8% врачей и 29,4 $\pm$ 7,2% средних медработников. Вариант 90% : 10% предпочли 8,9 $\pm$ 4,6% врачебного и 10,6 $\pm$ 4,8% медсестринского персонала Клиник. Среди врачей всего два респондента (1,3 $\pm$ 0,6%) предложили свои варианты, один из которых представлял собой 75% : 25%, другой — 100% : 0%. Средние медработники не воспользовались предложенными вариантами в 5 случаях. Из них двое респондентов (1,3 $\pm$ 0,6%) указали на вариант 40% : 60%, один (0,6 $\pm$ 0,3%) — на 65% : 35%, и в двух анкетах вариант проставлен не был. Нами были рассчитаны средние соотношения, включая выбранное врачами (61,9% : 38,1%), средним медперсоналом (59,3% : 41,7%) и респондентами в целом (60,5% : 39,5%). Выбор врачей можно назвать несколько более «осмотрительным», а средних медработников — «рискованным», хотя различия являются малозначительными. Результат, полученный в качестве итогового соотношения, можно объяснить тем, что во время выбора большинство респондентов руководствовались принципом «золотой середины», выбирая средний из предложенных вариантов. Однако данное соотношение фактически совпадает с рекомендуемым в нормативных документах в качестве минимально допустимого [5], а значит, может считаться неслучайным.

Наиболее информативными стали ответы на вопросы анкеты, в которых мы предложили респондентам выбрать из числа предложенных нами критериев те, которые, по их мнению, должны учитываться при начислении стимулирующих выплат, и указать долю выплаты, соответствующую каждому из выбранных критериев (если все стимулирующие выплаты принять за 100%). Также респондентам была предоставлена возможность указать свои критерии. Учитывая сложность данного вопроса, мы были готовы к тому, что не все респонденты смогут указать соответствующую выбранным критериям долю. Так и получилось в 3,8% ответов врачей и 14,4% ответов средних медработников. В этом случае в качестве искомой доли принималось среднее значение, получаемое при делении 100% на количество выбранных респондентом критериев. В таблицах 4 и 5 представлены критерии для начисления стимулирующих выплат, удельный вес респондентов, выбравших

конкретный критерий и средний удельный вес выплат стимулирующего характера, соответствующих данному критерию.

Как видно из данных таблицы 4, где представлены результаты ответов врачей, наибольшие предпочтения они отдавали таким критериям для начисления стимулирующих выплат, как наличие и уровень квалификационных характеристик, хорошие результаты лечения и отсутствие различных дефектов в работе (кроме заполнения документации). Выбор критерия, занявшего первое место, объясняется тем, что при существующей на сегодняшний день процедуре аттестации врачей получить квалификационную категорию и в последующем ее подтверждать не представляет значительных трудностей. Между тем возможность получать дополнительные средства за сам факт ее наличия, несомненно, является привлекательной для врачей. Однако уже второе и последующие места заняли критерии, соблюдение которых требует каждодневных усилий, что свидетельствует о том, что респонденты сами понимают их необходимость для получения стимулирующих выплат. Последние три места в рейтинге критериев, выбранных респондентами, заняли такие критерии, как результаты работы руководимого подразделения и персонала (данный критерий выбирали преимущественно руководители структурных подразделений), профилактическая работа (скорее всего, на мнение респондентов повлияла сложность практической реализации оценки данного критерия) и дополнительный критерий, предложенный самими респондентами, которым стала хирургическая активность, указанная в качестве критерия в 4,4% случаев (ее выбирали исключительно врачи хирургических специальностей). Незначительный удельный вес респондентов, указавших собственный критерий для начисления стимулирующих выплат, свидетельствует об исчерпывающем характере критериев, предложенных нами. По сути дела, указанный респондентами критерий являлся аналогом уже имевшегося среди предложенных, но при этом более универсального критерия «увеличение объема лечебной нагрузки» (разумеется, чтобы иметь возможность провести анкетирование среди максимально возможного числа респондентов, критерий должны были иметь универсальный характер).

Средний удельный вес в структуре выплат стимулирующего характера был максимальным у тех же самых критериев, что и в предыдущем случае, вплоть до третьего рангового места, с той лишь разницей, что критерий «хорошие результаты лечения» вышел на первое место, обойдя критерий «наличие и уровень квалификационных характеристик» (по мнению респондентов, в структуре выплат стимулирующего характера на них должно приходиться 26,1% и 21,1% соответственно). Четвертое место занял критерий «увеличение объема лечебной нагрузки», последние места — следующие критерии: положительная оценка работы руководством (респонденты, скорее всего, опасались предвзятого подхода), результаты работы руководимого подразделения и персонала (руководители структурных подразделений сомневались в возможности стимулировать ими коллективов) и положительная оценка работы коллегами («круговая порука» оказалась менее вероятной, чем опасение зависимости от коллег).

В таблице 5 приводятся результаты ответов средних медицинских работников. Первые места принадлежат следующим критериям начисления стимулирующих вы-

плат: наличие и уровень квалификационных характеристик (мотивы выбора те же, что и у врачей), своевременное и качественное выполнение врачебных назначений и соблюдение стандартов сестринской деятельности (конструктивный выбор). Последние места принадлежали критериям: отсутствие жалоб пациентов (средний медицинский персонал традиционно предвзято относится к данному критерию в силу специфики своей деятельности — большего по объему, нежели у врачей, непосредственного общения с пациентами), положительная оценка работы руководством и коллегами (мотивы также соответствовали таковым у врачебного персонала). Характерным стал тот факт, что свои критерии не предложил ни один респондент из числа средних медработников.

Наибольший по величине удельный вес стимулирующих выплат средний медицинский персонал пожелал получать за те же критерии, которые выбирались им наиболее часто — наличие и уровень квалификационных характеристик, своевременное и качественное выполнение врачебных назначений. На третьем месте по величине выплат средние медработники хотели бы видеть увеличенную нагрузку, за которую полагается материальное стимулирование. Последние места в данном рейтинге принадлежат наименее выбираемым сестринским персоналом критериям — отсутствию жалоб со стороны пациентов и оценке работы коллегами.

В ответе на вопрос «От чего, по Вашему мнению, в большей степени зависит качество Вашей работы?» большая часть респондентов (65,2±7,6% врачей и 80,0±6,4% средних медработников) указали на наличие четких критериев, определяющих размер заработной платы, в то время как абсолютную ее величину выбрали только 34,8±7,6% врачей и 20,0±6,4% среднего медперсонала. Полученные ответы свидетельствуют, что выбор

Структура ответов средних медицинских работников на вопрос «Какие критерии, на Ваш взгляд, должны учитываться при начислении стимулирующих выплат и какой на них должен приходиться %, если все стимулирующие выплаты принять за 100%?»

Критерий начисления стимулирующей выплаты	Удельный вес респондентов, выбравших данный критерий, %, p±2m	Средний удельный вес в выплатах стимулирующего характера, %
Наличие и уровень квалификационных характеристик	84,4 ± 5,8	25,3
Стаж работы в данном учреждении	71,3 ± 7,2	15,9
Соблюдение стандартов сестринской деятельности	72,5 ± 7,0	13,1
Своевременное и качественное выполнение врачебных назначений	75,0 ± 6,8	17,9
Отсутствие осложнений после медицинских манипуляций	62,5 ± 7,5	11,7
Соблюдение сан.-эпид. режима	71,9 ± 7,2	10,9
Соблюдение принципов этики и деонтологии	65,6 ± 7,6	11,2
Увеличение объема нагрузки	69,4 ± 7,2	17,6
Отсутствие жалоб пациентов	40,6 ± 7,8	7,6
Качественное и своевременное заполнение медицинской документации	50,0 ± 8,0	9,5
Отсутствие различных дефектов в работе (кроме заполнения документации)	46,9 ± 7,8	8,7
Положительная оценка работы коллегами	28,1 ± 7,2	7,1
Положительная оценка работы руководством	34,4 ± 7,6	8,1
Другие (указанные респондентами)	-	-

и закрепление критериев, от которых зависит размер оплаты труда, является для медицинским работникам настолько важным, что они готовы пожертвовать ради них абсолютной величиной своей заработной платы.

Таким образом, результаты проведенного социологического изучения мнения врачей и среднего медицинского персонала Клиник ИГМУ показали, что медицинские работники положительно восприняли внедрение НСОТ, оценивая уровень повышения своей заработной платы (на 33,6%) выше его реального значения (32,0%). Соотношение гарантированных и стимулирующих выплат, предложенное врачами (61,9% : 38,1%) и средним медперсоналом (59,3% : 41,7%), а также критерии для начисления стимулирующих выплат в целом соответствуют тем, которые были использованы нами при разработке новой системы оплаты труда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдаров Г.М., Ростовцева Н.Ю. Социологические аспекты изучения проблем организации деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений в современных условиях // Бюлл. Национального НИИ общественного здоровья РАМН: Мат. науч.-практ. конф. — 2004. — Вып.4. — С.33-38.
2. Гулиева С.Р. Отраслевая система оплаты труда. // Менеджер здравоохранения. — 2007. — №8. — С. 14-19.
3. Кадыров Ф.Н. Новые системы оплаты труда в здравоохранении. // Менеджер здравоохранения. — 2008. — №9. — С. 66-71.
4. Комаров Р.Н., Комаров Н.В. Социологический опрос врачей и пациентов по критериям оценки качества медицинской помощи, влияющим на оплату труда. // Проблемы управления здравоохранением. — 2005. — №3. — С. 85-88.
5. Постановление Правительства РФ №583 от 05.08.2008 г.

«О введении новых систем оплаты труда работников федеральных бюджетных учреждений и федеральных государственных органов, а также гражданского персонала воинских частей, учреждений и подразделений федеральных органов исполнительной власти, в которых законом предусмотрена военная и приравненная к ней служба, оплата которых, в настоящее время, осуществляется на основе Единой тарифной сетки по оплате труда работников федеральных государственных учреждений» / Собрание законодательства РФ, 18.08.2008. — №33, ст. 3852

6. Щепин В.О., Ларионов Ю.К., Гехт И.А. Социологическое исследование иногородних пациентов. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2008. — №1. — С. 8-11.

**Информация об авторах:** 664001, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра общественного здоровья и здравоохранения ИГМУ.  
664003, г. Иркутск, бул. Гагарина, 18, Клиники ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава.  
Гайдаров Гайдар Мамедович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;  
Макаров Сергей Викторович — к.м.н., ассистент кафедры.  
Тел. (3952) 20-10-82;

Пчела Лидия Петровна — гл. врач главный врач МУЗ ГКБ №9,  
664001, г. Иркутск, ул. Радищева, 5, тел. (3952) 34-40-13;  
Алексеева Наталья Юрьевна — доцент кафедры, к.м.н., заместитель главного врача по организации деятельности в системе медицинского страхования.  
Тел.: (3952) 24-34-73, 20-39-42, e-mail: fkstat@yandex.ru.

## АНАЛИЗ ДОСТУПНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Г.А. Головоchesова, Ю.С. Ландышев

(Амурская Государственная медицинская Академия, г. Благовещенск, ректор — д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Ландышев)

**Резюме.** Проведен анализ доходов больных бронхиальной астмой (БА), и стоимости базисной терапии БА согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma 2007г.). В исследование включено 53 человека, из них 49 женщин и 4 мужчины трудоспособного возраста от 45 до 55 лет (средний возраст  $51,7 \pm 0,8$  лет). Средний доход на человека составил 6922,81 рублей, 47,2 % больных имели доходы ниже прожиточного минимума. Средняя месячная стоимость базисной терапии БА составила 3420,4 рубля, что составляет 49,4% от среднего дохода больных. Низкие доходы населения с одной стороны, отсутствие поддержки государства больных БА с другой стороны, не позволяют внедрять клинические рекомендации по лечению БА в полном объеме в связи с высокой стоимостью базисной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, стоимость лечения, базисная терапия.

## ANALYSIS OF AVAILABILITY OF BASIC THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA

G.A. Golovochesova, Yu.S. Landyshev

(Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk)

**Summary.** The income of patients suffering from bronchial asthma (BA) and the cost of basic therapy for BA according to the GINA (Global Initiative for Asthma 2007) recommendations were analyzed. 53 participants were enrolled in the study, 49 females and 4 males of active working age 45-55 years (mean age  $51.7 \pm 0.8$  years). The mean income per person was 6922.81 Russian Rubles; it was below the minimum living wage in 47.2 % of patients. Mean monthly cost of basic therapy for BA was 3420.4 Russian Rubles, which is 49.4% of the mean patient's income. On one side, low income in the population and, on the other side, absence of social programs for BA patients, oppose introduction of recommendations for BA treatment into clinical setting fully; as well as high-priced basic therapy.

**Key words:** bronchial asthma, treatment cost, basic therapy.

Бронхиальная астма представляет глобальную проблему здравоохранения — в мире живет около 300 млн. больных БА [2,5]. В Докладе рабочей группы GINA отмечается чрезвычайная важность социальных и экономических факторов в понимании значения заболевания и подходов к его лечению. Наличие связи БА с социально-экономическим статусом (в развитых странах БА больше распространена среди малообеспеченных слоев населения), отражает различия в доступности медицинской помощи [2]. На протяжении двух последних десятилетий получены научные достижения, которые улучшили представление о БА и предоставили новые возможности для ее эффективного лечения [1,3,4,5,7]. Однако многообразие систем здравоохранения в разных странах и различия в доступности препаратов для лечения БА обусловили потребность в адаптации рекомендаций по лечению БА к местным условиям во всем мире [2,7,8]. Внедрение в практику клинических рекомендаций по-прежнему остается серьезной проблемой во всем мире [8]. Одним из важных препятствий для успешного внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению БА является отсутствие доступа к недорогим лекарственным препаратам, особенно для пациентов в экономически менее развитых регионах, где стоимость лечения по сравнению с доходами весьма высока [2,8]. Практически во всех странах затраты являются важным препятствием на пути обеспечения больных оптимальной медицинской помощью, основанной на данных доказательной медицины, хотя влияние этого фактора на доступ пациентов к медицинской помощи широко варьирует в разных странах и регионах [2].

**Цель работы:** оценить доступность базисного лечения для больных БА. Является ли уровень доступности медикаментозным лечением БА препятствием для внедрения рекомендаций GINA.

### Материалы и методы

Исследование проводилось путем сбора анамнеза, опроса и анкетирования пациентов с помощью теста по контролю над астмой (АСТ). Анализа амбулаторных

карт (ф. N 025/у-87 «Медицинская карта амбулаторного больного»), использованы материалы годового отчета (форма №12), статистические данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Амурской области. Прайс-лист лекарственных препаратов ОАО «Амурфармация» аптека №7.

Нами была рассчитана суточная стоимость терапии (ССТ) и месячная стоимость базисной терапии (МСБТ) БА по следующим формулам:

$$ССТ = СП / КЛФ \cdot ДЛФ \cdot СДП, \quad МСБТ = ССТ \cdot 30 \text{ дней},$$

где СП — стоимость препарата, КЛФ — количество лекарственных форм (доз) в упаковке, ДЛФ — доза лекарственной формы в упаковке, СДП — суточная доза препарата. Для расчета суточных доз препаратов приняты средние терапевтические дозы наиболее часто назначаемых ИГКС [3,5,7,8], и рекомендованные суточные дозы других препаратов принимаемых в базисной терапии БА [3,2,4].

Полученные данные анализировались с помощью показателей описательной статистики (абсолютные цифры, доли, выраженные в процентах, средние значения). Обработка результатов проводилась с помощью прикладного пакета программы «Statistica» v. 6.

### Результаты и обсуждения

Настоящее исследование проведено в г. Белогорске Амурской области. В исследование включено 53 человека, из них 49 женщин и 4 мужчины трудоспособного возраста от 45 до 55 лет (средний возраст  $51,7 \pm 0,8$  лет). Средняя длительность заболевания по анамнезу, от появления первых симптомов бронхообструкции до настоящего времени, составляла в среднем 14,28 лет ( $\pm 5$ ). Из них 8 (15,1%) БА легкой степени тяжести, 33 (62,3%) БА средней тяжести, 12 (22,6%) БА тяжелого течения. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечнососудистой системы (ЗССС) — 42 (79,2%), что требовало назначения дополнительных лекарственных препаратов.

Средний доход на члена семьи составил 6922,81, что значительно ниже среднедушевых доходов по Амурской области (11362,6 руб./мес.). Величина прожи-

точного минимума на III квартал 2008 года по Амурской области составила 5669 рублей на человека, величина потребительской корзины на III квартал 2008 года составила 5257 рублей (в стоимость потребительской корзины не входят затраты на лечение), 25 (47,2%) больных имели доходы ниже прожиточного минимума.

Существующие литературные данные о терапии БА не позволяют дать подробные рекомендации по лечению [4], все руководства рекомендуют ориентировать интенсивность терапии в зависимости от клинической степени тяжести и контроля над симптомами БА [2,3,5]. В группе исследования преобладали пациенты с неконтролируемым, согласно тесту АСТ, течением БА 45 (84,9%) пациентов. Учитывая исходные данные, терапия большинства исследуемых пациентов начнется с III-IV ступени терапии [3,2] (табл. 1).

Стоимость суточной (ССТ) и месячной базисной терапии (МСБТ), ее процентное соотношение к среднемесячному доходу больных БА

Препарат или рекомендованное сочетание препаратов*****	ССТ (руб.)	МСБТ (руб)	% от дохода
Будесонид* 400-800 мкг+ формотерол** 18-27 мкг	51,52-113,48	1545,6-3404,4	22,3-49,2
Будесонид* 400-800 + зафирлукаст** 20 мг	83,23-87,32	2499,6-2619,6	36,1-37,8
Будесонид* 400-800 мкг + монтелукаст*** 10 мг	170,7-174,7	5121,0-5241,0	73,9-75,7
Будесонид** 400-800 мкг + формотерол** 18-27 мкг	68,42-113,48	2058,0-4304,0	29,7-49,1
Будесонид** 400-800 мкг + зафирлукаст** 10 мг	100,42-121,52	3012,6-3645,6	43,5-52,6
Будесонид** 400-800 + монтелукаст*** 10 мг	187,8-208,9	5634,0-6267,0	81,3-90,5
Беклометазон**** 500-1000 + зафирлукаст 20 мг**.	90,62-101,92	2718,0-3057,6	39,3-44,1
Беклометазон**** 500-1000 мкг + монтелукаст 10 мг***	178-189,3	5340,0-5679,0	77,1-82,0
Беклометазон**** 500-1000 мкг + формотерол** 18-27 мкг	58,83-93,88	1764,6-2816,0	25,4-40,6
Будесонид+Формотерол** (доза по будесониду 400-800 мкг)	55,68-111,34	1679,6-3341,2	24,1-48,3

\* Производство Пульмомед ЗАО.

\*\* Производство AstraZeneca.

\*\*\* Производство Merck Sharp & Dohme.

\*\*\*\* Производство Вотерфорд.

\*\*\*\*\* В виду низкой цены теофиллинов с замедленным высвобождением, их стоимостью в базисной терапии решено пренебречь.

Нами была рассчитана суточная стоимость терапии (ССТ) и месячная стоимость базисной терапии (МСБТ) БА (табл. 2).

Из полученных результатов видно, что любая комбинация рекомендуемых препаратов для базисного лечения, имеет высокую МСБТ, средняя МСБТ составила 3420,4 рубля. В расчет МСБТ не вошла стоимость препаратов для купирования приступов БА, а так же цена препаратов для лечения сопутствующей патологии, что, конечно же, увеличивает расходы на медикаментозную терапию пациентов. Анализ полученных данных вызывает тревогу — стоимость рекомендуемой базисной терапии значительно превышает возможности пациентов, и составляет в среднем 49,4% их месячного дохода. К тому же 47,2% больных имеют доход ниже прожиточного уровня, и в принципе не имеют возможности приобрести лекарственные препараты для лечения. Не лучше обстоит дело с обеспечением лекарственными препаратами больных БА, имеющих стойкую утрату трудоспособности. Заявки по дополнительному лекар-

Рекомендуемый объем терапии при неконтролируемой бронхиальной астме, согласно рекомендациям GINA [2]

III ступень	Низкие дозы ИГКС + b2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат
IV ступень	Средние или высокие дозы ИГКС + b2-агонист длительного действия + антилейкотриеновый препарат		

ственному обеспечению (ДЛО) формируются с учетом подушевого норматива в сумме 500 рублей на пациента, что не позволяет заявить препараты для адекватной терапии больного БА согласно рекомендациям GINA, поскольку их стоимость значительно превышает утвержденный норматив финансирования лекарственного обеспечения по ДЛО.

Таким образом, для изменения клинической практики и улучшения результатов лечения пациентов необ-

Таблица 2

ходимо на национальном и местном уровнях внедрять в практику врачей клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины. Низкие доходы населения с одной стороны, отсутствие поддержки государства больных БА с другой стороны, не позволяют внедрять клинические рекомендации по лечению БА вследствие высокой стоимости базисной терапии. Пациенты, несмотря на рекомендации врачей, вынуждены либо совсем отказываться от современных и эффективных схем лечения, либо не соблюдают рекомендованные дозы лечебных

препаратов «растягивая» дорогое лекарство на более длительное время. Это ведет не только к низкой эффективности лечения, увеличению стоимости лечения за счет оказания неотложной и стационарной помощи, но и к увеличению не прямых расходов на лечение БА.

Вопрос о стоимости лечения необходимо открыто обсуждать на каждом визите больного к врачу, и врач должен быть уверен, что стоимость препаратов не мешает достижению контроля над симптомами БА. Поэтому лица, участвующие в адаптации и внедрении в практику рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА, должны представлять себе стоимость и экономическую эффективность различных рекомендаций по ведению БА. Лечение, назначенное согласно клиническим рекомендациям, но неподкрепленное финансовой возможностью пациента приобрести лекарственные препараты, не только не приведет к эффективному результату, но и дискредитирует оптимальную медицинскую помощь, основанную на данных доказательной медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный будесонид при тяжёлом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. // Пульмонология. — М., 2006. — №4. — С. 58 — 67.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.). — М.: Атмосфера, 2008. — 108 с.
3. Дидковский Н.А. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России. Формулярная система. // Consilium-medicum. — М., 2000. — Т. 2. №1 — С. 5-12.
4. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения. // Consilium-medicum. — Т. 3. №12. — С. 10-17.
5. Респираторная медицина: Руководство. / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 797с.
6. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. // Пульмонология. — М., 2006. — №2. — С. 94-102.

7. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows R.M.A. The concept Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonid in

adults with persistent asthma. // Clin. Ther. — 2005. V.27. №4. — P. 393-406.

8. Jadad A.R., Moher M., Browman G.P., et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. // BMJ. — 2000. V.40. — P. 320-537.

**Информация об авторах:** Амурская обл., г. Белогорск, Гастелло, д. 4, кв. 26.  
Головочесова Галина Анатольевна — аспирант кафедры  
Ландышев Юрий Сергеевич — зав. кафедрой, проф., д.м.н.  
E-mail: slava\_1@amur.ru

© ГОРДИЕНКО В.П., ВАХНЕНКО А.А., САВЕЛЬЕВА Е.П. — 2010

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В АМУРСКОМ РЕГИОНЕ

В.П. Гордиенко<sup>1</sup>, А.А. Вахненко<sup>1</sup>, Е.П. Савельева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Амурская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. В.А. Доровских;

<sup>2</sup>Амурский областной онкологический диспансер, гл. врач — А.В. Павлов)

**Резюме.** Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения России, а в последние 15 лет и в Амурском регионе. Значительная утрата трудоспособности частью населения, связанная с этой патологией, выводит ее за рамки сугубо медицинской проблемы. В статье приведены данные о заболеваемости и смертности больных злокачественными новообразованиями в Амурском регионе, проведен сравнительный анализ с ключевыми показателями по Российской Федерации. Представлены некоторые тенденции развития исследуемых заболеваний.

**Ключевые слова:** эпидемиология, злокачественные новообразования (ЗНО), заболеваемость, профилактические осмотры.

## MORBIDITY AND MORTALITY OF POPULATION OWING TO MALIGNANT TUMOURS IN AMUR REGION

V.P. Gordienko<sup>1</sup>, A.A. Vakhnenko<sup>1</sup>, E.P. Saveljeva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, <sup>2</sup>Amur Regional Oncological Hospital)

**Summary.** Malignant tumours are one of the main cause of mortality and invalidization in Russia as well as in Amur region during last 15 years. Considerable loss of ability to work in a part of population, associated with this pathology gives opportunity to consider it as not only medical problem. The data on morbidity and mortality among the patients with malignant tumours in Amur region has been presented; the comparable analysis with key indices on Russian Federation has been conducted. Some tendencies of development of diseases under investigation has been presented.

**Key words:** epidemiology, malignant tumours, morbidity, preventive examinations.

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения России, а в последние 15 лет и в Амурском регионе. Значительная утрата трудоспособности частью населения, связанная с этой патологией, выводит ее за рамки сугубо медицинской проблемы. Ежегодный неуклонный рост абсолютного числа больных с установленным впервые в жизни диагнозом злокачественного новообразования обусловлен крайне низким уровнем управляемости, прежде всего из-за невозможности связать заболевание (в подавляющем большинстве случаев) с конкретной причиной, а следовательно, и устранить ее. Все это трансформируется в социально-экономические проблемы общества в целом.

Согласно общепринятой в настоящее время концепции, впервые сформулированной Higgison и Muir (1999), не менее 80-90% случаев ЗНО являются следствием воздействия внешних факторов. В контексте этих оценок внешние факторы трактуют как любые факторы негенетической природы, причинно связанные либо с прямой индукцией рака, либо с модификацией риска неопластического процесса.

Отсюда становится понятной и необходимость проведения соответствующих эпидемиологических исследований на территории Амурского региона, могущих дать представление об индивидуальном и популяционном риске заболевания в связи с различными характеристиками индивидуума или целой популяционной группы. Эпидемиологические данные являются основным источником информации о причинах развития ЗНО и в значительной мере определяют направления

развития фундаментальных и клинических исследований в онкологии.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Амурском регионе за последние 5 лет увеличилась на 9,9% (РФ — на 12,7%) и составила в 2008г. — 304,4 на 100 000, в 2007г. — 279, 4 на 100000 (Россия — 345,3 на 100 тыс. населения).

В 2008 году у 2639 пациентов впервые в жизни был установлен диагноз злокачественного новообразования, что соответствует регистрации в среднем каждые 3 часа 1 случая заболевания. Женщины составили 52,7%, мужчины 47,3% от числа заболевших, причем общее их количество увеличилось на 14,2%

В структуре заболеваемости ЗНО доминируют опухоли кожи (13,0%), легкого (12,8%), молочной железы (11,5%), желудка (8,9%). Каждая третья опухоль, диагностируемая у мужчин, локализуется в органах дыхания (трахея, бронхи, легкие). У женщин в течение 10 лет лидирует рак молочной железы.

У мужчин (1249 чел., 47,3%) заболевших ЗНО, первые места занимают рак легкого (22,8%), рак желудка (11,4%), кожи (9,4%), предстательной железы (4,9%); у женщин (1390 чел., 52,7%) — рак молочной железы (21,9%), рак кожи (16,1%), рак желудка (6,7%), рак шейки матки (6,6%). Следует отметить, что распределение отдельных локализаций рака среди населения исследуемой территории практически не отличается от аналогичной динамики Российских показателей.

В Амурском областном онкологическом диспансере на конец 2008 года состояли на учете 13438 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования. Численность онкологических больных соста-

вила 1,5% от всего населения области. Отмечено, что за последние 5 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями постоянно растет и средний возраст заболевших сместился с 40-69 до 20-59, что значительно ухудшает репродуктивное здоровье амурчан и их производственную активность.

Злокачественные новообразования в 2008 году (как и в предыдущем) были зарегистрированы у 18 детей в возрасте до 14 лет. Первое место в структуре заболеваемости детей занимают гемобластозы (80%), далее следуют опухоли почек (16,7) нервной системы, мягких тканей, костей и суставных хрящей. В последние годы идет «омолаживание» онкопатологии в когортах больных злокачественными новообразованиями до 30 лет, что свидетельствует об отсутствии онкологического компонента диспансеризации детей и подростков.

Сотрудниками кафедры Амурской государственной медицинской академии разрабатывается программа «Диагностика, лечение и профилактика дисгормональных гиперплазий молочной железы у подростков». Аналогичная тематика будет реализовываться через такие направления детской онкологии, как гемобластозы, опухоли ЦНС и другие.

Полноценный онкологический диагноз всегда должен быть подтвержден морфологически, так как лишь детальная морфологическая характеристика новообразований может дать возможность более основательно выбрать метод лечения (хирургическое, лучевое, лекарственное и их комбинации), поскольку опухоли различного строения, происхождения и степени атипии клеток по-разному реагируют на терапевтическое воздействие.

Доля диагнозов, получивших морфологическое подтверждение (2008г. — 85,4%; 2007 г. — 86,4%), остается выше Российских (83,2%) при всех локализациях новообразований. Однако, уровень показателя в целом и для опухолей большинства локализаций не может быть оценен как адекватный возможностям современной онкологии.

Смертность от злокачественных новообразований населения в Амурском регионе в 2008 г. увеличилась и составила 151,8 на 100000 (2007 г. — 149,2; Россия — 201,2 на 100 тыс. населения).

В целом 35,1% больных злокачественными новообразованиями умирают, не прожив и года после установления диагноза. На протяжении всего рассмотренного периода высокой остается летальность в течение года у больных раком трахеи, бронхов, легкого (65,8%), желудка (59,7%), пищевода (58,3%), ободочной кишки (43,9%). Значительна она и при злокачественных опухолях с относительно благоприятным прогнозом (новообразования молочной железы, шейки матки, прямой кишки и др.), что свидетельствует о поздней диагностике.

Вошедшие в практику здравоохранения в предшествующие десятилетия и доказавшие свою эффективность стандартные схемы профилактических осмотров с использованием методов цитологии, маммографии, физикальных и других с целью своевременной диагностики ЗНО, как правило, в районах области утрачены. О неудовлетворительном состоянии дел с профосмотрами, обследованием диспансерных групп (т.н. группа «риска»), необращаемость к врачам по различным социально-экономическим причинам говорит тот факт, что растет удельный вес больных, умерших от ЗНО и не состоявших на учете (2,0%) в онкологическом учреждении (по России — до 3,3%).

Показатель выявляемости злокачественных новообразований при профилактических осмотрах, достигший в 1994 году 8,1% от числа всех новых случаев рака, на протяжении десяти лет неуклонно снижался (2005г. — 5,6%). Лишь в 2008 году 14,9% больных ЗНО было выявлено активно.

Результаты деятельности медицинских учреждений общего профиля по активному обнаружению злокачественных новообразований можно оценить как

абсолютно не соответствующие диагностическим возможностям современной медицины. Помимо уменьшения общего объема населения, охваченного системой профилактических осмотров, очевидно снижение ее качества. Редким событием остается диагностика новообразований в преинвазивной стадии. Так, в стадии *in situ* они составляют в среднем не более 10% от всех диагностированных опухолей шейки матки, хотя доля больных с I-II стадиями опухолевого процесса, выявленных при профилактических осмотрах, от числа всех больных с указанной стадией выросла с 5,3% в 2001 году до 22,4% в 2008 году.

Удельный вес больных с запущенной (IV) стадией заболевания остается выше Российского показателя — 26,0% (2007 г. — 25,1%, РФ — 22,8%). У каждого четвертого больного опухоль диагностируется уже при наличии отдаленных метастазов. Несомненно, этот рост не подлежит односторонней интерпретации, так как отчасти он обусловлен еще и повышением диагностических возможностей при уточняющей диагностике злокачественных новообразований. Тем не менее, высокие показатели удельного веса злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии (для визуальных локализаций и в III) развития неопластического процесса свидетельствуют и о крайне неудовлетворительном состоянии профилактической работы в общей лечебной сети.

На протяжении десятка лет мы не видим значительных тенденций в положительной динамике основных показателей онкологической помощи населению региона. Относительная стабильность многих из них обусловлена нерешенными проблемами в снижении запущенности, отказами больных от специального лечения, морально и технически устаревшим парком диагностического и лечебного оборудования, использованием неадекватных методов терапии из-за отсутствия федеральных стандартов диагностики и лечения. Какими же силами и возможностями мы располагаем для решения такого большого количества казалось бы трудно разрешимых проблем?

Организация выявления предопухолевых и онкологических заболеваний на вверенной территории развернута в сети учреждений и структурных подразделений: смотровые и онкологические кабинеты, акушерско-гинекологические кабинеты, женские консультации, центр планирования семьи и репродукции, отделения и кабинеты УЗИ диагностики, цитологические лаборатории, отделения онкогинекологии и маммологии. Вся эта система должна осуществлять организацию, проведение и контроль за профилактическими осмотрами населения по вопросам ранней диагностики ЗНО.

Несмотря на это, как мы видим, результативность проводимой работы остается малопродуктивной, особенно в последние годы.

По образному выражению основоположника онкологической службы в России Н.Н. Петрова «... показатели работы онкологических диспансеров на территориях являются зеркалом качества деятельности ЛПУ общего профиля».

В настоящее время только в 7 районах области работают освобожденные онкологи, в 12 районах на этой должности работают совместители, в 4-х онкологов нет совсем. Качество работы специалистов, совмещающих эту работу с какой-либо другой, оставляет желать лучшего.

Таким образом, в течение последних лет в Амурском регионе остаются высокими показатели заболеваемости и смертности от ЗНО. Значимой проблемой остается удельный вес запущенных стадий в структуре первично выявленных больных, существенно уменьшилось количество больных, выявленных активно, особенно при визуальных локализациях. Демографический кризис в регионе имеет ярко выраженный онкологический компонент. Статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости различных групп населения злокачественными новообразованиями должны явиться осно-

ванием для разработки самостоятельной региональной программы «Онкология». Основная роль в современной работе коллективов Амурской государственной медицинской академии и Амурского областного онкологического диспансера в сохранении здоровья населе-

ния на указанной территории видится в продолжении разработок современных методологических подходов к ранней диагностике фоновой патологии, предраковых состояний, раннего рака и внедрении современных технологий в диагностику и лечение ЗНО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. (Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. // Под ред. М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. — М.: МИА, 2005. — 2798 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004г. // Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — М. — 2006. — Т.17. — №3 (прил. 1). — С. 132.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г.// Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.- М. — 2007. — Т. 18. — №2 (приложение 1). — С. 156.

4. Котенко К.В., Кривонос Ю.Г. и др. Качественные и количественные характеристики онкологической помощи прикрепленному контингенту по данным ракового регистра и статистического отдела ФМБА России.// Материалы 2 НПК «Актуальные вопросы онкологии и онкологической помощи в системе ФМБА России». — М., 2006. — С. 12-13.
5. Туков А.Р., Клева Н.А. и др. Создание отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания. Материалы III НПК ФМБА «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной онкологии». — М. — 2008. — С. 20-21.

**Информация об авторах:** 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Ленина, 153, кв. 13, тел. (416-2)-44-65-93, e-mail: 707lena@amur.ru  
Гордиенко Виктор Петрович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор;  
Вахненко Александр Артурович — аспирант;  
Савельева Елена Петровна — заведующая отделом.

© ГРАВЧЕНКО Л.А., ГЕЛЛЕР Л.Н. — 2010

### ОПТИМИЗАЦИЯ АССОРТИМЕНТНОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ КОНТРАЦЕПЦИИ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ

*Л.А. Гравченко, Л.Н. Геллер*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер)

**Резюме.** Проведенные маркетинговые исследования посвящены важной проблеме-оптимизации применения средств контрацепции для обеспечения репродуктивного здоровья женщин на территориальном уровне. Главным направлением исследования является совершенствование ассортиментной политики в данной области фармако-терапии. Сформирован рациональный ассортиментный контур контрацептивных средств, применяемых с целью контрацепции и лечения сопутствующих гинекологических заболеваний, с использованием методического подхода, который базируется на интеграции фармакоэкономического, маркетингового и социологического методов при отборе наиболее высокоэффективных, безопасных и экономически доступных лекарственных средств. Проведен маркетинговый анализ целевого сегмента территориального фармацевтического рынка (ФР) — лекарственные средства для контрацепции и лечения ГЗ. Анализ полученных результатов свидетельствует, что представленный на локальной ФР ассортимент КС достаточен для обеспечения оптимальной фармацевтической и врачебной помощи женщинам репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** маркетинговое исследование, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок, средства контрацепции.

### OPTIMISATION OF RANGE POLICY IN THE FIELD OF CONTRACEPTION AND HORMONAL PHARMACOTHERAPY OF GYNECOLOGIC DISEASES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE ON TERRITORIAL LEVEL

*L.A. Gravchenko, L.N. Geller*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The conducted marketing researches are devoted to the important problem-optimisation of application of means of contraception for maintenance of reproductive health of women at territorial level. The main research direction is perfection of range policy in the field of pharmacotherapy. It has been formed rational contour of the contraceptive means applied for the purpose of contraception and treatment of accompanying gynecologic diseases, with use of the methodical approach which is based on a combination of farmeconomy, marketing and sociological methods in selection of the most highly effective, safe and economically accessible medical products. The marketing analysis of a target segment of the territorial pharmaceutical market (FM) — medical products for contraception and treatment GD is carried out. Qualitative and quantitative characteristics of assortment CT are studied: operating substances, trading names, manufacturers and suppliers CT, medicinal forms, registration in Russia. The analysis of the received results testifies that presented on local FM range CT is sufficient for maintenance of optimum pharmaceutical and medical assistance to women of reproductive age.

**Key words:** marketing research, the marketing analysis, the pharmaceutical market, contraception means.

Особенностью современного территориального фармацевтического рынка является наличие большого ассортимента контрацептивных средств (КС), между которыми существует видовая и предметная конкурен-

ция. Поэтому одним из важных этапов маркетингового исследования является выявление конкурентоспособных КС для которых большое значение имеет конкуренция функциональных свойств, предполагающая оценку

Таблица 1

Ассортиментная линейка КС по подгруппам

№№ п/п	Название подгрупп КС	Форма выпуска	Количество ЛС	
			Абсолютное значение	Доля группы %
1.	Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС II поколения	таблетки драже	14	33,33%
2.	Комбинированные эстроген-гестагенные ЛС III поколения	таблетки драже	13	30,95%
3.	Гестагенсодержащие ЛС	таблетки драже	6	14,29%
4.	Пролонгированные инъекционные формы	ампулы	3	7,14%
5.	Посткоитальные ЛС	таблетки	2	4,47%
6.	Трансдермальная контрацептивная система	пластырь	1	2,38%
7.	Имплантационная форма	имплантант	1	2,38%
8.	Внутривагинальная рилизинг-система	кольцо	1	2,38%
9.	Внутриматочная спираль	ВМС	1	2,38%

фармакотерапевтической активности, надежности, наличие побочных действий, противопоказаний, частоты назначения, экономической доступности. Для рациональной контрацепции и лечения сопутствующих гинекологических заболеваний (ГЗ) одним из важных факторов, определяющих клиническую и экономическую эффективность контрацепции является также выбор правильной схемы контрацепции и лечения.

**Целью** исследования явилось проведение маркетингового анализа целевого сегмента ФР-гормональных лекарственных средств (ЛС), рекомендуемых врачами — гинекологами применяемых с целью контрацепции и лечения ГЗ, а также изучение их конкурентоспособных свойств, как основе комплексного отбора наиболее эффективных и безопасных КС для формирования рационального ассортиментного контура.

### Материалы и методы

Объектами исследования явились данные официальных источников информации по ЛС (Государственный реестр ЛС 2005-2008 гг., региональная компьютерная программа «Фарм-Командир», прайс-листы фирм, являющихся основными поставщиками ЛС, результаты анализа амбулаторных карт 258 респондентов-женщин репродуктивного возраста, результаты анкетирования 250 врачей-гинекологов областного, городского перинатальных центров, ЛПУ). В ходе исследования применялись маркетинговые методы (структурный, сегментирование, контент-анализ, методы АВС и VEN анализа, экспертных оценок). В ходе анализа определен ассортимент контрацептивных средств на территориальном рынке-42 торговых названия (ТН) и структура ассортимента КС. Результаты представлены в таблица 1.

Как видно из таблицы 1 в ассортиментной линейке КС по подгруппам, наибольшее количество ЛС относится к комбинированным эстроген-гестагенным ЛС II поколения-14 и III поколения-13, гестагенсодержащих ЛС-6, ЛС для экстренной контрацепции-2, пролонгированных инъекционных форм-3, трансдермальная контрацептивная система, имплантационная форма, ВМС, внутриматочная рилизинг-система- по 1 ЛС. Ассортиментная структура ЛС по подгруппам позволяет врачу-гинекологу рекомендовать женщинам КС

с более приемлемой для них формой выпуска, с учетом гинекологического анамнеза (наличия сопутствующих ГЗ). На следующем этапе исследования была сформирована группа экспертов, в состав которой вошли врачи-гинекологи, наиболее компетентные в вопросах применения КС. Цель экспертизы- выявление приоритетных параметров КС по комплексной шкале предпочтений (эффективность, безопасность, частота назначений, побочные действия, ценовая составляющая). В соответствии с поставленной целью предварительно нами была разработана анкета включающая два раздела: 1. данные об эксперте (врачи-гинекологи), используемые для определения компетентности; 2. анкета матрица, включающая список часто используемых КС. Для обеспечения репрезентативности выборки определялась компетентность каждого эксперта. Необходимый количественный состав экспертов рассчитывался с заданной доверительной вероятностью ( $\alpha$ )-95% и предельной погрешностью ( $\epsilon$ )-0,5, и тогда N- 18 экспертов. Качественный состав экспертов определяли- по уровню компетентности (0,62), включающему стаж работы по специальности, наличие квалификационной категории, ученой степени и по показателю коэффициента аргументации (0,98), что свидетельствует о достаточном уровне компетентности. В этой связи нами проведено анкетирование, целью которого являются расчеты среднего коэффициента аргументации и среднего уровня компетентности Степень согласованности экспертов по совокупности оценок определялась с использованием коэффициента конкордации по формуле  $W=12 \cdot S/m^2(n^3-n)$ , и составила 19,8%, что свидетельствует о достаточной степени согласованности экспертов. Вариабельность отклонения расхождения мнений двух экспертов не превышала 2%, что в целом подтверждает сопоставимость и единство мнения экспертов. Для экспертной оценки контрацептивных средств по параметрам эффективности, безопасности, частоты назначений, ценовой составляющей было предложено 42 ТН КС. Экспертиза проводилась методом анкетирования врачей-гинекологов на основе пятибалльных оценок.

### Результаты и обсуждение

Для статистического анализа и обработки полученных оценок были рассчитаны «средневзвешенные» балльные оценки по каждому КС, с учетом компетентности экспертов. По параметру «терапевтическая ценность» эксперты дали высокую оценку следующим препаратам: Нова-Ринг, Евра, Ярина, Жанин, Диане-35, Фемоден, Логест, Марвелон, Новинет, ВМС Мирена, Линдинет-20, Депо-Провера. При выборе контрацептивных средств немаловажную роль играет стоимость

Таблица 2

Результаты проведенного АВС-анализа

п/п	Торговое название	Форма выпуска	Цена упаковки цикла	Стоимость курса	Удельный вес, %	Кумулятивный %	Коэффициент параметра, эффективность	Класс КС
1	Нова-Ринг	кольцо	650,20	3901,20	14,58	14,58	2,66	A
2	Евра	ВМС	610,90	3665,40	13,70	28,28	2,33	A
3	Ярина	таб	568,50	3411,00	12,75	41,03	2,33	A
4	Жанин	др	512,97	3077,82	11,51	52,54	2,39	A
5	Диане-35	таб	496,43	2978,56	11,13	63,67	2,44	A
6	Фемоден	таб	424,90	2549,40	9,53	73,20	2,11	A
7	Логест	таб	359,27	2155,62	8,06	81,26	2,39	B
8	Марвелон	таб	320,87	1925,20	7,20	88,46	2,38	B
9	Новинет	таб	235,07	1410,43	5,27	93,73	2,38	B
10	ВМС Мирена	спираль	126,29	757,74	2,83	96,56	2,61	C
11	Линдинет-20	таб	114,10	684,60	2,56	99,12	3,44	C
12	Депо-Провера	амп	38,77	232,60	0,87	99,99	1,99	C

Результаты проведенного VEN-анализа

Группа VEN	Интервалы «средневзвешенных» оценок, баллы	Количество КС	
		Число наименований	Удельный вес, %
Vital (V)	1,99-2,66	22	52%
Essential (E)	1,47-1,95	18	29%
Non-essential (N)	0,98-1,12	8	19%

лекарственной составляющей для контрацепции и лечения ГЗ. Для оценки затрат на приобретение КС нами проведен АВС-анализ, для чего весь исследованный ассортимент по объему затрат был структурирован на три группы в соответствии с их вкладом на совокупные затраты. К классу А относятся 10-20% лекарственных средств, на которые расходуется 70-80% затрат от общего объема; класс В-средний уровень назначений, на которые приходится 15-20% затрат; класс С включает не более 5-10% затрат. Для расчета суммы затрат проводилось ранжирование с долей затрат. Основными позициями ранжирования КС являются:

- доля затрат или «общая стоимость» (произведение цены на количество единиц упаковок) (табл. 2);
- «кумулятивный %», то есть расчет относительной доли затрат на КС с нарастающим итогом (кумулятивная доля затрат), основывается на принципе суммирования строк из предыдущей колонки (% расходов); «процент расходов» рассчитывается по формуле:  
% расходов = Общая стоимость ЛС \* 100% / Общая стоимость всех ЛС
- Для расчетов использованы цены прайс-листов фирм, являющихся основными поставщиками КС. Полученные результаты анализа представлены в таблице 2.

Группа А представлена 6 контрацептивными средствами: Нова-Ринг, Евра, Ярина, Жанин, Диане-35, Фемоден, которые обеспечили 73,20% затрат. В группу В вошли 3 КС: Логест, Марвелон, Новинет, на которые приходится 20,53% затрат. Остальные КС включены в группу С-ВМС Мирена, Линдинет-20, Депо-Провера-6,26% затрат.

В ходе исследования нами также проведена оценка затрат и обоснован ценовой конкурентоспособности рациональной контрацепции и лечения ГЗ.

В ассортиментной линейке КС (табл.2) видно, что максимальные денежные затраты (стоимость курса) приходятся на вагинальное кольцо НоваРинг-3901,20 руб., при применении трансдермальной терапевтической системы Евра-3665,40 руб., в группе пероральных ЛС лидирует Жанин-3077,20 руб., минимальные затраты приходятся на ЛС Депо-првера-232,60 руб.

Значимость и жизненная важность КС обуславливает необходимость проведения VEN — анализа. Поэтому параллельно с АВС-анализом проводился VEN — анализ, позволивший установить приоритеты отбора КС в соответствии с их классификацией по степени жизненной важности. основанный на разделении КС по эффективности на 3 группы: V-жизненно-важные;

Е-необходимые; N-второстепенные. При анализе «средневзвешенных» оценок было выявлено: 22 КС(52%) получили от 1,99 до 2,66 баллов и отнесены к категории жизненно важных; 12 КС(29%) с оценкой от 1,47 до 1,95 баллов вошли в группу необходимых, остальные 8(19%) с оценкой 0,98 до 1,12 баллов-второстепенные КС. Группа V составила 52%, от общего количества препаратов. В нее вошли современные комбинированные эстрогенгестагенные ЛС III поколения: Нова-ринг, Евра, Ярина, Жанин, Фемоден, Логест, Марвелон, Новинет, Регулон, ВМС Мирена, Линдинет-20, Депо-Провера. Препараты имеют мало побочных эффектов, оказывают минимальное влияние на метаболические процессы в организме, хорошо переносятся при длительном применении. Группа E составила 29% от общего количества. Эти препараты II и III поколения, назначаются врачами с целью контрацепции и лечения гинекологических заболеваний. В данную группу вошли следующие ЛС: Ригевидон, Три-регол, Тризистон, Микрогинон и Триквилар, Постинор. Группа N составила 19%. Это препараты I и II поколения, содержащие большие дозы гормонов, оказывающие значительное влияние на метаболические процессы в организме, имеющие много побочных эффектов. Результаты анализа представлены в таблице 3.

На заключительном этапе исследования нами проведена оценка затрат и обоснован ценовой конкурентоспособности рациональной контрацепции и лечения ГЗ.

В ассортиментной линейке КС максимальные денежные затраты (стоимость курса) приходятся на вагинальное кольцо НоваРинг-3901,20 руб., при применении трансдермальной терапевтической системы Евра-3665,40 руб., в группе пероральных ЛС лидирует Жанин-3077,20 руб., минимальные затраты приходятся на ЛС Депо-првера-232,60 руб.

Предложенная методика интеграции методов АВС/ VEN- анализа и коллективных экспертных оценок позволяет провести комплексный отбор наиболее эффективных КС с учетом важнейших потребительских и экономических параметров конкурентоспособности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианова Г.Н. Методические подходы при изучении особенностей формирования регионального фармацевтического рынка // Науч. тр. НИИФ.Т. XXXVI: Ч.1 Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях. — М., 1997. — С.105-109.
2. Банахан Б.Ф. Разработка структуры маркетинга: стратегия установления цен // Медикал Маркет. — 1994. — №2. — С.48-55.
3. Березин И.С. Маркетинг. Анализ. Рынок. Фирма. Товар. Продвижение. — 3-е изд., испр. доп. — М.: Вершина, 2008. — 480с.
4. Волкова Н.В. Изучение потребительских оценок ассортимента и качества товаров. — М.: Финвест, 1991. — С.48.
5. Джупарова И.А. Оценка конкурентоспособности лекарственных препаратов: метод, рекомендации. — М., 1994. — 36 с.
6. Дремова Н.Б. Экспертная оценка лекарственных средств на уровне регионального рынка // Ремедиум. — 1977. — №4. — С.26-30.
7. Дремова Н.Б. Система маркетинговых исследований рынка лекарственных средств // Фармация. — 1996. — №6. — С.26-30.
8. Дубницкая Л.В. Лечебные аспекты применения эстрогенгестагенных контрацептивов: научное издание // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т.12, №13. — С.743-747.
9. Лукина Н.А. Рациональный выбор современных контрацептивных средств при фармакотерапии различных нарушений менструального цикла у подростков: научное издание // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т.13. — №26. — С.1771-1773.
10. Прилепская В.Н. Контрацептивные и лечебные аспекты современных методов контрацепции (клинические лекции). — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 32 с.
11. Родина Ю.С. Определение конкурентоспособности оральных контрацептивных средств // Проблема медицины и биологии: материалы межрегион. Науч.-практ. Конф. Молодых ученых, посвященной 60-летию Кемеровской области. — Кемерово, 2003. — С.157-158.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1. Гравченко Лиана Александровна-аспирант. Wild\_pink\_moon@inbox.ru  
Геллер Лев Николаевич — зав.кафедрой, д.ф.н., профессор.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

© САФЬЯНОВА Т.В., ОРЛОВ В.И., ЛУКЬЯНЕНКО Н.В., ИВАНОВА В.Д. — 2010

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КРАСНУХИ У БЕРЕМЕННЫХ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

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.

**Ключевые слова:** краснуха, синдром врожденной краснухи, заболеваемость, лабораторная диагностика.

### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF RUBELLA IN PREGNANT WOMEN IN THE ALTAI TERRITORY

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 in the Altai Territory allowed to determine the state of diagnosis, prenatal problems and prevention of rubella and congenital rubella syndrome. Further reduce of incidence of rubella in the province, has been noted all cases of acute rubella laboratory were confirmed. A survey of pregnant women showed a diverse spectrum of immunity against rubella virus.

**Key words:** rubella, congenital rubella syndrome, morbidity, laboratory diagnostics.

До настоящего времени краснуха остается одной из актуальных инфекций. По данным ВОЗ [6, 7], 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. Обследование студентов-первокурсников показало, что краснушные антитела имели 91% девушек и 89% юношей. 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 достаточной высокой титр. Однако после 35-40 лет только у 20% людей обнаруживают высокие титры антител к вирусу краснухи. В связи с этим прежнее мнение о весьма напряженном пожизненном иммунитете после перенесенной краснухи было поколеблено фактами повторных заболеваний среди 2,5-6% переболевших [7].

В Российской Федерации в 2008 г. зарегистрировано 9 618 случаев краснухи против 30 846 случаев в 2007 г. Основную массу заболевших (71,4 %) составляли дети до 17 лет включительно. В 2008 г. по сравнению с 2007 г. заболеваемость детского населения снизилась в 3,6 раза и составила 25,69 против 91,24 на 100 тыс. детей. В 2008 г. в России зарегистрировано 5 случаев врожденной краснухи (в 2007 г. — 8 случаев, в том числе один — в Алтайском крае) [8].

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. Все это, естественно, сказывается на частоте проявления синдрома врожденной краснухи (СВК), так как известно, что вероятность заболевания краснухой беременных женщин зависит от интенсивности передачи инфекции в детстве. В бывшем СССР в условиях почти поголовного посещения детьми яслей и садов лишь 3-7% женщин детородного возраста были неиммунны и восприимчивы к краснухе. В последние годы ситуация резко изменилась. В работах авторов НИИ вирусных препаратов им. О. Г. Анджарапидзе РАМН [11] достоверно показано, что в среднем лишь 50% (40-70%) девочек 12-15 лет имеют антитела к краснухе в защитных титрах, что особенно остро ставит вопрос о профилактике СВК. В 2001 г. в России заболели 511 233, в 2002 г. — 341 354, в 2003 г. — 111 626 человек, при этом 20-25% случаев приходилось на лиц старше 15 лет. При такой заболеваемости, по мнению В. К. Таточенко [5], ожидаемое число случаев СВК должно превышать 500-700 случаев в год. К сожалению, точность учета СВК в России до сих пор низкая. Так, в 1998 г. зарегистрировано всего 7 случаев, в 2000 г. — 11 случаев СВК, в 2007 г. — 8 случаев [8].

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].

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, но болевших краснухой и не привитых против этой инфекции, но и усиление эпидемиологического надзора за красну-

хой, направленного на предупреждение случаев заболевания краснухой беременных женщин и профилактику СВК [1, 3, 9].

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 [9, 10].

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 г. 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 дородовом наблюдении и сведения об окончательной классификации случая.

Всего под наблюдением было взято 38 787 беременных женщин, из них обследовано на краснуху — 20 019 с определением Ig классов M и G и у 19 642 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 M и G к вирусу краснухи; тест-системы иммуноферментной для определения индекса авидности Ig класса G к вирусу краснухи.

Ig класса M обнаруживаются на 3-4 день после появления клинических признаков заболевания, их концентрация достигает максимального значения через 7-10 суток, и, при типичном течении инфекции, они исчезают через 4-5 недель. IgG появляются на 2-3 дня позже, их концентрация достигает максимума через 4-5 недель и остается на высоком уровне длительное время. РНК вируса обнаруживается в носоглоточных смывах, крови, моче через 3-4 дня после инфицирования и в типичных случаях детектируется еще в течение 7-10 дней после появления клинических признаков.

Известно, что после сенсibilизации иммунной системы антигеном вначале вырабатываются специфические IgG с низкой константой связывания с антигеном (авидностью), с течением времени константа связывания растет. Таким образом, контроль авидности IgG позволил оценить сроки инфицирования.

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 с белок-диссоциирующим агентом к ОП, полученной в физиологических условиях.

Для выявления пороков развития всем беременным проведено ультразвуковое обследование.

Также у всех женщин, взятых под наблюдение (38 787 человек) проведено определение альфа-фетопротейна (АФП) и хориоплацентарного 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 7 женщин и 24 женщины наблюдались как контактные в очагах краснухи.

К настоящему времени проанализированы данные, поступившие со всех районов края за 2008 г. Наблюдение и анализ будут продолжены.

### Результаты и обсуждение

Всего под наблюдением было 38 787 беременных женщин. Среди беременных привитых против краснухи было 17 106 женщин, что составило 44,1%. Документально перенесенную краснуху в прошлом удалось подтвердить только у 32 женщин (0,08%).

В текущем году у 30 502 женщин (78,6%) беременность закончилась родами, у 3 244 пациенток (8,4%) были произведены аборт, в том числе у 147 из них (4,5%) — на поздних сроках беременности (позже 22 недели). Из числа родивших, преждевременные роды были у 853 женщин (2,8%), мертворожденных было 83 (0,3%) и в 73 случаях (0,2%) отмечена внутриутробная гибель плода. Явной связи с краснушной инфекцией в подобной ситуации проследить не удалось. IgM у этих женщин не были выявлены и низкоавидные IgG найдены только у 9 женщин (0,9%).

Обследовано лабораторно методом ИФА 20 019 беременных (51,6%), при этом IgM были выявлены у 12 женщин (0,06%): 7 женщин перенесли краснуху во время беременности, 2 женщины обследовались как контактные в очагах, в 3 случаях происхождение IgM связано с перенесенной субклинической или стертой формой болезни. У 10 из них были произведены аборт, в 2 случаях были нормальные роды. Низкоавидные антитела были выявлены у 297 женщин (1,5%), при этом у 162 из них (54,5%) были нормальные роды, в 8 случаях (2,7%) — преждевременные роды, 1 случай (0,3%) мертворождения, 6 женщин (2,0%) прервали беременность на поздних сроках. Высокоавидные антитела к вирусу краснухи были выявлены в 19 642 случаях (98,1%), роды в текущем году наступили у 14 344 женщин (73,0%), преждевременные роды были 364 случая (1,8%), в 42 случаях (0,21%) была внутриутробная гибель плода и в 47 случаях (0,23%) — мертворождение.

При ультразвуковом обследовании выявлены пороки развития плода в 138 случаях (0,36%). Связи с краснушной инфекцией не установлено. При обследовании на АФП и ХГ выявлено с отклонениями 1 588 женщин (4,09%). Они проконсультированы генетиком и 85 из

них (5,4%) направлены на прерывание беременности, при этом у 3-х из них (3,5%) также были выявлены низкоавидные антитела к вирусу краснухи.

Острую форму краснухи во время беременности перенесли 7 женщин (0,02%), всем им было рекомендовано прерывание беременности. При обследовании 24 женщин, контактных в очагах краснухи, в 2 случаях (8,3%) были выявлены IgM и беременность у них прервана. В то же время у 16 женщин (67,0%) были выявлены высокоавидные антитела класса G, причем 5 из них были привиты против краснухи и 1 перенесла краснуху ранее; у 10 женщин происхождение высокоавидных антител можно объяснить перенесенной в прошлом инфекцией, которая не была диагностирована; к настоящему времени у 13 женщин (81,0%) беременность закончилась нормальными родами без патологии плода.

Таким образом, в результате проведенного обследования различными методами прерывание беременности по медицинским показаниям было произведено в

94 случаях (0,47% от числа обследованных), в том числе из-за опасности развития синдрома врожденной краснухи у 15 беременных (0,07 %). В 2008 г. в крае не было зарегистрировано СВК.

Таким образом, большинство обследованных беременных женщин в группе наблюдения (98%) 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 развития 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. — № 6 (36). — 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. Зверев В.В., Десяткова Р.Г. Врожденная краснуха. // Вакцинопрофилактика. — 2004. — № 6 (36). — С. 7-8.
5. Зверев В. В., Юминова Н.В. Проблемы кори, краснухи и эпидемического паротита в Российской Федерации. // Вопр. вирусологии. — 2004. — № 3. — С. 8-11.
6. Краснуха В.В. Семериков [и др.]. — М.: Медицина, 2002. — 175 с.
7. Краснушная инфекция в современных условиях / В. Е. Поляков [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 1. — С. 59-61.
8. 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>.
9. Самойлович Е.О. Современная стратегия эпидемиологического надзора за коревой и краснушной инфекциями. // Здравоохран. — 2005. — № 11. — С. 11-14.
10. Эпидемиологический надзор за врожденной краснухой: методические рекомендации. МУ 3.1.2.2356-08 от 25.04.2008 [Электронный ресурс] // БД КонсультантПлюс: Медицина и фармацевтика.
11. Юминова Н.В. Диагностика краснухи в Российской Федерации. // Вакцинопрофилактика. — 2004. — № 6 (36). — С. 5-6.

**Информация об авторах:** 656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1 центр медицинской профилактики, кафедра эпидемиологии АГМУ  
Сафьянова Татьяна Викторовна — старший преподаватель, к.м.н.  
Орлов Владимир Илларионович — доцент, к.м.н.  
Лукияненко Наталья Валентиновна — заведующая кафедрой, д.м.н.  
Иванова Валентина Дмитриевна — заведующая отделением.  
Тел.: 8(3852)689670, 689807. E-mail: [infec@yandex.ru](mailto:infec@yandex.ru), [tysya\\_095@mail.ru](mailto:tysya_095@mail.ru)

© ГУДИНОВА Ж.В., АКИМОВА И.С. — 2010

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ПОГОДНЫХ УСЛОВИЙ НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ШКОЛЬНИКОВ (НА ПРИМЕРЕ Г. ОМСКА)

Ж.В. Гудина, И.С. Акимова  
(Кафедра гигиены с курсом гигиены детей и подростков, зав. — д.м.н., доцент Ж.В. Гудина)

**Резюме.** В статье идет речь о влиянии погодных условий и факторов школьной среды на работоспособность младших школьников. Исследование проводилось как эксперимент в натуральных условиях обучения детей в общеобразовательном учреждении в течение всего 2008-2009 г.г. учебного года. Приводятся данные о чувствительности организма детей к погодным факторам: скорости ветра, температуры воздуха, атмосферного давления и другие. В наибольшей степени работоспособность детей зависит от скорости ветра и температуры воздуха в классе до начала уроков. Установлено, что зависимость работоспособности от погодных условий можно устранить классическими гигиеническими мерами профилактики.

**Ключевые слова:** погода, метеочувствительность, дети.

## THE RESULTS OF INVESTIGATING THE INFLUENCE OF WEATHER CONDITIONS ON SCHOOLCHILDREN CAPACITY FOR WORK

Zh. V. Gudina, I.S. Akimova  
(Omsk State Medical Academy)

**Summary.** The influence of weather conditions and some features of school environment on junior schoolchildren capacity

for work has been considered in this article. The investigation was carried out as the experiment in natural surroundings of children educating in a secondary school during the whole 2008-2009 school year. The data of children susceptibility to some weather factors (wind velocity, air temperature, atmospheric pressure and other) are proved here. Most of all capacity of schoolchildren for work depends on wind velocity and air temperature in a classroom before studies begin. It has been determined that the dependence upon some weather conditions might be removed by the standard preventive hygienic measures.

**Key words:** weather, weather susceptibility, children.

Прямое и опосредованное воздействие природно-климатических условий на формирование здоровья сомнений не вызывает [10,11,12,13]. Интерес ученых и практиков к этой проблеме возрастает ввиду происходящего в настоящее время глобального потепления, влекущего за собой ряд еще не достаточно изученных последствий [4]. Подобные исследования особенно актуальны для Омской области ввиду ее характерных для континентального климата резких изменений погоды, доказанного потепления климата в регионе, сопровождающегося ростом количества аномальных погодных явлений [5]. Последнее делает актуальным изучение влияния погоды на организм человека, в частности детей и подростков [6]. В сентябре 2008 г. на базе общеобразовательной школы г. Омска начато такое исследование. Целью его является оценка влияния погодно-климатических условий на организм школьников с последующей разработкой мер профилактики.

### Материалы и методы

Исследование погодных условий проводилось по данным сайта [www. Gismeteo.ru](http://www.Gismeteo.ru). Учитывался ряд метеофакторов: почасовая температура воздуха в течение суток, относительная влажность, атмосферное давление, скорость ветра, с последующим расчетом суточного и межсуточного перепада температуры и атмосферного давления, а также комплексного биометеорологического показателя — жесткости погоды (далее погодные факторы, всего восемь показателей) [8].

Для исследования реакций организма детей на погоду проведен эксперимент в натуральных условиях обучения в общеобразовательной школе, а именно, ежедневное динамическое исследование работоспособности детей в течение учебного дня на протяжении 2008-2009 учебного года (всего 131 день: со 2 сентября по 28 мая). Выбран 3-й класс типичной общеобразовательной школы г. Омска, всего 27 школьников в возрасте 9-10 лет. Весь эксперимент, в том числе, и применение витаминно-минерального комплекса, проводился с письменного согласия родителей. Работоспособность каждого ребенка осуществлялась по результатам ежедневного хронометражного наблюдения на каждом уроке [7]. В целях получения количественной оценки, нами была использована собственная модификация результатов хронометража: 1 балл означал отвлечение ребенка от учебы, 2 балла — организация рабочего места, 3 — ребенок слушает учителя, 4 — ребенок выполняет задание (то есть, чем больше баллов, тем выше работоспособность). Проведена выкопировка данных о здоровье детей из медицинской карты ребенка (форма 026у/2000), на основании чего дети были распределены по группам здоровья по стандартной методике [7].

В процессе эксперимента проводилась также оценка микроклимата в классе (с помощью прибора «Метеоскоп» НТМ — Защита № 28108 БВЕК. 43 1110.06 ПС свидетельство о поверке от 25 июля 2009 г.) и экспертная оценка расписания [2].

Статистический анализ проведен с использованием методов описательной статистики. Значимость различий между разными группами здоровья рассчитывалась методом  $\chi^2$ . Для оценки влияния метеофакторов на организм применялся корреляционно-регрессионный анализ [1,3,9]. Все расчеты выполнены в Microsoft Excel, Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что все обследованные дети в течение учебного года, так или иначе, реагировали на погодные условия. Чаще всего изменения работоспособности совпадало с увеличением скорости ветра — 13 детей (рис.1). При этом коэффициент во всех случаях был отрицательный ( $r$  от  $-0,20$  до  $-0,35$ ,  $p < 0,05$ ), то есть, чем сильнее ветер, тем ниже работоспособность детей. На втором месте из метеофакторов по частоте встречаемости значимых связей оказалась температура воздуха в классе до начала уроков, изменения наблюдались у 11 детей: чем выше температура воздуха в классе, тем ниже работоспособность. Это подтверждает необходимость проветривания классов перед уроками. У восьми детей снижение работоспособности наблюдалось при повышении температуры атмосферного воздуха. На жесткость погоды и ее изменение, атмосферное давление, влажность и суточную разницу температуры отреагировало меньшее количество детей (по 3-6 детей). Почти все связи положительные, средней силы ( $r = 0,22 — 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), то есть чем больше было атмосферное давление, тем выше уровень работоспособности у детей. Примечательно, что все дети были чувствительны в отношении двух и более метеофакторов: один ребенок — отреагировал на 10 показателей, шесть детей — на 9 факторов, по пятеро детей — на пять, семь и восемь факторов, по два ребенка — на четыре и шесть показателей и только один ребенок — на два фактора (рис.2).

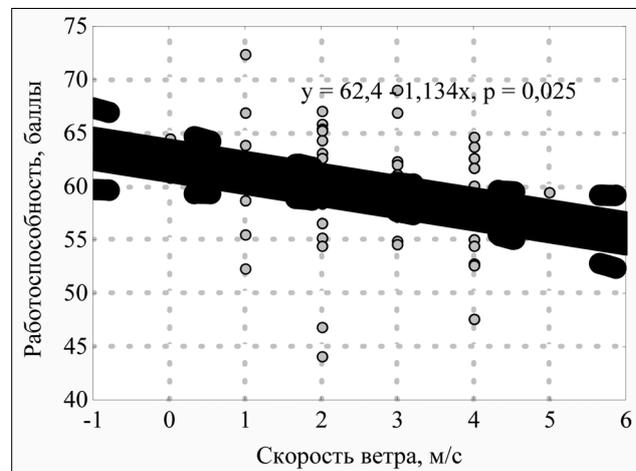


Рис. 1. Характеристика влияния скорости ветра на среднюю работоспособность класса.

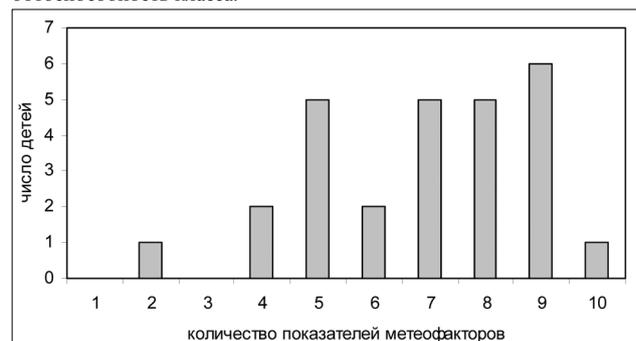


Рис. 2. Характеристика чувствительности детей на показатели метеофакторов.

Не получено значимых связей между усредненными для всего класса показателями работоспособности и метеофакторами, за исключением скорости ветра, что свидетельствует, на наш взгляд, об индивидуальном характере метеочувствительности человека.

Выявлен весьма низкий уровень здоровья школьников изучаемого класса: здоровых детей без морфофункциональных отклонений (I группы) в классе всего четверо, II группы — 12 детей. Остальные 11 детей отнесены к III группе здоровья. При изучении влияния погодных условий на детей из разных групп здоровья не установлено значимых различий реакций здоровых (I и II группы) и больных детей (III группа).

В ходе эксперимента установлено положительное влияние витаминно-минерального комплекса «Алфавит Школьник»: ни у одного ребенка, принимающего препарат, не выявлено снижение работоспособности при изменении погодных условий (препарат принимали 24 ребенка).

В результате изучения динамики работоспособности детей по данным учебного года в целом совпадают с традиционными представлениями. Так, отмечена более высокая работоспособность детей на втором уроке. При оценке микроклимата в классе в ряде случаев выявлено некоторое превышение температуры воздуха — 23-26° С. Этому может способствовать то, что не соблюдается режим проветривания между первой и второй сменами. Отмечены случаи измене-

ния расписания уроков, без учета динамики дневной и недельной работоспособности школьников [2]. Все это, разумеется, не способствует повышению работоспособности школьников и создает дополнительные трудности деятельности адаптационных механизмов, участвующих, в частности, в приспособлении к изменениям погоды.

В процессе изучения влияния факторов школьной среды на работоспособность, вопреки нашему ожиданию, установлено отсутствие значимых связей между показателями трудности уроков и работоспособностью детей. Очевидно, работоспособность детей зависит в большей степени от других факторов, возможно, — метеорологических.

**Обсуждение.** Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать ряд выводов. Погодные условия влияют на работоспособность младших школьников. Влияние погодных условий и факторов школьной среды (микроклимат в классе перед началом уроков) на организм, предполагает необходимость учета этих факторов педагогом и родителями. В качестве профилактических мер можно предложить такие классические гигиенические меры профилактики как проветривание класса с целью нормализации температуры воздуха, закаливание, оптимизацию режима ребенка, витаминно-минеральные добавки «Алфавит Школьник», а также применение других методов повышения адаптационных возможностей [6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Гигиенические требования к условиям обучения в общеобразовательных учреждениях: СанПиН 2.4.2.1178-99. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 46 с.
3. Гудинова Ж.В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование здоровья в популяционных исследованиях: обучающие технологии, пошаговые инструкции [Электронный ресурс]. — Омск: Омская государственная медицинская академия, 2007. — 1 электр. опт. диск (CD-ROM).
4. Измеров Н.Ф., Ревич Б.А., Коренберг Э.И. Изменения климата и здоровье населения России в 21 веке // Медицина труда и промышленная экология. — 2005. — №4. — С. 1-6.
5. Климат в Омской области и его влияние на здоровье населения / Ж.В. Гудинова и др. — Омск, 2008. — 44 с.
6. Мазурин А.В., Григорьев К.И. Метеопатология у детей. — М.: Медицина, 1990. — 138 с.
7. Методы контроля и управления санитарно-эпидемиологическим благополучием детей и подростков: практическое руководство по гигиене детей и подростков для студентов медико-профилактических факультетов высших медицинских учебных заведений / Под ред. В.Р. Кучма. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 608 с.
8. Суржиков В.Д., Шевырева М.П., Самуйло О.И. и др. Оценка влияния атмосферных загрязнений и метеорологических условий на показатели обращаемости за скорой медицинской помощью. — М.—Новокузнецк, 1991. — С. 5-9.
9. Халафян, А.А. STATICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. — М.: Бином-Пресс, 2007. — 512 с.
10. Aust N.Z., Tong S.J. // Med. — 2000. — Vol. 30, N5. — P. 618-625.
11. Bates D.V. Climate change and health. — 2005. — Vol. 173, № 4. — P. 339.
12. Kovats R.S., Haines A. Global climate change and health: recent findings and future steps // CMAJ. — 2005. — Vol. 172, № 4. — P. 501-502.
13. Young K. Climate change and health // CMAJ. — 2005. — Vol. 173, № 4. — P. 339.

**Информация об авторах:** 644050, Омск, пр. Мира, 9.

кафедра гигиены с курсом гигиены детей и подростков.

Акимова Инна Сергеевна — очный аспирант;

Раб.тел.(факс): (3812) 65-34-98. E-mail: Akimova.is@mail.ru;

Гудинова Жанна Владимировна — д.м.н., заведующая кафедрой;

Раб. теле. (факс): (3812) 65-34-98. E-mail: gud@list.ru, gigiena@omsk-osma.ru

© МЕНЬШИКОВА Л.В., КОЛЕСНИКОВА Е.Б., ДАЦ Л.С. — 2010

## ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ Г. ИРКУТСКА

Л.В. Меньшикова, Е.Б. Колесникова, Л.С. Дац

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра семейной медицины, зав. — д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Цель — определение распространенности ХСН на примере случайной выборке взрослого населения г. Иркутска в зависимости от пола и возраста. Сравнить полученные результаты исследования с данными по распространенности ХСН в Европейской части России, полученные в результате проспективного эпидемиологического исследования «ЭПОХА-ХСН».

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, распространенность, Иркутск.

## STUDY OF PREVALENCE OF CHRONIC HEART FAILURE IN IRKUTSK

L.V. Menshikova, E.B. Kolesnikova, L.S. Dats  
(Irkutsk State Institute for Medical advanced Studies)

**Summary.** Urgency. Chronical heart failure is one of the most common progressing and prognostically unfavourable cardiovascular diseases. Aim — detection of prevalence CHF giving examples of accidental selection of the adult population of Irkutsk according to sex and age. To compare the results of the research with the statistics of spreading CHF in the European part of Russia, which were received as a result of prospect epidemiological research «ЕРОСНА-CHF».

**Key words:** Chronic heart failure, prevalence, Irkutsk.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — является одной из важных проблем современной медицины. Несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза, клиники и лечения, данная патология по-прежнему остается самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты Фремингемского исследования показали, что в США в популяции лиц старше 45 лет число больных с клинически выраженной ХСН составляет примерно 2,5% или 5 млн человек с ежегодным пополнением более 400 000 пациентов.

Распространенность симптоматической ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2,0% и неуклонно возрастает с возрастом: от 1% у лиц в возрасте 50-59 лет до 10% — в возрасте 80-89 лет [8, 9]. Средний возраст пациентов с этим заболеванием — 74 года. Всего в странах Европы по меньшей мере 10 млн. человек страдают ХСН. Примерно столько же имеют дисфункцию миокарда без клинических признаков ХСН.

По данным исследований, проведенных с 70-х годов, распространенность ХСН в США и Западной Европе составляет в среднем от 3 до 20 человек на 1000 населения и данный показатель в течение 30 лет неуклонно растет [10,12].

По данным завершившегося в 2003 году в РФ эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН, было выявлено, что в 2002 году в РФ насчитывалось 8,1 миллионов человек с признаками хронической сердечной недостаточности, из которых 3,4 миллиона имели выраженный III-IV функциональный класс заболевания. Распространенность клинически выраженной ХСН в российской популяции составляет 5,5%, что в 3-10 раз выше, чем на Западе. Если принять во внимание пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, то речь может идти об 11,7% населения, или о 16 млн. человек, а согласно последним, уточненным данным, то распространенность ХСН составляет 12,3% [3,4].

Помимо широкого распространения, ХСН характеризует высокий уровень инвалидизации и смертности. До 70% мужчин и 63% женщин с диагнозом ХСН умирают в течение нескольких лет после появления первых клинических признаков заболевания, причем до половины всех смертельных исходов приходится уже на первый год болезни [11]. Парадоксален тот факт, что прогноз больных с ХСН часто хуже, чем многих онкологических пациентов. По тяжести прогноза сердечная недостаточность III-IV функционального класса не уступает раку легкого IIIb стадии.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности хронической сердечной недостаточности среди взрослого населения г. Иркутска.

### Материалы и методы

Согласно дизайну исследование проводилось в два этапа. На первом этапе осуществлялся анкетный скрининг взрослого населения г. Иркутска с последующим формированием репрезентативной выборки, на втором этапе обследование лиц, отобранных по результатам первого этапа.

Для опроса применялась разработанная нами скринирующая анкета, в основу которой была положена скрининг-карта, предложенная НИИ профилактической медицины МЗ РФ и использовавшаяся при проведении эпидемиологического исследования по распространен-

ности ХСН в европейской части РФ (ЭПОХА-ХСН, 2002 г.). Скринирующая анкета включала вопросы по наличию сердечно-сосудистых заболеваний, симптомов ХСН (одышки, слабости, тахикардии, отеков), принимаемых препаратов, наличию факторов риска (курение, алкоголь, гиподинамия, соль, избыточная масса тела и др.). В случайном порядке сплошным методом путем поквартирных обходов было опрошено 4751 человек. На основании информации о численности населения в Иркутске и повозрастном распределении по данным областного Управления статистики Госкомстата РФ была сформирована простая случайная репрезентативная выборка из 3510 человек — 1521 (43,3%) мужчин и 1989 женщин (56,7%) с сохранением удельного веса возрастных групп, соответствующей генеральной совокупности.

На основании полученных анкетных данных выявлено 579 респондентов, имеющих симптомы и жалобы, соответствующие предполагаемой хронической сердечной недостаточности — пациенты, имеющие сердечно-сосудистое заболевание (стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения ритма, пороки сердца, артериальная гипертензия, инсульт), сахарный диабет и одышку или комбинацию симптомов из одышки, слабости, сердцебиения, отеков.

Второй этап исследования (клинический) заключался в изучении медицинской документации, этиологии, клинической симптоматики, инструментальных данных, проведения теста 6-минутной ходьбы у 579 человек с предполагаемой ХСН. Диагноз ХСН устанавливался на основании наличия двух ключевых критериев, согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) 2006 г.

Статистическая обработка производилась с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows» (версия 6.0) и редактора электронных таблиц MS Excel 7.0. Проверка распределения признака на соответствие закону нормального распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения групп применялся непараметрический метод с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно дизайну исследования ЭПОХА-ХСН к «предполагаемой» сердечной недостаточности были отнесены пациенты, имеющие сердечно-сосудистое заболевание в сочетании с одышкой различной степени

Таблица 1

Половозрастная распространенность ХСН в репрезентативной выборке г. Иркутска, чел (%)

Возраст, лет	Всего (n=3510)	Мужчины (n=1521)	Женщины (n=1989)	p
18-19	0	0	0	-
20-29	2 (0,2)	2 (0,4)	0	-
30-39	3 (0,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	0,09
40-49	8 (1,3)	2 (0,8)	6 (1,8)	0,08
50-59	62 (11,4)	23 (10,3)	39 (12,1)	0,46
60-69	103 (32,5)	31 (27,2)	72 (35,5)	0,31
70-79	119 (52,9)	24 (35,8)	95 (60,1)	0,01
Старше 80	42 (68,9)	10 (78)	32 (61,6)	0,01
Итого	339 (9,7)	94 (6,2)	245 (12,3)	0,01

Таблица 2

Повозрастная распространенность ХСН в репрезентативной выборке в различных регионах, %

Возраст, лет	г. Иркутск	Республика Чувашия (2008)	Нижегородская область (1998)	Республика Татарстан (2006)
18-19	0	0	0,4*	0
20-29	0,2	0,3	0,4	0,3
30-39	0,5	1,0	1,2	1,6
40-49	1,3	4,1	2,0	6,2
50-59	11,4	11,5	10,3	12,8
60-69	32,5	13,8	24,5	22,6
70-79	52,9	27,6	42,4	34,7
80-89	68,9	48,7	63,5	42,0
90-100			86,8	
Итого	9,7	6,4	9,7	9,9

\* в возрастной группе 10-19 лет.

выраженности (ХСН I-IV ФК) или комбинацию симптомов из одышки, слабости, сердцебиения, отеков. Пациенты с жесткими диагностическими критериями ХСН: одышка, слабость, сердцебиение и отеками, соответствовали ХСН III-IV ФК. Группа респондентов, имеющих сердечно-сосудистое заболевание и три критерия ХСН: одышка, утомляемость и тахикардия, соответствовали ХСН II-IV ФК.

В группу ХСН II-IV ФК вошли 131 (3,7%) человек, в группу «тяжелой» ХСН III-IV ФК — 290 (8,3%) человек. Респондентов, имеющих сердечно-сосудистое заболевание в сочетании с одним симптомом в виде одышки различной степени выраженности, было 158 (4,5%) человек. Всего диагноз «предполагаемой» ХСН был установлен у 579 (16,5%) человек.

В результате проведенного обследования лиц с «предполагаемой» ХСН, диагноз ХСН подтвердился у 339 больных (58,5%).

В возрастной группе до 20 лет во всей репрезентативной выборке не было выявлено ни одного человека с признаками ХСН. В возрастной группе 20-29 лет было выявлено 0,2% больных. С возрастом распространенность возрастала, достигнув максимальных значений в возрастной группе старше 80 лет (68,9%) (табл.1).

Распространенность ХСН в популяции г. Иркутске составила 9,7%, данный показатель сравнивался с другими регионами (табл.2).

Проведен гендерный анализ распространенности ХСН. В нашем исследовании распространенность сре-

Таблица 3

Повозрастная распространенность ХСН в различных регионах среди больных с ХСН (%)

Возраст	Иркутск	ЭПОХА-ХСН (2003)	Нижегородская область (1998)	Тюмень (2007)	Нижегородская область (2000)
18-19 лет	0	0,3*	0,5*	0	0
20-29 лет	0,6	0,3	0,6	0	0,4
30-39 лет	0,9	1,5	2,0	0,3	1,3
40-49 лет	2,4	7,7	6,2	3,9	5
50-59 лет	18,3	15,3	12,1	16,6	13
60-69 лет	30,4	31,6	33,3	25,9	27,3
70-79 лет	35,1	34,3	30,4	34,7	37,8
80-89 лет	11,2	8,4	12,7	16,9	13,8
90-100 лет	0,9	0,6	2,3	1,5	1,3

\* в возрастной группе 10-19 лет.

ди женщин была в 2 раза больше, чем среди мужчин (12,3% и 6,2% случаев соответственно). Женщины с ХСН преобладали во всех возрастных группах, но достоверные различия имелись в возрасте 70 лет и старше. Полученные данные также согласуются с результатами других регионов. Так, в Нижегородской области распространенность среди женщин в 1,9 раз больше, чем мужчин, в г. Томске — 1,7 раз, в Республике Чувашии — 2,3 раза в целом в исследовании ЭПОХА-ХСН — 1,44 раза. [4,1,2,6,7].

Исследовалась так же повозрастная распространенность ХСН среди популяции больных ХСН (табл. 3). При анализе повозрастного состава было выявлено, что основную долю больных ХСН составляют лица в возрастных группах 60-69 лет и 70-79 лет, что составляет 30,4% и 35,1% соответственно. Резкое снижение частоты ХСН наблюдается в более старших возрастных группах (старше 80 лет), что обусловлено небольшой численностью людей в целом в данной возрастной группе (фактором дожития). Хотя распространенность ХСН в странах Европы и США становится максимальной именно в возрасте старше 80 лет.

Таким образом, распространенность ХСН в г. Иркутске оказалась сопоставимой в целом с данными, представленными в исследовании ЭПОХА-ХСН и из регионов — Нижегородской области. При этом распространенность ХСН среди женщин оказалась выше, чем среди мужчин, что определяется большей продолжительностью жизни женщин в нашем регионе и в целом по России.

## ЛИТЕРАТУРА

- Зыбина Н.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы распространенности и лечения в первичном звене муниципального здравоохранения: Автореф. дисс. ...канд.мед. наук. — Омск, 2007. — 27 с.
- Маленкова В.Ю. Клинико-эпидемиологические аспекты хронической сердечной недостаточности в Чувашской республике: Автореф. дисс. ...канд.мед. наук. — СПб., 2008. — 22 с.
- Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН //Сердечная недостаточность. — 2003. — №4(1). — С. 17-18.
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН//Сердечная недостаточность. — 2006. — №7(30). — С. 112-115.
- Фомин И.В., Мареев В.Ю. Распространенность и эффективность лечения артериальной гипертонии и сердечной недостаточности среди населения Нижегородской области (данные 1998 г.)//Сердечная недостаточность. — 2000. — №3. — С. 5-8.
- Шакирова Р.М. Клинические особенности и распространенность хронической сердечной недостаточности в респу-

блике Татарстан: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук. — Казань, 2006. — 18 с.

7. Щербинина Е.В. Распространенность сердечной недостаточности в Нижегородской области и эффективность ее терапии (2000 год): Автореф. дисс. канд.мед. наук — Нижний Новгород, 2005. — 26 с.

8. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A. et al. Incidence and etiology of heart failure in general population// Hear. — 1997. — № 77. — P.7.

9. Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // Eur Heart J. — 2002. — № 23. — P.85.

10. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects // Circulation. — 1993. — № 88(1). — P.107-115.

11. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure// Amer. Heart J. — 1991. — Vol. 121. — P.951-957.

12. Rodeheffer R.J. et al. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota // Mayo Clin Proc. — 1993. — Vol. 68 (12). — P. 1143-1150.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ.

Меньшикова Лариса Васильевна — зав. кафедрой, д.м.н., профессор.

Колесникова Евгения Борисовна — ассистент. E-mail: hoart-forst@ya.ru.

Дац Людмила Сергеевна — ассистент, к.м.н.

## ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА Г. ИРКУТСКА

Н.П. Гаськова, И.Г.Погорелова

(Филиал Российского государственного университета физической культуры, спорта и туризма в г.Иркутске, директор — д.п.н., доц. Е.В.Воробьева, научно-исследовательская лаборатория «Проблем физической культуры и спорта», зав. — к.м.н. доц. Н.П. Гаськова; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. — д.м.н., проф. Л.П.Игнатъева; Иркутская государственная сельскохозяйственная академия, ректор — к.э.н. доцент Ю.Г. Вашукевич, кафедра физического воспитания и спорта, зав. — А.И. Ракоца)

**Резюме.** В статье рассмотрены результаты антропометрических исследований детей старшего школьного возраста г.Иркутска, показана динамика некоторых параметров физического развития старшеклассников 15-17 лет за период 1998-2008 гг., дана оценка гармоничности физического развития подростков.

**Ключевые слова:** физическое развитие, гармоничность развития, старшеклассники, возрастная динамика.

## PHYSICAL DEVELOPMENT OF IRKUTSK TEENAGERS

N.P. Gaskova, I.G. Pogorelova

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Agricultural Academy, Russian State University of Physical Education, Sport and Tourism)

**Summary.** In the article there have been analysed the outcomes of antropometric measurement of 15-17 year children of Irkutsk, also there was presented dynamics of some parameters of physical development during 1998-2008 years, and estimated harmonicity of physical development of teenagers.

**Key words:** physical development, harmonicity of development, teenagers, age dynamics.

В настоящее время в Российской Федерации сложилось тревожное положение с состоянием здоровья детей и подростков. По мнению ряда исследователей индивидуальный потенциал здоровья при рождении приближается к нулю, то есть родившийся в наши дни человек сразу начинает терять здоровье [1,4].

Физическое развитие растущего организма является одним из основных критериев здоровья ребенка, а следовательно, и социального благополучия общества, определяющий уровень здоровья данного поколения в старшем возрасте, включая потенциальное долголетие и передачу соответствующих качеств будущим поколениям.

Подчиняясь общебиологическим закономерностям, физическое развитие формируется под воздействием большого числа факторов различной природы, но в значительной степени зависит от состояния среды обитания. Таким образом, существует необходимость разработки региональных стандартов физического развития, поскольку особенности (природно-климатические, социально-экономические и другие), характерные для отдельных административных территорий, могут оказывать существенное влияние на уровень развития.

В связи с вышеизложенным, цель настоящего исследования состояла в определении и сравнительном анализе основных показателей физического развития подростков старшего школьного возраста г. Иркутска.

## Материалы и методы

Работа была выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории «Проблем физической

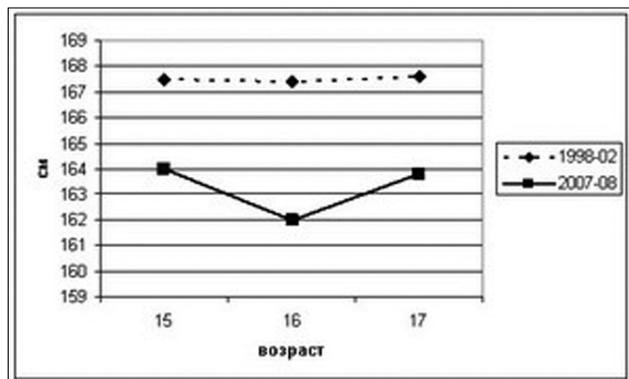


Рис. 1. Возрастная динамика длины тела девушек.

культуры и спорта» ГОУ ВПО филиала Российского государственного университета физической культуры, спорта и туризма в г.Иркутске. Согласно поставленной цели были проведены основные антропометрические измерения (длина и масса тела). В качестве объекта исследования были определены учащиеся школ и студенты 1 курса ВУЗов г. Иркутска (в вузах обследовались только студенты, поступившие из школ г.Иркутска). Антропометрические измерения проводились по общепринятой методике [3,5]. Всего обследовано 2529 человек из всех районов г. Иркутска.

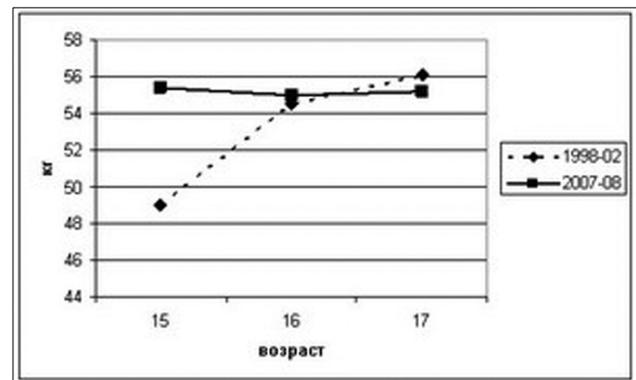


Рис. 2. Возрастная динамика массы тела девушек.

Для оценки показателей физического развития были использованы центильный метод и метод сигмальных отклонений. Также оценивалась гармоничность развития школьников, при этом физическое развитие считается гармоничным, если все исследуемые антропометрические показатели соответствуют одному к тому же центильному ряду, либо допускается отклонение их между собой в пределах соседнего центиля, большая разница свидетельствует о негармоничном развитии.

Необходимо отметить, что метод центилей имеет преимущества перед другими, он объективен, корректен, сопоставим, прост в использовании и позволяет следить за динамикой антропометрических данных, увидеть изменения показателей — зависимости от возраста. При этом сразу будут получены данные, характеризующие качество развития (средний уровень, выше среднего, высокое, или ниже среднего, низкое).

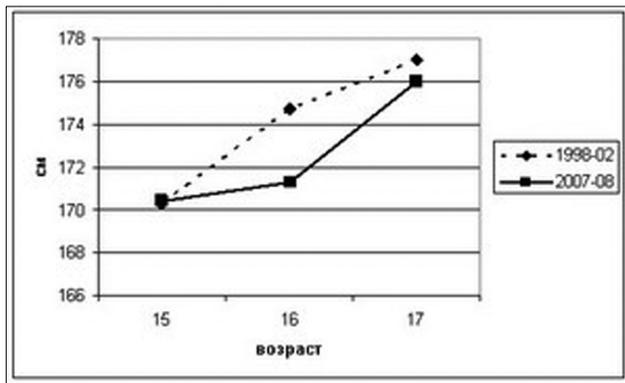


Рис. 3. Возрастная динамика длины тела юношей.

### Результаты и обсуждение

При оценке динамики основных показателей физического развития старшеклассников г.Иркутска за последние 10 лет установлено, что показатели роста у девочек во всех исследуемых возрастных группах (15, 16, 17 лет) в 2008 году достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем у их сверстниц в 1998-02 годах. Это наиболее характерно для 16 летних девушек: так, если в 1998-02 годах их средний рост составлял  $167,5 \pm 0,6$  см, то в 2008 году лишь  $162,0 \pm 2,1$  см ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

Достоверных различий в массе тела девушек 16 и 17 лет в 1998-02 г.г. и 2008 году выявлено не было. В то же время регистрируется достоверное увеличение веса 15 летних девушек (с  $49,0 \pm 0,4$  кг в 2000 году до  $55,4 \pm 0,8$  кг в 2008 году), ( $p < 0,01$ ) (рис.2).

Для юношей характерны стабильные значения роста в возрастных группах 15 и 17 лет и достоверное снижение его на 3,4 см наблюдаемое в 16 лет ( $p < 0,05$ ), (рис.3).

Показатели веса тела современных юношей имеют тенденцию к увеличению, наиболее ярко проявляющуюся в 15 и 16 летнем возрасте ( $p < 0,01$ ), (рис.4).

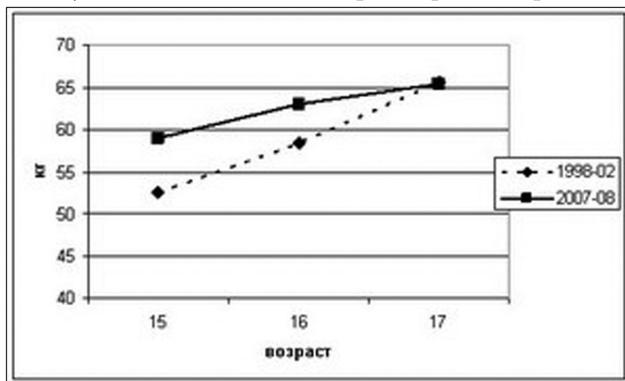


Рис. 4. Возрастная динамика массы тела юношей.

Проведенная оценка отдельных параметров физического развития старшеклассников г. Иркутска показала преобладание среднего уровня развития. Использование центильного метода позволило определить, что средние показатели роста имеет 61-67% юношей, низкие показатели в 16 лет выявлены у 23%, а в 15 и 17 летнем возрасте у 35-36% юношей соответственно. Средние значения

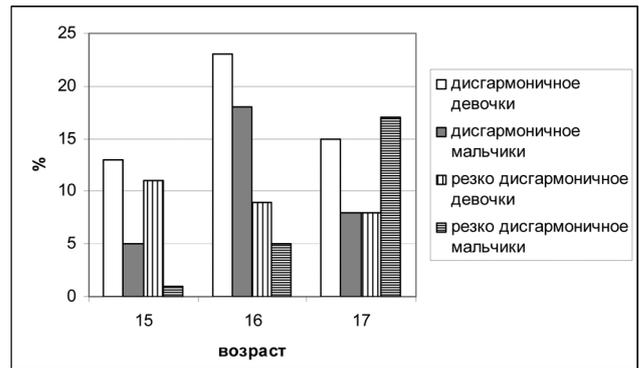


Рис. 5. Дисгармоничность развития школьников по показателям роста и веса.

роста установлены у 75% девушек в 17 лет, 60% в 16 лет и 69% в 15 лет, а низкие показатели наблюдаются у 17-32% обследуемых.

При оценке гармоничности физического развития подростков г. Иркутска по весо-ростовым показателям, установлено, что наибольшее количество старшеклассников имеющих дисгармоничное развитие встречается

Таблица 1

Гармоничность	Возраст, пол					
	15 лет		16 лет		17 лет	
	юноши	девушки	юноши	девушки	юноши	девушки
Гармоничное среднее	57,1	54,1	54,0	41,2	51,2	58,8
Гармоничное низкое	32,4	12,9	17,0	22,5	22,6	14,9
Гармоничное высокое	4,3	9,0	6,0	1,2	6,5	3,2
Дисгармоничное	6,2	24,0	23,0	35,1	19,7	23,1

среди девушек в 16 лет и составляет 35,1%, а минимальный показатель выявлен среди мальчиков в 15 лет и составил всего 6,0 %. Необходимо отметить, что как юношей, так и девушек с гармоничным высоким развитием (по критерию роста) встречается меньше, чем с гармоничным низким показателем (табл.1).

Наибольший удельный вес подростков с дисгармоничным физическим развитием определяется в возрасте 16 лет (23,0% мальчиков и 35,1% девочек), в возрасте 17 лет эти значения составляют 19,7 и 23,1% соответственно, наиболее благоприятная ситуация в возрастной группе 15 лет (6 и 24%).

При этом установлено, что наиболее резкие отличия между ростом и весом выявляются у юношей 17 лет (рис.5), тогда как в 15 лет дисбаланс минимален.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что школьники 1991-92 годов рождения имеют более низкие показатели роста, что, по видимому, связано со сложившейся в стране в эти годы экономической ситуацией. Также среди старшеклассников в настоящий момент выявлен достаточно высокий процент юношей и девушек с низкими показателями и с дисгармоничным физическим развитием по основным антропометрическим параметрам. Полученные данные послужили основой для разработки стандартов физического развития школьников г. Иркутска.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Большаков А.М., Маймулов В.Г. Общая гигиена: учебное пособие / Под ред. А.М.Большакова, В.Г.Маймулова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 736 с.
2. Игольницкая Л.М. Гигиенические аспекты совершенствования экологического образования: Автореф. дис... док. биол. наук. — Иркутск, 2003. — 46 с.
3. Мониторинг и коррекция физического здоровья школьников: метод. пособие / С.Д.Поляков, С.В.Хрущев, И.Т.Корнеева и др. — М.: Айрис-пресс, 2006. — 96 с.

4. Барков Л.В., Очередко О.М., Перевощенкова Н.К. и др. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у детей при воздействии атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. — 1996. — №1. — С.
5. Рязнкина М.Ф., Андрюшкина Е.А. Здоровье детей в образовательных учреждениях. Организация и контроль / Под ред. М.Ф. Рязнкиной, В.Г. Молочного. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 376 с.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1.  
Погорелова Ирина Геннадьевна — к.м.н, доцент.  
E-mail: pogorelova\_irine@mail.ru

© ГОВОРУШКО С.М. — 2010

## МЕДИЦИНСКОЕ И ВЕТЕРИНАРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЯДОВИТЫХ НАСЕКОМЫХ

С.М. Говорушко

(Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, директор — акад. РАН П.Я. Бакланов, лаборатория устойчивого природопользования и экспертизы, зав. — к.г.н. В.П. Каракин)

**Резюме.** Цель исследования — выявление значимости ядовитых насекомых с точки зрения их влияния на человека в глобальном масштабе. Анализировались литературные источники, содержащие подобные данные. Сделан вывод, что современная смертность от них составляет первые сотни человек в год (без учета случаев анафилактического шока), велики также социально-экономические последствия. Наиболее значимыми представителями ядовитых насекомых являются пчелы, осы, шершни и муравьи.

**Ключевые слова:** гибель, ужаления, укусы, насекомые, токсичность, яд.

## MEDICAL AND VETERINARY IMPORTANCE OF VENOMOUS INSECTS

S.M. Govorushko

(PGI FEB RAS, Vladivostok)

**Summary.** The aim of my research is to discover importance of venomous insects in the view of their impact on humans on global scale. Different literature publications were analyzed. The data which was considered helped me to come to the conclusion that nowadays mortality from them is a few hundred people per year (excluding cases of anaphylactic shock). There are high socio-economic consequences. The most important representatives of toxic insects are bees, wasps, hornets and ants.

**Key words:** bites, human mortality, insects, stings, toxicity, venom.

Данная работа выполнена в рамках проекта «Взаимодействие человека с окружающей средой», направленного на выявление влияния природных процессов на человеческую деятельность и, наоборот, влияния человеческой деятельности на окружающую среду в глобальном масштабе. Первая книга серии [3] опубликована в 2007 г. Эта статья относится к готовящейся второй книге «Влияние биологических, биогеохимических и космических процессов на человеческую деятельность» и является частью одного из 4 параграфов, посвященных наземным активно ядовитым животным и насекомым.

**Характеристика по способу введения яда.** Среди насекомых используют яд или так называемую «химическую защиту» 800 тыс. видов [4]. По способу введения яда насекомые подразделяются на несколько групп [6]. Первая из них вводит яд в тело жертвы через специализированный жалящий аппарат. Сюда входят различные виды ос, пчел, шмелей, муравьев и т. д. Насекомые второй группы используют для введения яда ротовой аппарат. К ним относятся некоторые виды клопов, личинки слепней, ктырей, муравьиных львов и т. д. У третьей группы насекомых ранящий аппарат отсутствует, а токсические вещества выделяются из отверстий на ногах (нарывники, божьи коровки), анальных желез (некоторые жужелицы, жуки-бомбардиры) и т. д. Насекомые четвертой группы, хотя и имеют ранящие приспособления, но ядовитый секрет выделяется у них пассивно, так как вырабатывающая токсины железистая клетка не имеет мышцы-компрессора. К этой группе относятся некоторые бабочки, а также их гусеницы.

**Реакция на укус.** Возможны три вида реакций на укус насекомого: местная, общетоксическая и аллергическая. Первая характеризуется покраснением, отеком, болью, зудом или жжением в зоне укуса, локальным увеличением лимфатических узлов. Общетоксическую реакцию отличают озноб, повышение температуры тела, тошнота, рвота, боли в суставах, головная боль. Обычно она наблюдается при множественных укусах. Аллергическая реакция возникает у предрасположенных к этому людей, ее рассмотрение не входит в тему данной статьи.

**Систематика ядовитых насекомых.** В основном ядовитые насекомые сосредоточены в таксонах перепончатокрылых (*Hymenoptera*), жесткокрылых или жуков (*Coleoptera*), чешуекрылых, или бабочек (*Lepidoptera*), полужесткокрылых, или клопов (*Hemiptera*), двукрылых (*Diptera*).

**Перепончатокрылые.** Практически все ядовитые перепончатокрылые по способу введения яда являются жалящими насекомыми и относятся к подотряду стебельчатых (*Apocrita*). В их число входят пчелиные (*Apoidea*), осы (*Vespoidea*, *Sphecoidea* и др.), муравьи (*Formicoidea*), наездники (*Ichneumonoidea*).

Основными представителями пчелиных, значимыми для человеческой деятельности, являются пчелы и шмели. Общее количество видов пчел превышает 19,2 тыс. Для человека ужаление даже одной пчелы весьма болезненно, а массовые ужаления (например, нападения роя пчел) порой приводят к смертельному исходу. Картина отравления зависит от места укусов (наиболее опасны укусы в голову, шею и горло), количества ужалений и функционального состояния организма. Летальная доза для взрослых, вероятно, достигается при получении укусов в количестве от нескольких сотен до тысячи. Тем не менее, описан случай, когда пострадавший выжил после 2500 укусов пчел [16].

В большинстве случаев гибели людей от множественных укусов смерть наступает только через несколько дней, когда общая интоксикация организма приводит к почечной недостаточности, нарушению свертываемости крови или некрозу головного мозга [12]. В случае же аллергических реакций гибель обычно происходит в течение первого часа и практически всегда в первые сутки после ужаления.

Периодически отмечаются случаи гибели людей от одиночных укусов, не связанные с аллергическими реакциями. Чаще такое бывает, когда ужаление происходит в язык, глотку или небо (например, при употреблении меда, в котором оказалась живая пчела). Воспаление языка — очень серьезный симптом отравления, еще серьезнее — отек слизистой оболочки зева, которая распухает и закрывает дыхательное отверстие горла, удушая при этом пострадавшего [8].

Чувствительность к пчелиному яду различных видов животных сильно отличается. Он наиболее опасен для лошадей. Известны также случаи, когда от ужалений пчел гибли козы и овцы. При проглатывании пчел в течение нескольких минут гибнут гуси и утки. В то же время для ряда животных пчелиный яд безопасен. К ним относятся медведи, ежи, барсуки, куницы, землеройки, мыши, крысы, ящерицы, лягушки, жабы, а также некоторые птицы — цапли, дятлы, воробьи, синицы, ласточки и т. д. [5].

По сравнению с медоносной пчелой *Apis mellifera* ее африканская родственница *Apis scutellata* опаснее в связи с большей агрессивностью; известны многочисленные факты гибели от ее ужалений людей и домашних животных. В 1973 г. тучи таких пчел осадили бразильский город Ресифи и в течение 8 часов держали в осаде 13 тыс. его жителей. От укусов пострадало более 200 чел. Разогнать пчел удалось лишь с помощью огнеметов. [14]. Эта пчела была случайно интродуцирована в Бразилию в 1958 г. За 40 лет распространения африканизированной медоносной пчелы по западному полушарию ее жертвами стали более 1 тыс. человек. Информации по распределению погибших в соответствии с причиной смерти (интоксикация или анафилактический шок) найти не удалось. Однако, учитывая, что в большинстве случаев гибель людей была связана с множественными ужалениями, можно предположить преобладание среди погибших интоксикаций по сравнению с аллергическими реакциями. Этот вид пчелы также наносит ущерб животноводству. Например, в Тринидаде с 1979 по 1990 гг. был зарегистрирован 1071 случай ужаления домашних животных с 715 смертельными исходами [18].

Другими опасными представителями пчелиных являются *шмели (Bombus)*. Эти насекомые, достигающие размера 3,5 см, распространены на всех континентах кроме Африки и Антарктиды. Всего насчитывается около 300 видов шмелей, на территории бывшего СССР — 125 видов, главным образом в лесах и горах [2]. Шмели более миролюбивые насекомые, чем пчелы. В отличие от них шмели могут жалить многократно без последствий для своего здоровья. Симптоматика укусов шмелей сходна с отравлениями пчелиным ядом: боль и отек [14].

Что касается ос, то их насчитывается около 20 тыс. видов. Значимые для человека вида в основном сосредоточены в семействах Роющих, или Сфекоидных ос (*Sphecoidea*), Дорожных ос (*Pompiloidea*) и Складчатокрылых ос (*Vespoidea*).

К *складчатокрылым* относятся: оса обыкновенная *Vespa vulgaris*, оса германская *Vespa germanica*; различные виды шершней: *Vespa crabro*, *Vespa mandarina*, *Vespa insularis* и т. д. Представителем *роющих ос* является филант или пчелиный волк *Phylantus triangulum*. К *дорожным осам* относятся: осы-калитурсы *Cryptoheilus annulatus*, осы *Pepsis femoratus*, *Pompilus ciliatus* и т. д.

Укус ос очень болезненный. При уколе в шею, а тем более, если человек по неосторожности проглотил осу, попавшую в компот, варенье или находившуюся внутри спелого плода, необходимо принимать самые срочные меры, так как промедление может привести к смерти от удушья из-за распространения отека на дыхательные пути. Известны случаи смерти людей, пивших воду из «носика» чайника, в котором сидела оса. Зафиксированы и факты гибели при массовом нападении ос [14].

В большинстве случаев ужалению подвергаются люди, которым осы случайно попали под одежду, запутались в волосах. Наиболее высок риск для людей, потревоживших ос в их гнезде. Клинике ужаления осами посвящено множество публикаций. Наиболее часто встречающимися клиническими признаками ужаления являются (%): боль в месте ужаления (86,8), отечно-воспалительная реакция на яд (75,0), общее недомогание (63,2), зуд и крапивница (50,5), отек Квинке вдали от места ужаления (47,1), повышение температуры тела (45,6), сухость во рту (44,1), головная боль (27,9), сердцебиение (26,5), головокружение и потемнение в глазах

(25,0) и т. д. [6]. Считается, что укусы осы более опасны, чем укусы домашней пчелы (Mueller, 1990), однако ввиду менее частой встречаемости ос инциденты с ними происходят реже.

Самыми опасными представителями складчатокрылых ос являются *шершни*, которых насчитывается 23 вида. Наиболее известен обыкновенный шершень (*Vespa crabro*), обитающий по всей Европе и Северо-Восточной Азии, длиной 20-30 мм. Шершни Юго-Восточной Азии крупнее и опаснее. Они достигают размера 40-50 мм, наиболее ядовитым считается шершень *Vespa mandarinia* (<http://ru.wikipedia.org/wiki>). Опасность его ужалений связана с большим количеством яда (до 20 мг), содержащегося в его ядовитом пузырьке, они могут быть смертельными для человека [6]. Особенно опасны ужаления в язык или небо, что не является редким случаем. Факты гибели людей после подобных ужалений шершней неоднократно описаны в медицинской литературе [9].

Ужаления любого шершня очень болезненные. Они вызывают местные (боль, отек, воспаление) и общие (головная боль, головокружение, сердцебиение, повышение температуры тела) симптомы отравления. Очень опасно потревожить гнездо шершней, которые отличаются высокой агрессивностью. Опасность шершня также состоит в том, что он может выстрелить ядом в глаза и вызвать серьезные ожоги [13].

Наиболее известным представителем роющих ос является филант, или пчелиный волк *Phylantus triangulum*. Это оса средних размеров, достигающая в длину 13-17 мм. Ужаления филанта не представляют серьезной опасности для человека, покраснение кожи проходит за 1-2 дня [7].

Довольно сильным ядом обладают жалоносные *муравьи*, относящиеся к семейству *Myrmicidae* и *Poneridae*. В некоторых районах земного шара (южные штаты США, Австралия, Израиль и т. д.) они представляют серьезную эпидемиологическую проблему. На юге США актуальны три эндемичных вида в последние десятилетия активно расселяются два вида муравьев, завезенных из Южной Америки. Наибольшие проблемы создает красный муравей Рихтера (*Solenopsis invicta*), освоивший 6 штатов США на побережье Мексиканского залива. Ежегодно около 33 тыс. человек обращаются за медицинской помощью вследствие укусов этих муравьев, некоторые тяжелые случаи требуют госпитализации. Правда смерть пациентов редка и в основном связана с аллергическими реакциями [15].

Проявления от ужалений разных видов муравьев отличаются. Яд красных муравьев Рихтера обладает дерматонекротическим действием. Кожная реакция от ужалений широко распространенного в Южной Австралии муравья-бульдога характеризуется эритемой, переходящей в отек. Ощущение боли и зуда удерживаются порой несколько дней [6]. Яд *наездников (Ichneumonoidea)* опасен лишь для насекомых, на которых они паразитируют, откладывая в них свои яйца.

**Жесткокрылые.** Жуки, или жесткокрылые это самый многочисленный отряд насекомых, насчитывающий свыше 300 тыс. видов. Некоторые из них обладают ядовитыми свойствами. Токсические вещества, вырабатываемые жуками, могут выделяться из отверстий на ногах, анальных отверстиях и т. д. Ядовитые жуки сосредоточены, главным образом, в семействах нарывников, или майковых (*Meloidae*), листоедов (*Chrysomelidae*) и стафилинид (*Staphylinidae*).

**Нарывники.** Гемолимфа (жидкость, циркулирующая в сосудах) всех нарывников ядовита и в случае опасности они выделяют её из отверстий, расположенных между голенями и бедрами ног (кровопрыскание). При раздавливании на поверхности кожи нарывниковые жуки вызывают дерматиты. Наиболее часто поражаются открытые части тела — руки, шея, лицо. Наличие ран, царапин или увлажнения кожи способствует увеличению всасываемости яда и последующему развитию

общих симптомов отравления [14]. Максимальная чувствительность к токсинам характерна для слизистых носа, губ, языка, конъюнктивы глаз, поражение которого может протекать очень тяжело [6].

В семействе нарывников наиболее ядовиты представители родов маек (*Meloe*), шпанских мушек (*Lytta*), нарывников (*Mylabris*) и красноглазых шпанок (*Epicauta*). Ядовитые свойства всех этих жуков известны очень давно. Действующим началом ядовитой гемолимфы нарывников является кантаридин. При раздавливании жуков происходит поражение устьев фолликул (волосных мешочков), что приводит к возникновению крупных волдырей.

Максимальную опасность представляют пищевые отравления, когда кантаридин (или целые жуки) попадает в желудочно-кишечный тракт. Интенсивное всасывание яда слизистыми пищеварительного тракта вызывает быстрое отравление, иногда со смертельным исходом. Летальная доза кантаридина для человека при приеме внутрь 20–30 мг, а по данным М. Барбье [1] — 10 мг. Типичные последствия отравления кантаридином — гломерулонефриты и циститы.

**Листоеды.** Это богатое видами и широко распространенное семейство жесткокрылых. Длина тела этих жуков редко превышает 1–2 см. Наиболее известным листоедом является опасный вредитель картофеля колорадский жук (*Leptinotarsa decemlineata*). Его гемолимфа ядовита для некоторых беспозвоночных и позвоночных животных, однако, для человека она малотоксична.

В то же время ядовитость некоторых других представителей этого семейства чрезвычайно высока. К ним относятся, прежде всего, листоеды-диамфидии (*Diamphidia locusta* и *D. nigro-ornata*); распространенные в Африке. Токсин, получаемый от куколок диамфидий, получил название диамфотоксин. Летальная доза (ЛД<sub>50</sub>) для мышей составляет 0,000025 мг/кг и таким образом он является одним из сильнейших природных токсинов [6].

**Стафилины.** Большинство видов этого семейства — мелкие незрелые жуки, живущие в различных гниющих веществах, в грибах, навозе, под камнями, в муравейниках, а также, в почве и в лесной подстилке. Среди стафилинов наиболее ядовиты представители рода педерусов (*Paederus*). При раздавливании (обычно раздавливают жука, ползавшего по открытым частям тела, часто во сне) они вызывают папулезный дерматит, поражающий глубокие слои кожи. Эпидемии пузырчатого дерматита, вызываемые этими жуками, наблюдались в Нижнем Поволжье, Бразилии, Индии, Алжире [6].

Токсин педерусов носит название педерин. Подобно нарывникам наибольшую опасность педерусы представляют при пищевых отравлениях, которые приводят к развитию энтеритов — воспалительных заболеваний тонкой кишки. Энтериты часто наблюдались у жителей Маршалловых островов вследствие употребления пальмового масла, инфицированного педерусами [10].

Неприятности для человека могут возникнуть также в случае попадания жуков в глаза. Будучи захваченным веками глаза жук немедленно выделяет ядовитую гемолимфу, имеющую сильные раздражающие свойства и приводящую к конъюнктивитам, воспалению толщи века, воспалению роговой и радужной оболочек и др. Неконтролируемое слезотечение может длиться до 3 часов, особенно если не удается быстро удалить жука [14].

**Чешуекрылые, или бабочки.** Чешуекрылые используют токсические вещества как средства химической защиты против хищников. Ядовитыми могут быть как взрослые насекомые, содержащие в своем теле токсические соединения, так и их личинки (гусеницы), обладающие заостренными ядовитыми волосками, защищающими их от врагов. Эти волоски полые и заполнены ядовитым секретом. Кончики волосков очень тонкие и легко обламываются, вследствие чего токсин изливается наружу. Все чешуекрылые относятся к пассивно-ядовитым насекомым. Хотя ядовитый аппарат некоторых гусениц имеет ранящие приспособления, токсичное вещество

выливается из них пассивно, поскольку вырабатывающая яд железа не имеет мышцы-компрессора [7].

Картина отравления зависит от токсичности данного вида гусениц, интенсивности поражения, обусловленной количеством попавших волосков, и, наконец, от локализации их проникновения. Как правило, поражаются открытые части тела: лицо, шея, руки. Более серьезные страдания вызывают волоски, попавшие в глаз. Известны также случаи проникновения ядовитых волосков в пищеварительный тракт (например, с нематодными плодами) и дыхательные пути. Самые типичные симптомы поражений чешуекрылыми — это дерматиты и конъюнктивиты. Отравления чешуекрылыми носят как случайный, так и профессиональный характер (садоводы, разведение тутового шелкопряда). Далее характеризуются несколько наиболее характерных представителей ядовитых чешуекрылых.

**Бабочки-пестрянки (род *Zygaena*).** Яркие насекомые с размахом крыльев 3–3,5 см. На лицевой части головы они выделяют резко пахнущую жидкость. При попадании в кровь человека эта жидкость вызывает очень бурную реакцию. Если же капельку этой жидкости нанести на царапину кожи, то на шестой минуте человек бледнеет, потеет, появляется ощущение удушья, пульс учащается и достигает 120–130 ударов в минуту. Через час признаки отравления проходят.

**Медведица-кайя, или бурая (*Arctia caja*).** Бабочка с размахом крыльев 50–80 мм, получившая свое название из-за гусениц — мохнатых, покрытых длинными волосками, от чего они похожи на крохотных медвежат. Волоски гусениц вызывают конъюнктивиты, однако, ядовиты и взрослые особи.

**Сибирский шелкопряд (*Dendrolimus sibiricus*).** Бабочка, размах крыльев которой достигает 8 см с окраской от светло-желтовато-коричневого или светлого до почти черного цвета. Ее гусеницы имеют длину до 7 см. В период массового размножения ядовитые волоски гусениц, имеющие длину до 1,7 мм, очень опасны. У людей, находящихся в лесу в очагах массового размножения сибирского шелкопряда, наблюдается воспаление слизистой оболочки глаз и дерматиты различной тяжести, вплоть до изъязвления кожи. Случай массового поражения глаз ядовитыми волосками гусениц сибирского шелкопряда в 1948–1948 гг. в Иркутской области описан в монографии А.С. Рожкова [11]. Проникновение в значительных количествах волосков под кожу может вызвать воспаление суставных сумок пальцев и лучезапястного сочленения.

**Златогузка (*Euproctis chrysorrhoea*).** Средних размеров бабочка (размах крыльев 26–40 мм) из семейства волнянок (*Lymantriidae*). Она широко распространена в степной и лесостепной зонах европейской части России. Попадание ядовитых волосков вызывает раздражение кожи.

**Капустная белянка (*Pieris brassicae*).** У гусениц капустной белянки ядовитая железа расположена на нижней поверхности тела, между головой и первым сегментом. Защищаясь, они отгрызают зеленую кашку изо рта, к которой примешивают и выделения ядовитой железы. Проглоченные гусеницы капустной белянки порой приводят к гибели домашних уток. Люди, собиравшие этих существ голыми руками, нередко попадали в больницу из-за воспаления кожи на руках и их распухания.

В каждой стране имеется свой набор ядовитых чешуекрылых. Например, в Уругвае наиболее опасна гусеница *Megalopyge iren*. При поражении ее ядом кроме очень сильной местной боли, выявляют иногда и симптомы общей интоксикации, выраженной в возбуждении, появлении страха смерти, брадикардии, судорог и рвоты. В США из пятидесяти видов ядовитых чешуекрылых самой опасной является гусеница древоточца *Megalopyge opercularis*, встречающаяся во всех юго-восточных штатах. Ежегодно с июня по сентябрь она вызывает сезонные эпидемии дерматита, при этом число пострадавших составляет несколько тысяч человек [17].

**Насекомые с ядовитым ротовым аппаратом.** В эту группу входят ядовитые насекомые, не имеющие жалящего аппарата; ядовитый секрет в тело своих жертв они вводят во время укуса. Ядовитыми свойствами у них обладает слюна, причем провести грань между ее токсичными и пищеварительными компонентами часто затруднительно. В эту группу ядовитых насекомых входят полужесткокрылые, или клопы (*Hemiptera*), двукрылые (*Diptera*) и сетчатокрылые (*Neuroptera*).

**Полужесткокрылые, или клопы.** В настоящее время известно более 30 тыс. видов клопов, распространенных по всему земному шару. Их ядовитыми представителями являются гигантские водяные клопы сем. *Belostomatidae*, клопы сем. *Reduviidae*. Широко известны наносящие весьма болезненные уколы клопы сем. *Nepidae* (водяной скорпион *Nepa cinerea*) и сем. *Notonectidae* (гладыш *Notonecta glauca*). В целом эти насекомые опасности для жизни человека не представляют [7].

**Двукрылые.** Ядовитыми представителями двукрылых являются мошки, слепни и ктыри. *Мошки* (сем. *Simuliidae*) обитают, в основном, в таежной зоне и больше известны как кровососущие насекомые. Однако при укусе (весьма болезненном) вместе с антикоагулянтом, препятствующим свертыванию крови, они вводят токсические вещества, вызывающие боль. В месте укула развивается отек, ощущается сильное жжение и зуд. При множественных укусах может развиться общее отравление.

Мошки наносят значительный ущерб животноводству. Например, в 1923 г. в Румынии от их укусов погибло 16 474 голов скота, преимущественно коровы и быки [8]. В какой степени эта смертность была обусловлена интоксикацией животных, ясности нет. Безусловно, что некоторые животные могли погибнуть от удушья в след-

ствии закупорки мошками верхних дыхательных путей, другая часть — от бескормицы, поскольку выходящие вокруг скота, попадающие в глаза, уши и т.д. мошки создают значительный фактор беспокойства, препятствующий кормлению.

Весьма болезненны также укусы *слепней* (сем. *Tabanidae*). Проблемы создают как взрослые особи, так и личинки. Например, на рисовых плантациях некоторых районов Японии укусы личинок слепней родов *Tabanus* и *Chrysopus* имеют по своей массовости эпидемиологическое значение. Боль в месте укуса (сравнимая с ужалением пчелой) удерживается от 10 мин до 2 суток. На коже возникает эритема (до 75 мм в диаметре), близлежащие лимфатические узлы опухают, ощущается сильный зуд [6].

**Сетчатокрылые.** У сетчатокрылых ядовиты преимущественно личинки, пищеварительные соки которых иногда содержат сильные паралитические токсины. Представителями данного таксона являются личинки муравьиных львов (*Myrmeleonidae*), например *Euroleon*, тропические и субтропические виды аскалофов (*Ascalaphidae*), например *Ululodes mexicanus* и т.д. Опасность данных насекомых для человека совершенно незначительна.

**Заключение.** Укусы и ужаления ядовитых насекомых довольно частая причина человеческой смертности, однако более 90% таких случаев вызваны аллергической реакцией. Гибель людей вследствие местной и общетоксической реакции в глобальном масштабе составляет первые сотни человек. Количество пострадавших на несколько порядков выше, болезненность укусов вызывает потерю трудоспособности, что приводит к значительным социально-экономическим последствиям. Наиболее значимыми представителями ядовитых насекомых являются пчелы, осы, шершни и муравьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбье М. Введение в химическую экологию. — М.: Мир, 1978. — 229 с.
2. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М.С. Гиляров. — М.: Советская энциклопедия, 1986. — 831 с.
3. Говорушко С.М. Влияние геологических, геоморфологических, метеорологических и гидрологических процессов на человеческую деятельность. — М.: Академический проект, 2007. — 685 с.
4. Измайлов И. Ядовитая эволюция // Вокруг света. — 2005. — №10. — С. 74-76.
5. Литницкий С.С., Пилуй А.Ф. Целебные яды в ветеринарии. — Минск: Ураджай, 1991. — 303 с.
6. Орлов Б.Н., Гелаивили Д.Б. Зоотоксикология (ядовитые животные и их яды). — М.: Высшая школа, 1985. — 280 с.
7. Орлов Б.Н., Гелаивили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. — М.: Высшая школа, 1990. — 272 с.
8. Павловский Е.Н. Ядовитые животные СССР. — М.-Л.: Гос. мед. изд-во, 1931. — 202 с.
9. Павловский Е.Н. Ядовитые животные Средней Азии. — Сталинабад: Изд-во Таджикского филиала АН СССР, 1950. — 108 с.
10. Пигулевский С.В. Ядовитые животные. Токсикология беспозвоночных. — Л.: Медицина, 1975. — 184 с.
11. Рожков А.С. Массовое размножение сибирского шелкопряда и меры борьбы с ним. — М.: Наука, 1965. — 180 с.
12. Современная медицинская энциклопедия. — Пер. с англ. — СПб.: Норинт, 2002. — 1236 с.
13. Ужegov Г.Н. Большая семейная энциклопедия народной медицины от доктора Ужегова. — М.: Олма-Пресс, 2007. — 1200 с.
14. Цуриков М.Н. Беспозвоночные: следует ли их бояться? <http://humane.evol.nw.ru/popbp3.html>, 2005
15. Davis P, Grimm M. Red imported fire ant (RIFA), *Farmnote*, no. 25/2003, Perth. [www.so.e.wa.gov.au/site/.../5\\_WA\\_SOE2007\\_BIODIVERSITY.pdf](http://www.so.e.wa.gov.au/site/.../5_WA_SOE2007_BIODIVERSITY.pdf)
16. Mueller U.R. Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. — 1990. 183 pp.
17. Norris R. Lizard Envenomation // eMedicine Journal, Vol. 2. No. 7. — 2001. <http://www.emedicine.com/emerg/topic302.htm>
18. Rodriguez-Lainz A., Fritz C. L., McKenna W. R. Animal and human health risks associated with Africanized honeybees // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 1999. Vol. 215. — P. 1799-1804.

**Информация об авторах:** 690041, Владивосток, ул. Радио, дом 7, ТИГ ДВО РАН.

Говорушко Сергей Михайлович — главный научный сотрудник,  
доктор географических наук, старший научный сотрудник. Тел. (4232) 311653. E-mail: sgovor@tig.dvo.ru

© САВЧЕНКОВ М.Ф. — 2010

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ РЕСУРСОВ ДЛЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ (БАЙКАЛЬСКИЙ РЕГИОН)

М.Ф. Савченков

(Иркутский государственный медицинский университет Росздрава, ректор — проф. И.В. Малов;  
кафедра общей гигиены — зав. кафедрой академик РАМН М.Ф.Савченков;  
Институт эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека  
СО РАМН, директор — к.м.н. Д.В. Кулеш)

**Резюме.** Обсуждается возможность массового оздоровления на основе местных природных ресурсов, обладающих профилактическим и лечебным действием. Делается акцент на малоизученных минеральных и грязевых источниках Забайкалья, давно известных местному населению, но до сих пор не имеющих официального статуса, соответствующего их лечебно-оздоровительным возможностям.

**Ключевые слова:** минеральная вода, лечебные грязи, здоровье, Нилова Пустынь, озеро «Арей».

## NATURAL RESOURCES FOR SANITATION OF POPULATION (BAIKALIAN REGION)

*M.F. Savchenkov*

(Inkutsk State Medical University, Institute of Epidemiology and Microbiology.  
SC of Family Problems and Human Reproduction. SD RAMS. Irkutsk)

**Summary.** The possibility of mass sanitation of population on the base of local natural resources, possessing preventive and medical effect is discussing. The attention is paid to less studied mineral and muddy sources of Zabajkalje, well known for local population, but not having official status, corresponding to their medical and sanitary opportunities.

**Key words:** mineral water, muds, health.

Исследование и освоение местных бальнеологических ресурсов тесно сопрягается с проблемами совершенствования здравоохранения, поскольку правильно организованный отдых и оздоровление населения входит в комплекс мер по организации здорового образа жизни и профилактики многих заболеваний. Освоение этих ресурсов имеет большое значение для населения Байкальского региона уже потому, что не нужно тратить средства и время на длительные поездки к месту отдыха и лечения в западные районы страны. Особенно важно, если жители Байкальского региона смогут отдыхать и лечиться в привычных для себя климатических условиях. В этом случае эффективность курортного лечения и отдыха значительно выше, чем в случаях, когда требуется предварительная акклиматизация, а затем и реакклиматизация после возвращения с южных курортов. Кроме того, в силу происходящих социально-экономических изменений в стране для большинства нуждающихся в санаторно-курортном лечении западные курорты стали недоступны. Но самое главное — нецелесообразно, а иногда и противопоказано больным, живущим в Сибири, посещать удаленные на тысячи километров курорты, находящиеся в иных климатических условиях.

Вместе с тем известно, что территория Сибири и, в частности, Забайкалье весьма богаты природными ресурсами, Забайкалье можно эффективно использовать для бальнеологических и рекреационных целей. Но функционирует всего лишь несколько широко известных курортов с использованием минеральных вод и грязей в качестве лечебных факторов — Аршан-Тункинский (углекислые воды), Горячинск и Уш-Белдир (термальные кремнистые воды), Ангара (сероводородные рассолы и лечебная минеральная вода «Ангара — курортная»), Усть-Кут (радоновые рассолы и лечебные грязи), Усолье-Сибирское (холодные рассолы и лечебные грязи), санатории и курорты «Байкал», «Дарасун», «Кука» и другие.

Территория республики Бурятия уникальна в этом отношении. По нашим данным на территории Бурятии 40 местностей с природными факторами, имеющими оздоровительное значение. Это курорты республиканского уровня (всего 5), местные здравницы (18) и так называемые «дикие» курорты (17). Современные условия требуют, чтобы эти объекты, независимо от форм собственности, обладали официальным статусом, прошли аккредитацию и имели лицензию на право санаторно-курортного лечения, что не всегда соблюдается. Иногда складывается парадоксальная ситуация, когда здравницы имеют большую историю и известность, но до сих пор у них нет официального статуса курорта. Так, например, историю водолечебницы «Нилова Пустынь» можно обозначать началом 18 века, а о местной здравнице «Гарга» есть упоминание в ли-

тературе, относящейся к 1775 году. Минеральные воды «Ниловой Пустыни» можно отнести к наиболее давно известным в Восточной Сибири. О существовании источника местное население знало два столетия тому назад, летом сюда стекалось немало людей, страдающих заболеваниями суставов и кожи. В 1845 году к месту источника прибыли генерал-губернатор Восточной Сибири Руперт и архиепископ Нил Столбенский. Архиепископ организовал здесь скит, пустынь для лечения местного населения. Отсюда и произошло название лечебной местности «Нилова Пустынь». И до настоящего времени местное население уже много лет использует эти воды при болезнях костно-мышечной системы, радикулитах, хронических заболеваниях мочеполовой системы у мужчин и женщин. Однако, серьезного научного обоснования использования этих вод и оценки их оздоровительного и профилактического действия не проводилось.

В связи с этим по инициативе М.Ф.Савченкова сотрудниками Иркутского государственного медицинского университета (А.П. Шкляр, О.А. Макаров, А.Н. Калягин, 2009) были проведены клинико-гигиенические исследования на территории уникального природного комплекса «Нилова Пустынь», целью которых были гигиенический анализ природных факторов территории, а также изучение оздоровительной и профилактической эффективности минеральных вод при наиболее распространенных болезнях костно-мышечной системы дегенеративного характера (остеоартроз, дорсопатии).

Климат этой зоны является одним из лечебно-оздоровительных факторов, т.к. содержит в себе много элементов, входящих в понятие горного климата (пониженное атмосферное давление, исключительная прозрачность воздуха, большое число солнечных дней, невысокая температура воздуха в летнее время, исключая перегрев организма и обеспечивающая высокую степень комфортности). Эта территория может быть отнесена к низкогорным курортным местностям, а по метеорологическим условиям — к климатическим здравницам. Но основная ценность этой здравницы — это термальная минеральная вода.

По результатам многолетних наблюдений выявлено, что химический состав воды остается практически неизменным. По данным А.П. Шкляр (2009), [53] вода из скважин сульфатная, хлоридная, натриевая, калиевая с минерализацией 1,1-1,5 г/дм<sup>3</sup>. Особенностью вод обоих скважин является абсолютное преобладание в их составе сульфат-иона (530 мг/дм<sup>3</sup> в скважине №1 и 623 мг/дм<sup>3</sup> — в скважине №2). В катионном составе доминирует натрий (246-251 мг/дм<sup>3</sup>), кальций содержится на уровне 56-90 мг/дм<sup>3</sup>, а магний — 4,86 и 2,42 мг/дм<sup>3</sup> в первой и второй скважинах соответственно. В воде обоих скважин содержится кремниевая кислота (от 60 до 115 мг/

дм<sup>3</sup>), фтор (от 2 до 6 мг/дм<sup>3</sup>) и целая группа биологически активных химических соединений (железо, медь, марганец, цинк, бериллий, бор, стронций, алюминий). Сероводород обнаружен в очень незначительных количествах — 0,5-0,8 мг/дм<sup>3</sup>, содержание азота колеблется в пределах 81,2-91,5%, кислорода — 7,5-16,0% [3].

На основании многолетних наблюдений (1963-2003 гг.) температура воды оставалась в пределах 38-42°C, рН — 7,0-7,5, уровень минерализации не менялся. Объемная активность радона составляет 77,559 Бк/л и хотя эта величина не достигает бальнеологической нормы, эффективность оздоровления в «Ниловой Пустыни» очень высокая. В связи с этим возникает необходимость более глубокого изучения механизма лечебного эффекта.

Клиническими наблюдениями установлено, что у пациентов с остеоартрозом коленных суставов удалось достигнуть оздоровительного эффекта в 70,2% случаев. Он выражался в регрессе клинической симптоматики и улучшении функциональных показателей (уменьшились ночные боли, увеличилась дистанция ходьбы и возможности подъема по лестнице, расширился спектр движений в условиях повседневной активности). Стойкость достигнутого лечебного эффекта контролировалась через 25 недель после принятия 8-9 ванн. Улучшение всех клинических показателей у больных остеоартрозом коленных суставов отмечено в 62% случаев. Положительный эффект у больных дорсопатиями наблюдался у 73% пациентов, а отдаленный эффект — у 60%. Сравнительный анализ эффективности лечения в «Ниловой Пустыни» с другими бальнеологическими здравницами показал, что эффективность терапии, по-видимому, зависит не только от концентрации радона в воде, но и от температуры ванн и содержания в воде сопутствующих компонентов (катионов, анионов, в частности — кремнистых соединений). Сочетание малой активности радона в воде с особым минеральным составом и оптимальной температурой, которое характерно для минеральной воды «Ниловой Пустыни», дают выраженный положительный эффект после курсового водолечения, что подтверждается стойким оздоровительным эффектом.

Сульфатно-хлоридно-натриевая, радоносодержащая, термальная вода «Ниловой Пустыни» по своему составу не имеет аналогов среди бальнеологических здравниц России. Механизмы оздоровительного эффекта минеральной воды и всего комплекса природных факторов «Ниловой Пустыни» требуют дальнейших исследований.

В решении проблемы оздоровления населения с использованием местных природных ресурсов повышенное внимание, по нашему мнению, должно быть отведено, помимо «Ниловой Пустыни» и курорта «Аршан», всему Тункинскому району Бурятии, в том числе территории источников «Шумак», «Хонгор-Уула», «Жемчуг» и др. Очень своеобразно Жемчугское месторождение термальных метановых и углекислых вод, т.к. на обширной территории Европы и Азии нет больше такого сочетания метановых и углекислых термальных вод в одном месте.

Целесообразность организации здесь крупного оздоровительного комплекса основана не только на большой потребности в данных водах, но и на благоприятном географическом положении района, его природной красоты (Сибирская Швейцария!), хорошей транспортной доступности территории.

Проведен комплекс работ по изучению влияния минеральной воды на организм (М.Ф. Савченков, О.А. Макаров, В.А. Ведерников, 1995). Сюда входили сбор информации об изучаемых источниках и их аналогах, систематизация и обобщение данных, отбор проб воды и изучение химического состава в сертифици-

рованной лаборатории Иркутского гос. университета. Специалистами института Земной коры СО РАН изучен дебит обеих скважин. На стадии клинко-физиологических наблюдений с помощью института медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН (г. Владивосток) выявлены основные реакции организма человека на воздействие минеральных вод, определены показания и противопоказания при применении вод скважин Р-1 и Г-1, обоснована методика лечения, дающая наиболее благоприятные результаты лечения. Составлен паспорт Жемчугской водолечебной здравницы, который предназначен для официальной аккредитации на право осуществлять рекреационную (преимущественно водолечебную) деятельность.

Безусловно, эти работы следует продолжить, особенно если учесть большой наплыв местного населения и приезжих из других регионов для лечения болезней опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, хронических воспалительных заболеваний женской и мужской половой сферы.

Интересны Хонгор-Уульские минеральные источники, имеющие более десяти различных выходов (маломинерализованные железистые воды полостровского типа) и Хойто-Гольский минеральный источник на территории Окинского района Республики Бурятия. Воды этого источника трудно отнести к кому-либо уже известному типу лечебных минеральных вод. В бальнеологической практике неизвестны минеральные воды, содержащие в своем составе одновременно сероводород и радон, кремниевую кислоту и углекислоту. Влияние каждого компонента в отдельности довольно хорошо и полно изучено, но биологическое действие подобного сочетания факторов неизвестно. Поэтому изучение оздоровительного эффекта вод Хойто-Гольского источника представляет бесспорный научный и практический интерес. Одной из зон массового отдыха и лечения служит территория грязевого озера Арей в Читинской области, о которой у населения сложилось устойчивое представление как о месте необычайной оздоровительной эффективности (по легенде озеро Арей — лечебница Чингиз-хана). Вместе с тем, воды и грязь озера Арей не изучались, но живописное место, здоровый климат, высокий лечебный эффект пребывания на озере издавна привлекали население для целей оздоровления, широко использующее природные факторы озера без соответствующей научной информации и медицинских показаний.

В связи с этим кафедрой общей гигиены и кафедрой кожных болезней ИГМУ совместно со специалистами НИИ и врачебным персоналом Читинской областной больницы, областного кожного диспансера в предыдущие годы выполнен цикл необходимых медико-гигиенических исследований.

Было установлено, что вода озера Арей является щелочной (рН = 8,45), что позволяет отнести ее к группе щелочных вод. Вода слабо минерализована (0,19 г/л), гидрокарбонатная натриево-магниевая-кальциевая. Обнаружено высокое содержание калия, определены кремниевая кислота, бром, фтор, литий и другие активные элементы. Вода впадающего в озеро источника «Глазного» по содержанию кремниевой кислоты (55 мг/л) превышает бальнеологическую норму и по этому показателю является минеральной лечебной, кремнистой. Содержание радона в повышенных концентрациях не зафиксировано [43].

Грязь озера Арей содержит соединения железа в относительно высокой концентрации (259,2 мг/кг), цинка (1,3 мг/кг), меди (1,1 мг/кг). Железо находится в виде нерастворимых соединений. Безусловно, химический и биологический состав грязи требует дальнейшего изучения. Специально проведенными исследованиями установлено, что радиоэкологическая обстановка на

территории, прилегающей к озеру Арей, благополучная, а существующие концентрации радона не являются причиной лечебного эффекта его вод и вод сопутствующих источников. Обращает на себя внимание, что грязь озера Арей биологически активна. При повторных нанесениях на кожу вызывает изменения в иммунном гомеостазе, характеризующиеся активацией иммунологических показателей клеточного и гуморального звеньев. Результаты цитохимических исследований свидетельствовали о повышении функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов (накопление гликогена, активация пероксидазы), что можно связать с индуцированным грязью усилением перекисного окисления липидов мембранных компонентов клеток. Наиболее чувствительными к воздействию грязи озера Арей оказались показатели системы антиоксидантной защиты и электролитного обмена (SH-глутатион, активность пероксидазы, ионы  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ).

Величины этих показателей изменялись уже после 10 грязевых аппликаций. Отмечено снижение количества клеток с нарушенной морфологией. Эффект вторичной люминисценции свидетельствовал о наличии в крови более активных в функциональном отношении клеток. После 10 грязевых аппликаций снизилась активность

аминотрансфераз печени, снижалось содержание общего билирубина, улучшалось состояние системы детоксикации. Эти данные требуют проверки, но при их подтверждении целесообразно проведение клинических исследований по возможности использования грязи озера Арей для лечения заболеваний печени.

Проведенные исследования оздоровительной эффективности природных факторов озера Арей и, в частности, грязевых аппликаций показали выраженный терапевтический эффект при дерматозах, трофических язвах и особенно при лечении псориаза и atopического дерматита. Результаты гигиенических, химических, радиоэкологических, иммунологических, цитохимических, биохимических и клинических исследований послужили основанием для рекомендации о формировании на озере Арей Читинской области Центра реабилитации и оздоровления населения, особенно проживающего в экологически неблагоприятных районах.

Заключая эту краткую информацию, хотелось бы подчеркнуть, что целью ее было привлечение внимания специалистов разного профиля к необходимости изучения профилактического и лечебного действия местных природных ресурсов, которыми так богат Байкальский регион.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Борисенко И.М.* Минеральные воды Западной Бурятии: Автореферат дисс. канд. геолого-минералогических наук. — Иркутск, 1970. — 20 с.
2. *Гусаров И.М.* О механизмах лечебного и профилактического действия радоновых процедур // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. — 2002. — №2. — С. 46-47.
3. *Ломоносов И.С., Кустов Ю.И., Пиннекер Е.В.* Минеральные воды Прибайкалья. — Иркутск, Восточно-Сибирское книжное издательство, 1977. — 224 с.
4. *Рогожников В.А.* Гигиеническая оценка природных факторов озера Арей Читинской области: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1995 г. — 22 с.
5. *Шкляр А.П.* Гигиеническая характеристика и оценка оздоровительного эффекта природных факторов курортной зоны «Нилова Пустынь» республики Бурятия: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2009. — 22 с.
6. *Шнейзер Г.М.* Минеральные воды Тункинской долины. Сб. Актуальные вопросы восстановительной медицины, Иркутск, 2005. — С. 14-16.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1.  
Савченков Михаил Федорович — акад. РАМН, зав. кафедрой, проф., д.м.н.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© МАРТЫНОВ А.М., ДАРГАЕВА Т.Д. — 2010

## СОСТАВ ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ VIOLA LANGSDORFII

А.М. Мартынов, Т.Д. Даргаева

<sup>1</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах;<sup>2</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, директор — акад. РАМН В.А. Быков)

**Резюме.** Выделены комплексы полисахаридов из надземной части *Viola langsdorffii*, с помощью физико-химических методов исследования установлен состав моносахаридов и их количественное соотношение.

**Ключевые слова:** *Viola langsdorffii* Fischer ex Ging., полисахариды.

## THE COMPOSITION OF POLYSACCHARIDE COMPLEXES OF VIOLA LANGSDORFII

А.М. Martynov, T.D. Dargaeva

<sup>1</sup>Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies,<sup>2</sup>All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow)

**Summary.** The polysaccharide complexes have been extracted from overground part of *Viola langsdorffii*. The composition of monosaccharides and their quantity proportions were established by physical and chemical methods of research.

**Key words:** *Viola langsdorffii* Fischer ex Ging., Polysaccharides.

Фиалка Лангсдорфа *Viola langsdorffii* Fischer ex Ging. — многолетнее травянистое растение из сем. Violaceae, распространенное в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке: на Сахалине, Камчатке и Курилах, применяемое в народной медицине: надземная часть издавна используется в качестве болеутоляющего, противовоспалительного и при алопеции; корни — при желтухе, диарее, опоясывающем лишае [2, 5].

В надземной части фиалки Лангсдорфа найдены флавоноиды: витексин, ориентин, робинин, лютеолин-7-гликозид, афзелин; фенолкарбоновые кислоты и аминокислоты [4, 5], состав полисахаридов не изучен.

Цель работы — выделение и исследование состава полисахаридных комплексов надземной части фиалки Лангсдорфа.

### Материалы и методы

Объектом изучения служила надземная часть фиалки Лангсдорфа, заготовленная в период массового цветения 2007-2008 гг. в Сахалинской области. Высушенное сырье измельчали и просеивали через сито 2 мм. Для выделения полисахаридных фракций использовали экстракцию водой и водными растворами кислот, солей и оснований [3]. Осаждение полисахаридов из водных растворов осуществляли спиртом этиловым. При исследовании полисахаридных комплексов травы фиалки Лангсдорфа выделены водорастворимые полисахариды (ВРСП), пектиновые вещества (ПВ), гемицеллюлозы А и Б (ГЦ А и ГЦ Б). Схема выделения представлена на рис. 1.

Для извлечения низкомолекулярных сахаров и фенольных соединений 100 г растительного сырья трехкратно экстрагировали 70%-ным спиртом этиловым при нагревании на водяной бане с обратным холодильником (1:10).

Из воздушно-сухого шрота (шрот 1), оставшегося после экстракции, извлекали водорастворимые полисахариды: добавляли 1.5 л воды и на-

гревали в течение 1 ч. Повторное извлечение полисахаридов проводили дважды при соотношении сырья и экстрагента 1:10. Сырье отделяли центрифугированием. Полученные объединенные экстракты упаривали под вакуумом до 20% от первоначального объема. Затем полисахариды осаждали трехкратным количеством 96%-ного спирта этилового, выпавшие осадки отфильтровывали под вакуумом, затем последовательно промывали 96%-ным спиртом этиловым, ацетоном и высушивали.

Пектиновые вещества исчерпывающе извлекали из сырья, оставшегося после выделения водорастворимых полисахаридов, смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония (1:1) при 80-85°C. Экстракцию проводили трехкратно. Объединенные извлечения кон-

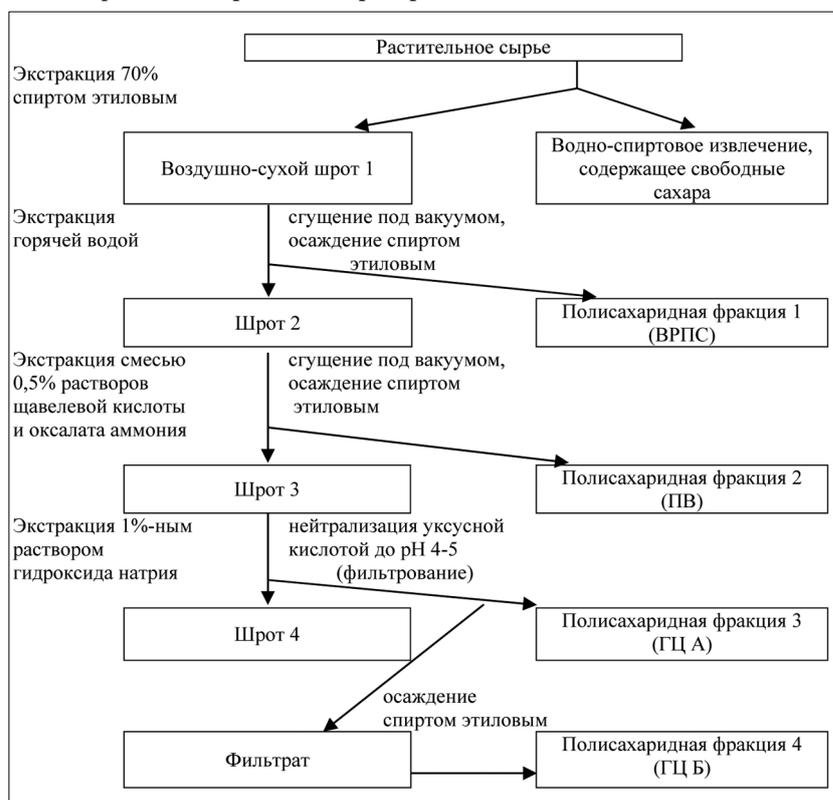


Рис. 1. Схема выделения полисахаридов из надземной части фиалки Лангсдорфа.

Углеводный состав полисахаридных комплексов фиалки Лангсдорфа

№ п/п	Полисахаридный комплекс. Наименование сахара	ВРПС	ПВ	ГЦА	ГЦБ
		Количественное содержание, %			
1.	Рамноза	8.68	12.7	2.92	2.74
2.	Ксилоза	4.2	14.72	-	13.87
3.	Сорбит	26.33	-	8.15	5.11
4.	Глюкоза	0.35	6.83	7.62	-
5.	Лактоза	4.21	-	-	0.23
6.	Арабиноза	-	1.81	1.20	-
7.	Сахароза	0.02	-	1.44	1.22
8.	Фруктоза	0.02	1.32	3.02	-
9.	Галактоза	0.34	1.75	0.66	-
10.	Манноза	3.17	-	0.17	-

центрировали под вакуумом и осаждали пятикратным объемом 96%-ного спирта этилового. Осадок отфильтровывали и промывали спиртом этиловым той же концентрации и высушивали.

Гемицеллюлозы А и Б экстрагировали из шрота 3, оставшегося после выделения пектиновых веществ, 10%-ным раствором гидроксида натрия при комнатной температуре в течение 12 ч при соотношении сырья и экстрагента (1:5). Гемицеллюлозу А выделяли путем добавления к извлечению леяной уксусной кислоты. Осадок отфильтровывали и высушивали. К фильтрату, оставшемуся после выделения гемицеллюлозы А, добавляли трехкратный объем 96%-ного спирта этилового, в результате образовывался осадок гемицеллюлозы Б. Полученный осадок отфильтровывали, промывали спиртом этиловым и высушивали.

Количественное содержание отдельных полисахаридных комплексов, выделенных из надземной части определяли после высушивания гравиметрическим методом [1].

Идентификацию моносахаридного состава полисахаридных комплексов после их предварительного гидролиза серной кислотой (1 моль/л) [6] проводили с помощью бумажной (БХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Моносахариды идентифицировали методом бумажной хроматографии путем сравнения с достоверными образцами [7]. Хроматографирование осуществляли в системах растворителей: н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5) и н-бутанол-пиридин-вода (6:4:3). Проявляли хроматограммы анилинфталатным реактивом, активировали при температуре 100 — 110 °С в сушильном шкафу в течение 10-15 минут. На хроматограммах моносахариды проявлялись в виде коричневых пятен, совпадавших по значению Rf с известными образцами сахаров.

Качественный и количественный состав полисахаридных комплексов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON» (Франция) с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с помощью программы «Multichrom for Windows». Использовали металллическую колонку размером 4,6×250 мм с сорбентом Ультрасил-NH2. Подвижная фаза: ацетонитрил-вода (85:15). Анализ проводили при температуре колонки 85°С со скоростью подачи элюента 3 мл/мин. Продолжительность анализа составляла 30 мин. Детектирование осуществляли с помощью спектрофотометрического детектора при длине волны 190 нм.

Исследованию подвергались гидролизаты водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, гемицеллюлозы А и Б. Параллельно готовили серию 0,6% водных растворов сравнения сахаров: рамнозы, ксилозы, мальтозы, глюкозы, лактозы, арабинозы, сахарозы, фруктозы, галактозы, маннозы и сорбита. По 20 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения сахаров вводили в хроматограф и хроматографировали по выше описанной методике.

### Результаты и их обсуждение

Методом последовательной экстракции и осаждением спиртом этиловым из травянистой части фиалки Лангсдорфа получены 4 полисахаридные фракции: водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, гемицеллюлозы А и Б. Количественное содержание отдельных фракций полисахаридов определяли после высушивания гравиметрическим методом [1]. В результате

содержание водорастворимых полисахаридов составляло 7,25%, пектиновых веществ — 9,51%, гемицеллюлозы А — 5,5% и гемицеллюлозы Б — 7,01%.

Выделенный комплекс водорастворимых полисахаридов представлял собой аморфный порошок желтовато-серого цвета, растворимый в воде, в водных растворах кислот и щелочей, но не растворимый в органических растворителях, осаждается спиртом и ацетоном. После кислотного гидролиза данный комплекс дает положительную реакцию с реактивом Фелинга.

Пектиновые вещества, выделенные из исследуемого объекта, представляли собой аморфный порошок буровато-серого цвета, растворимый в воде. Водные растворы пектиновых веществ осаждаются 1% раствором алюминия сульфата с образованием пектатов. Гемицеллюлозы А и Б представляли собой аморфный порошок серовато-коричневого цвета.

Методом бумажной хроматографии в гидролизатах были идентифицированы рамноза, ксилоза, сорбит, глюкоза, лактоза, арабиноза, сахароза, фруктоза, галактоза, манноза, а также уроновые кислоты — глюкуроновая и галактуроновая.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в четырех исследуемых полисахаридных комплексах установлен качественный состав моносахаридов. По времени удерживания стандартных растворов в комплексах водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ, в гемицеллюлозе А и гемицеллюлозе Б идентифицировано 10 моносахаридов: рамноза, ксилоза, сорбит, глюкоза, лактоза, арабиноза, сахароза, фруктоза, галактоза, манноза. Методом внутренней нормализации установлено, что преобладающими в комплексе водорастворимых полисахаридов являются сорбит, рамноза, лактоза; — пектиновых веществ ксилоза, рамноза, глюкоза; в гемицеллюлозе А сорбит, глюкоза, фруктоза; в — гемицеллюлозе Б ксилоза и сорбит. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таким образом, выделенные из надземной части фиалки Лангсдорфа углеводные комплексы представлены водорастворимыми полисахаридами, пектиновыми веществами, гемицеллюлозами А и Б, определено их количественное содержание. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в полисахаридных комплексах идентифицированы моносахариды: рамноза, ксилоза, сорбит, глюкоза, лактоза, арабиноза, сахароза, фруктоза, галактоза, манноза; установлено их количественное соотношение. С помощью бумажной хроматографии обнаружены также уроновые кислоты — галактуроновая и глюкуроновая.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М., 1989.

2. Зуев В.В. Сем. Violaceae — Фиалковые // Флора Сибири / Под ред. Г.А. Пешковой. — Новосибирск, Наука, 1996. — Т. 10. — С. 82-101.

3. Кочетков Н.К. Химия биологически активных природных соединений. — М., 1970. — 486 с.

4. Мартынов А.М., Собенин А.М. Фенольные соединения и аминокислоты травы фиалки Лангсдорфа (*Viola langsdorffii* Fischer ex Ging.) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2008. — № 4. — С. 37-39.

5. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав и использование / Под ред. А.А. Федорова. — Л.: Наука, 1986. — С. 20-29.

6. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов. Полисахариды. — М.: Высшая школа, 1978. — 256 с.

7. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М. Хайса, К. Мацека. — М., 1962. — 851 с.

**Информация об авторах:** 664079, г. Иркутск, м/р-н Юбилейный, 100.  
Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра фармации.  
Мартынов Альберт Михайлович — к.ф.н., доцент.  
Тел. (3952) 465386. E-mail: martinov\_irk@mail.ru.  
Даргаева Тамара Дарижаповна

© ТАБРИЗ Н.С. — 2010

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТА «ЭКДИФИТ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Н.С. Табриз

(Карагандинский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. М.К. Телеуов)

**Резюме.** В данной работе изучена эффективность применения фитопрепарата «Экдифит» в лечении больных туберкулезом легких, установлено, что препарат «Экдифит» в качестве анаболического, адаптогенного и тонизирующего средства повышает эффективность комплексного лечения туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** растительный препарат «Экдифит», анаболик, адаптоген, клиническое исследование, туберкулез.

## THE EFFICIENCY OF PHYTOPREPARATION «ECDYPHYT» IN COMPLEX TREATMENT OF TUBERCULOSIS

N.S. Tabriz

(Karaganda State Medical University, Kazakhstan)

**Summary.** In this work are studied efficiency of use of phitopreparation «Ecdyphyt» in treatment of patients with pulmonary tuberculosis, as a result «Ecdyphyt» preparation was found to enhance the efficiency of complex therapy of pulmonary tuberculosis as anabolic, adaptogenic and invigorating agent.

**Key words:** herbal preparation «Ecdyphyt», anabolic, adaptogen, clinical investigation, tuberculosis.

В связи с неблагополучной эпидемической ситуацией по туберкулезу разработка и внедрение в практику эффективных методов его лечения приобретают перво-степенное значение в современной физиатрии. Важным в этой проблеме представляется комплексный подход к лечению туберкулеза, который позволит значительно уменьшить резервуар туберкулезной инфекции [6]. В последние годы все большее внимания врачей разных специальностей привлекают препараты растительного происхождения, которые эффективно воздействуют на патологический процесс и выгодно отличаются от своих синтетических аналогов широтой терапевтического воздействия и низкой токсичностью [1].

Одной из перспективных групп лекарственных средств растительного происхождения являются фитопрепараты с анаболическим, адаптогенным и тонизирующим действием. Применение этих средств актуально при широком круге нозологий, сопровождающихся нарушением белкового анаболизма, общим истощением организма, потерей веса, астенией, задержкой роста, нарушением компенсаторных и адаптационных процессов [2].

К категории перспективных источников актопротекторных препаратов относится серпуха венценосная (*Serratula coronata* L.) [3,4]. На основе экстракта серпухи венценосной в АО «НПЦ «Фитохимия» создан лекарственный препарат «Экдифит», обладающий анаболическим, адаптогенным и тонизирующим свойством [5].

На базе Карагандинского областного противотуберкулезного диспансера проведена III фаза клинических испытаний препарата «Экдифит» в качестве анаболического, адаптогенного и тонизирующего средства.

Цель данного исследования состояла в изучении эффективности и безопасности применения препарата «Экдифит» в качестве анаболического, адаптогенного и тонизирующего средства у больных туберкулезом легких.

Программа III фазы клинических испытаний утверждена приказом Министра здравоохранения РК протокол №607 от 21.11.08 г.

### Материалы и методы

Объектом клинического исследования служил препарат «Экдифит», разработанный на основе экстракта серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.). В состав препарата Экдифит входит активное вещество — экстракт серпухи венценосной — 0,24 г; вспомогательные вещества: тальк — 0,005г, стеарат Са — 0,005г, крахмал картофельный — 0,165г, лактоза — 0,24г, микрокристаллическая целлюлоза — 0,025 г.

Третья фаза клинического исследования проведена на 200 больных без ограничения в возрасте с диагнозом туберкулез легких и на 100 пациентах с диагнозом свинцовая и фосфорная интоксикация. Для оценки эффективности препарата «Экдифит» больные рандомизированы на основную и контрольную группы. В основной группе пациенты получали базисную терапию и препарат «Экдифит» по 1 таблетке 2 раза в день в течение месяца. Пациентам контрольной группы проводили базисную терапию без назначения препарата «Экдифит».

Критериями показателей эффективности служило увеличение массы тела, повышение аппетита, улучшение общего состояния, данных клинико-лабораторных и биохимических тестов.

В качестве оценки безопасности препарата «Экдифит» у испытуемых учитывался объективный и субъективный статус, результаты лабораторных показателей, а также изменение биохимических данных в крови.

При проведении второй фазы клинического исследования у пациентов до исследования, и после прове-

дения исследования определялись следующие показатели: клинические, рентгенологические, лабораторные (клинико-биохимические), исследование мокроты на микобактерии туберкулеза.

Статистическая обработка полученного материала включала оценку достоверности по критерию Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких в основной группе — 80% и в контрольной группе — 82% больных. У 91 (91%) больных основной группы и у 90 (90%) пациентов контрольной группы были выявлены различные симптомы туберкулезной интоксикации.

На рентгенограммах у больных наблюдаемых групп констатированы распространенные процессы в легких. Деструктивные изменения в легочной ткани в исследуемых группах обнаруживались с одинаковой частотой, соответственно по 91 (91%).

К началу лечения бацилловыделение установлено у 81 (81%) больного основной группы и у 80 (80%) больных контрольной группы.

Лекарственная устойчивость к МТ установлена у 57 (57%) больных основной группы и у 50 (50%) пациентов контрольной группы. При изучении структуры резистентности различие по частоте лекарственной устойчивости к отдельным препаратам и их сочетаниям не выявлено. В обеих группах чаще обнаруживались мультирезистентные штаммы возбудителя туберкулеза, в основной группе они составили — 42%, в контрольной — 36%, полирезистентные штаммы выявлены у 9% больных основной и у 7% контрольной группы, монорезистентные штаммы зарегистрированы соответственно 5% и 6% случаев.

Изменение со стороны периферической крови отмечались у 74 (74%) больных основной и у 72 (72%) больных контрольной группы.

Таким образом, сравниваемые группы были практически идентичны по полу, возрасту, клиническим формам, распространенности процесса, частоте бактериовыделения и характеру лекарственной устойчивости, что позволило объективно оценить и сравнить эффективность лечения у данных больных.

### Результаты и обсуждения

Критериями показателей эффективности служило повышение аппетита, увеличение массы тела, улучшение общего состояния, данных клинико-лабораторных и биохимических тестов.

Больным обеих групп были назначены одинаковые виды химиотерапии (таб. 1).

Таблица 1

Виды стандартной химиотерапии

Виды химиотерапии	Основная		Контрольная	
	абс	%	абс	%
1 категория	31	31	38	38
2 категория	30	30	28	28
4 категория	39	39	34	34
Всего	100	100	100	100

После проведения 3 фазы клинических исследований у больных ухудшения со стороны общего состояния и самочувствия, связанные с побочным действием препарата не выявлено.

После завершения приема препарата «Экдифит» симптомы заболевания исчезли у 29 (31,9%) больных основной группы и у 16 (17,8%) пациентов контрольной группы,  $p < 0,05$ . Через месяц после завершения лечения симптомы заболевания исчезли в основной и контрольной группах у 60 (65,9%) и у 44 (48,9%) пациентов, соответственно ( $p < 0,05$ ).

После приема препарата «Экдифит», у больных от-

мечалось улучшение общего состояния. Прибавка в весе выявлена в основной группе после завершения лечения у 85 (85%) и через 1 месяц наблюдения у 87 (87%) больных, при этом у 37 (37%) больных после лечения и у 57 (57%) через 1 месяц наблюдения прибавка составила более 3 кг.

В контрольной группе прибавка в весе установлена после лечения у 57 (57%), через 1 месяц наблюдения у 67 (67%) больных, прибавка более 3 кг после лечения выявлена у 25 (25%), через 1 месяц наблюдения у 31 (31%) больного. Разница параметров между группами была достоверной.

В ходе клинических исследований у больных проводилось исследование гемограммы до приема препарата «Экдифит», а также после лечения и через 1 месяц наблюдения. После завершения лечения нормализация показателей отмечены у 12 (16,2%) из 74 больных основной группы с патологическими изменениями в периферической крови, в контрольной группе у 8 (11,1%) из 72 пациентов. Через 1 месяц наблюдения нормализация показателей крови установлены у 32 (43,2%) больных основной группы и у 22 (30,6%) пациентов контрольной группы.

Таблица 2

Изменения биохимических показателей на протяжении лечения

Показатели	Группы		
	Этапы лечения	Основная	Контрольная
Белок, г/л	В начале	68,4±0,8	72,0±0,9
	В конце	71,0±0,8*	73,4±0,8
	спустя месяц	73,3±0,9***	73,1±0,9
АЛТ, нмоль/(с.л)	В начале	29,4±2,2	30,2±2,9
	В конце	28,1±2,5	28,5±2,1
	спустя месяц	28,1±3,0	28,0±1,4
АСАТ, нмоль/(с.л)	В начале	40,4±2,5	39,1±1,7
	В конце	39,9±3,3	42,1±4,0
	спустя месяц	36,5±2,1	34,9±1,6
Билирубин общий, мкмоль/л	В начале	11,8±0,3	12,2±0,3
	В конце	11,7±0,5	12,0±0,4
	спустя месяц	10,9±0,2**	11,0±0,3*
Билирубин прямой, мкмоль/л	В начале	3,2±0,1	3,4±0,2
	В конце	2,8±0,1	3,4±0,3
	спустя месяц	2,7±0,1***	3,0±0,2
Креатинин, мкмоль/л	В начале	73,1±1,4	75,8±1,5
	В конце	76,5±1,3	75,8±1,5
	спустя месяц	78,6±1,5**	75,7±1,5
Мочевина, моль/л	В начале	4,2±0,1	4,2±0,1
	В конце	4,4±0,1	4,2±0,1
	спустя месяц	4,7±0,1*	4,2±0,1

Примечания: — \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  — значимость различий параметров между группами.

Использование препарата «Экдифит» у больных способствовало нарастанию концентрации белка в крови. При этом у больных основной группы уровень белка к началу лечения составил 68,4%, содержание белка к концу лечения достигало 71,0%, а спустя месяц наблюдения 73,3%, что было значимым ( $p < 0,001$ ) и не отмечалось в контрольной группе (табл. 2).

Применение анаболического препарата «Экдифит» не только способствовало синтезу белка в организме, но и оказывало положительное влияние на азотистый обмен. Уровень креатинина и мочевины в основной группе достоверно повышался на 78,6% и 4,7%, соответственно, но оставался в пределах нормы. В контрольной группе данные показатели на протяжении лечения достоверно не изменялись.

Больным до лечения и через 1-3 месяцев после испытания препаратом «Экдифит» проводилось исследо-

вание мокроты на МТ бактериоскопическим методом. В результате лечения бактериовыделение прекратилось в основной группе у 68 (84,0%) из 81 больного, в контрольной группе у 56 (70,0%) из 80 больных, выделяющих микобактерии туберкулеза,  $p < 0,05$ .

Положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания, уплотнения инфильтра-

ции и уменьшения и закрытия полости распада отмечена в основной группе у 86 (86%) больных, в контрольной группе у 75 (75%) больных, ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что включение препарата «Экдифит» в комплексное лечение туберкулеза легких, повышает его эффективность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. Минск, 1989.

2. Зарембо Е.В., Рыбин В.Г., Болтенков Е.В., Вербицкий Г.А. Динамика содержания 20-гидроксиэкдизона в различных органах *Serratula manshurica* Kitag. // Растительные ресурсы. — 2004. — Т.9, вып. 3. — С. 65-71.

3. Карилхан И., Альжанов С.С., Бердин А.Г. и др. Адаптогенные свойства экстракта серпухи венценовой //X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва 7-11 апреля 2003 г. — С. 719-720.

4. Кусаинова Д.Д., Карилхан И. Актопротектор «Экдифит» и

его фармацевтические показатели. // Фармация Казахстана. — Специальный выпуск. — 2005. — С. 41-42.

5. Терешкина Н.Г., Альжанов С.С., Карилхан И. и др. Разработка твердой лекарственной формы на основе *Serratula coronata* L. // Материалы международной научно-практической конференции «Этапы становления, современное состояние и фундаментальные проблемы развития образования и науки Казахстана», Караганда, 4-5 августа 2003 г. — С. 181-183.

6. Чуканов В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — № 21. — С. 954-959.

**Информация об авторах:** 100008, г.Караганда, ул. Гоголя 47-68;  
Табриз Нурлан Сулейменович. Д.т. 8721-513714. Эл. адрес: nctabriz@mail.ru

© ДАШИНАМЖИЛОВ Ж.Б., ЛУБСАНДОРЖИЕВА П.Б., ГАРМАЕВА Е.Д., АЖУНОВА Т.А. — 2010

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СБОРА «ЭРИТРОФИТ»

Ж.Б. Дашинамжилов, П.Б. Лубсандоржиева, Е.Д. Гармаева, Т.А. Ажунова  
(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

**Резюме.** Использование отвара «Эритрофита» в объеме 1мл / 100 г массы тела крыс линии Wistar, при остром асептическом воспалении оказывает антиальтеративное и антиэкссудативное действие, а также способствует ускорению регенерации, в результате чего отмечается заживление поврежденной ткани на более ранних сроках патологического процесса. Указанные эффекты свидетельствуют о наличии у испытуемого фитосредства выраженной противовоспалительной и ранозаживляющей активности.

**Ключевые слова:** «Эритрофит», противовоспалительное действие.

## ANTI-INFLAMMATORY OF EFFECT HEPATOPROTECTIVE REMEDY «ERYTHROPHYTE»

Zh.B. Dashinamzhilov, E.D. Garmaeva, J.B. Dashinamzhilov, T.A. Azhunova, P.B. Lubsandorzheeva  
(Institute of General and Experimental Biology SD RAS. Ulan-Ude)

**Summary.** It has been shown that «Erythrophyte», a plant extract, administrated to Wistar rats in an experimental — therapeutic dose of 1ml per 100 g body weight has antialterative and exudative effects as well as promotes regeneration in acute aseptic inflammation resulted in the healing of injured tissue at early stages of the pathological process. In addition, u decrease in vessel permeability and fat cells degranulation accompanied by histamine release blocking. The effects point to pronounced anti — inflammatory and wound healing activities of the extract.

**Key words:** «erythrophyte», hepatoprotective remedy, anti-inflammatory activity.

Воспалительные заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности населения Российской Федерации [3].

Фармакологическая регуляция процессов воспаления является одной из важнейших проблем медицины. В настоящее время недостаточно широко применяются противовоспалительные средства из лекарственных растений, отличающиеся, может быть, несколько менее выраженным эффектом, но лучшей переносимостью, меньшей токсичностью. Поэтому поиск новых средств, обладающих противовоспалительным действием, является актуальной задачей.

Цель настоящей работы — определение противовоспалительного действия растительного средства «Эритрофит», состоящего из экстрактов сухих *Achillea millefolium* L., *Polygonum aviculare* L., *Urtica dioica* L., мелкоизмельченного порошка *Zingiber officinalis* L., *Cinnamomum*, порошка корицы, плодов шиповника иглистого (*Rosa acicularis* L.) — 200 г, плодов боярышника

ка кроваво-красного (*Crataegus Pall.*) — 200 г, корневищ с корнями девясила высокого (*Inula helenium* L.) — 250 г, листьев мяты перечной (*Mentha piperita* L.) — 100 г, травы сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum* L.) — 50 г, листьев брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis — idaeae* L.) — 100 г, корневищ с корнями элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* L.) — 100 г.

## Материалы и методы

Исследования проведены в летне-осенний период на 132 белых крысах линии Wistar обоого пола с исходной массой 160-170 г, которых содержали в условиях естественного светового режима и на стандартной диете при свободном доступе к воде и пище. Из эксперимента животных выводили в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

При определении противовоспалительной активности данного средства использовали классические мо-

дели асептического воспаления, позволяющие оценить влияние «Эритрофита» на основные стадии этого процесса, а также выявить некоторые аспекты механизма его противовоспалительного действия.

О характере влияния испытуемого средства на альтерацию тканей и интенсивность процессов регенерации судили по динамике заживления кожно-мышечного дефекта у крыс, индуцированного подкожным введением 0,5 мл 9% уксусной кислоты с одновременным введением раствора декстрана в дозе 300 мг/кг массы животного [4]. Первое введение отвара «Эритрофита», приготовленного по Государственной Фармакопее XI издания [2], исходя из соотношения сырье: вода 1:10, в объеме 1мл/100 г осуществляли внутривенно за 1 час до введения флогенных агентов, а затем ежедневно 1 раз в сутки на протяжении всего эксперимента (21 дней). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме.

В качестве препарата сравнения по той же схеме другой группе крыс вводили отвар сбора состоящего из листьев крапивы — 40, полыни — 15, корней одуванчика — 20, аира болотного — 10, плодов шиповника — 5. Площадь некротизированной ткани оценивали планиметрическим методом на 9- и 29-е сутки эксперимента.

Оценку влияния «Эритрофита» на экссудативную фазу воспалительной реакции проводили на моделях острого асептического воспаления у животных с использованием флогенных агентов с различными механизмами противовоспалительного действия (формалин, декстран, гистамин). Асептическое воспаление у крыс в соответствующих группах вызывали путем однократного субплантарного введения в заднюю конечность белых крыс 0,1 мл 3% раствора формалина [7], 6% водного раствора декстрана в объеме 0,1 мл [1] и 0,1% раствора гистамина гидрохлорида в объеме 0,1 мл [6]. «Эритрофит» и отвар сравнения в соответствующих группах животных вводили внутривенно за 1 час до инъекции, а затем через 5 и 18 часов. Оценку антиэкссудативного действия вычисляли, рассчитывая процент угнетения отека по отношению к контролю. Влияние «эритрофита» на образование фиброзно-грануляционной ткани осуществляли по методу Ф. Тринус и соавт. [6]: стерильные ватные шарики массой 15 мг имплантировали белым крысам под кожу в области спины в асептических условиях. Испытуемое средство и препарат сравнения вводили крысам внутривенно с 1-го дня опыта в указанном объеме и дозах 1 раз в сутки в течение 7 дней. После этого образовавшиеся гранулемы взвешивали на аналитических весах в сыром виде (сразу после извлечения) и после высушивания (при 70°C в течение 24 часов до постоянной массы).

Результаты представлялись в виде средних (M) и стандартных отклонений (m). Для оценки значимости различий использовали критерий Мана-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p=0,05$  [3, 9].

### Результаты и обсуждение

Отвар «Эритрофита» в указанном объеме оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствуют уменьшение степени альтерации тканей и повышение интенсивности регенераторных процессов в очаге воспаления. Введение белым крысам «Эритрофита» оказывает антиальтеративное действие, снижая степень деструкции ткани при воздействии флогенного агента. Так, на 7, 14 и 21 сутки эксперимента площадь повреждения тканей снижается на 41%, 50% и 79% соответственно по сравнению с контролем (табл. 1).

«Эритрофит» оказывает существенное антиэкссудативное действие, о чем свидетельствуют уменьшение выраженности отека конечности животных при асептическом воспалении, индуцированном формалином — на 41,9%, декстраном — на 34,4% и гистамином — на 33,3%

Таблица 1  
Влияние «Эритрофита» на альтерацию и регенерацию при остром асептическом воспалении у белых крыс (n=36)

Группы животных	Площадь альтерации, см <sup>2</sup>		
	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Контрольная (CH <sub>3</sub> COOH+дист. вода)	2,9±0,17	2,02±0,25	1,4±0,40
CH <sub>3</sub> COOH + «Эритрофит»	1,7±0,26*	1,0±0,24*	0,3±0,14*
CH <sub>3</sub> COOH+препарат сравнения	2,2±0,30*	1,7±0,20*	0,5±0,10*

Примечание: \* — здесь и далее значения, значимо отличающиеся от данных животных контрольной группы при  $p \leq 0,05$ . по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл.2). При этом антиэкссудативная активность «Эритрофита» превосходит таковую у препарата сравнения.

Таблица 2  
Влияние «Эритрофита» на экссудативную фазу воспаления у белых крыс

Группы животных	Разность между объемами воспаленной и невоспаленной лапок, мл	% угнетения отека
1	2	3
Формалиновый отек		
Контрольная (формалин+дист. вода) (n=6)	0,62±0,03	-
Формалин+«Эритрофит» (n=6)	0,36±0,03*	41,9
Формалин+препарат сравнения (n=6)	0,42±0,04*	32,2
Декстрановый отек		
Контрольная (декстран+дист. вода) (n=6)	0,64±0,04	-
Декстран + «Эритрофит» (n=6)	0,42±0,05*	34,4
1	2	3
Декстран+препарат сравнения(n=6)	0,59±0,04*	7,8
Гистаминовый отек		
Контрольная (гистамин+дист. вода) (n=6)	0,30±0,01	-
Гистамин+«Эритрофит» (n=6)	0,20±0,01*	33,3
Гистамин+калефлон (n=6)	0,25±0,01*	16,7

При определении влияния исследуемого средства на пролиферативную стадию воспаления установлено, что масса соединительнотканной капсулы в очаге воспаления возрастает на 36,4% по сравнению с показателями у животных с контрольной группы (табл. 3), т.е. обладает умеренным пролиферативным действием.

Таблица 3  
Влияние «Эритрофита» на образование грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления у белых крыс

Группы животных	Масса влажной гранулемы, мг	Масса сухой гранулемы, мг	Разница от исходной массы, мг
Контрольная (дист. вода) (n=6)	24,3±0,93*	16,6±0,45*	7,7±0,80
«Эритрофит» (n=6)	28,8±0,90	16,7±0,50	12,1±1,20
Препарат сравнения (n=6)	147,4±36,0*	21,4±1,45*	8,8±0,90*

Таким образом, внутривенное введение «Эритрофита» в форме отвара, в объеме 1мл/100 г массы крысам при остром асептическом воспалении оказывает антиальтеративное и антиэкссудативное действие, а также способствует ускорению регенерации, в результате чего наблюдается заживление ткани на более ранних сроках патологического процесса. Указанные эффекты

также подтверждают о наличии у испытуемого средства выраженной противовоспалительной активности.

Очевидно, что реализация указанного действия «Эритрофита» обеспечивается высоким содержанием в нем биологически активных веществ, таких как флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, органические кислоты, тритерпеноиды, антоцианы, полисахариды и др. водорастворимые вещества. Известно, что указанные биологически активные вещества оказывают антиоксидантное, мембраностаби-

лизирующее, противовоспалительное действие. Этим можно объяснить указанное выраженное противовоспалительное действие «Эритрофита».

Таким образом, внутрижелудочное введение крысам линии Wistar, отвара «Эритрофита» в объеме 1мл/100 г массы, при остром асептическом воспалении сопровождается антиальтеративным и антиэкссудативным действием, а также ускорением регенерации. Указанные эффекты свидетельствуют о наличии у испытуемого сбора выраженной противовоспалительной активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Лецинский А.Ф.* Роль изменений биоэнергетики в механизме действия нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюл. эксперимен. биол. и мед. — 1976. — №4. — С. 436-438.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11 изд., доп. — М., 1990.
3. *Монцевичюте-Эрингене Е.В.* Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1964. — №4. — С. 71-78.
4. *Ойвин И.А., Шетель С.Л.* Методика изучения местных нарушений капиллярной проницаемости // Материалы по патогенезу воспаления и патологии белков крови. — Душанбе, 1961. — №5. — С. 167-173.
5. *Александров П.Н., Сперанская Т.В., Бобков Ю.Г.* и др. Влияние рутина и эскуламина на некоторые модели асептического воспаления // Фармакол. и токсикол. — 1986. — №1. — С. 84-86.
6. *Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М.* Нестероидные противовоспалительные средства. — Киев, 1975.
7. *Стрельников Ю.С.* Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных // Фармакол. и токсикол. — 1960. — №6. — С. 526-531.

### **Информация об авторах:** 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

Дашинамжилов Жаргал Балдуевич — к.м.н., с.н.с.

Тел. раб. (3012) 433713, e-mail: dzharg@mail.ru;

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна — к.фарм.н, с.н.с., e-mail: bpunsic@mail.ru;

Ажунова Татьяна Александровна — в.н.с., д.б.н.,

Гармаева Евгения Данзанжаповна — аспирант.

# СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ТИХОМИРОВ С.Е., ЦЫБУСОВ С.Н., КРАВЕЦ Л.Я. — 2010

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛА «РЕПЕРЕН»® ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТОВ СВОДА ЧЕРЕПА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

С.Е. Тихомиров<sup>1</sup>, С.Н. Цыбусов<sup>2</sup>, Л.Я. Кравец<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>МЛПУ «Городская клиническая больница №39» г. Нижнего Новгорода, гл. врач — О.В. Железин, <sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Б.Е. Шахов, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — д.м.н., проф. Г.А. Буланов; <sup>3</sup>Нижегородский институт травматологии и ортопедии, директор — д.м.н., проф. А.В. Воробьев)

**Резюме.** В статье анализированы результаты экспериментального и клинического применения имплантатов для ксенокраниопластики из материала «Реперен»®. В эксперименте на кроликах (9 особей) показано, что имплантаты «Реперен» вызывают минимальную воспалительную реакцию, репаративные процессы при имплантации реперена наступают на 28-е сутки, когда через перфорационные отверстия прорастает соединительная ткань и капиллярные сосуды. Клинический материал составляет 40 наблюдений. Представлены особенности методики операций, КТ- и МР-томограммы, демонстрирующие ближайшие и отдалённые результаты ксенокраниопластики.

**Ключевые слова:** краниопластика; реперен.

## USING OF THE MATERIAL «REPEREN»® FOR PLASTICS OF DEFECT OF SKULL. FORNIX. (EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESULTS)

S.E. Tihomirov<sup>1</sup>, S.N. Tzibusov<sup>2</sup>, L.Ya. Kravetz<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>City Clinical Hospital №39, Nizhniy Novgorod, <sup>2</sup>State Medical Academy; Nizhniy Novgorod; <sup>3</sup>Nizhegorodskiy Institute of Traumatologies and Orthopedics)

**Summary.** In article are analysed results of experimental and clinical using implants for cranioplasty made of material «Reperen». In experiment on rabbit (9) is shown that implants «Reperen» cause the minimum inflammatory reaction, reparation at implantations «Reperen» comes on 28 day, when through perforated holes the connective tissue and capillary vessels germinate. The clinical material forms 40 observations. The particularities of the methods of operation, KT- and MR-tomograms, demonstrating nearest and remote results cranioplasty has been presented.

**Key words:** cratioplasty, reperen.

Частота ЧМТ в России составляет в среднем 4-4.5 случаев на 1000 населения в год. Тяжёлые формы ЧМТ встречаются более чем у 40% пострадавших. Оперируются около 18.5% пострадавших или 43000 больных в год. Декомпрессивная трепанация черепа при этом выполняется до 80% случаев. [1] Причинами снижения трудоспособности у пациентов с трепанационными дефектами являются неврологические и психические расстройства (в том числе и «синдром трепанированных» или «синдром запавшего кожного лоскута»). При этом в неврологическом статусе отмечаются церебрально-очаговый, астенический синдром, вестибулярный, дизэнцефальный синдромы и их сочетания, грубые изменения ЭЭГ и мозгового кровотока. Такие больные требуют специализированных реабилитационных мероприятий для ускорения их трудовой и социальной адаптации. Краниопластика является не только косметической операцией, но и этапом хирургической реабилитации больного. Своевременная краниопластика способствует установлению более стойких анатомо-физиологических соотношений головного мозга и его оболочек, нормализации мозгового кровотока, предотвращению и устранению эпилептических припадков и синдрома трепанированных. С закрытием дефекта черепа возникают наиболее благоприятные условия не только для нормализации спинномозгового давления, но и для функционирования сосудистой системы мозга. Краниопластику необходимо производить в возможно более ранние сроки с тем, чтобы предотвратить необратимые изменения мозговой ткани, обусловленные сосудистыми изменениями, а также грубым рубцовым процессом.

Краниопластику классифицируют по срокам проведения оперативного вмешательства, по виду пластического материала, по способу консервации и приготовления биологических трансплантатов, по степени остеодуктивного потенциала материалов.

По виду пластического материала краниопластики различают:

1. С использованием биологических материалов:

1. Аутогенной ткани (в настоящее время чаще используется собственная удаленная во время операции и сохраненная кость больного).

2. Аллогенной ткани (ранее «гомоткань» — используются консервированные, биологической природы материалы, чаще всего прошедшая спецобработку трупная кость).

3. Ксеногенной ткани (материалы взятые от животных — применяются крайне редко в связи с высокой антигенностью).

**II. С использованием материалов небиологического характера органической и неорганической природы** — эксплантатов (иногда в литературе используется термин «аллопластический материал», «импланты», «имплантаты»):

1. полимеров

2. металла

3. керамики.

Аутокраниопластика консервированным костным лоскутом имеет ограниченное применение. При операции костные лоскуты зачастую не сохраняются, или сохраняются, по разным причинам, с погрешностями в методике консервирования, что делает костный лоскут негодным для последующей имплантации. Нередко оперативный доступ выполняется путём резекционной трепанации.

Применявшиеся ранее методики пластики дефектов рёберным хрящём или костной пластинкой, выдолбленной из соседнего участка черепа, из-за своей недостаточной прочности, трудоёмкости и необходимости выполнения дополнительных разрезов в настоящее время не используются и предсталяют лишь исторический интерес [4,7]

Гомокраниопластика замороженной или формали-

зированной трупной костью позволяет закрыть дефекты свода черепа практически любого размера и формы. Но антигенная чужеродность трансплантата обуславливает нередко осложнения операции: воспалительная реакция и нагноение трансплантата, резорбция трансплантата. Имеется также вероятность передача вирусных и прионных инфекций. Существуют также трудности в заготовке, транспортировке и хранении трансплантатов: требуется согласие родственников на забор трансплантационного материала у трупа; специальное оборудование, специальные условия транспортировки и хранения. Интраоперационная модуляция трансплантата по форме дефекта путём скусывания и подпиливания трудоёмка и затягивает время операции. Указанные недостатки привели в ряде стран к полному отказу от использования трупной кости в качестве пластического материала. [6,9]

В 50-х годах прошлого века были разработаны методики пластики дефекта свода черепа металлическими пластинами (танталом) и синтетическими органическими материалами (плексиглас, протакрил, стеакрил). Искусственные материалы не обладают антигенной чужеродностью и позволяют закрыть любые по форме и кривизне дефекты свода черепа. Интраоперационная модуляция легче и занимает меньше времени, чем подгонка костного трансплантата. Исключается возможность заражения реципиента специфическими инфекциями. Трансплантат не подвергается резорбции. Выпускаются промышленными предприятиями в необходимом количестве и не требуют наличия специального оборудования в стационаре для заготовки и хранения. [6,7,9]

Но широкое применение ксенокраниопластики выявило и недостатки, которые были обусловлены свойствами самих материалов. В случае металлических пластин из тантала: воспалительная реакция мягких тканей на имплантат и металлоз окружающих тканей. Синтетические органические материалы: плексиглас, протакрил, стеакрил, также нередко вызывали воспалительные реакции. В ближайшем послеоперационном периоде нередко отмечалось накопление экссудативной жидкости под кожным лоскутом. Указанные недостатки ограничили применение ксеноматериалов для закрытия дефектов свода черепа и в настоящее время тантал, плексиглас и стеакрил уже не используются в качестве пластических материалов.

Начиная с 90-х годы в нейрохирургии стали широко использоваться металлические пластины для краниопластики, изготовленные из сплавов титана (никелид титана и др.), которые, в отличие от тантала, значительно лучше приживляются в организме, но сохраняются некоторые ограничения в дальнейшем обследовании головного мозга пациента (МРТ, ЭЭГ) и прохождения рамки металлоискателя. Существенным сдерживающим фактором для применения металлических пластин из титановых сплавов является их стоимость.

Гидроксиапатит, также появившийся в 90-е годы прошлого столетия, из-за своих низких механических свойств используется или при закрытии небольших по размеру дефектов, или в комплексе с металлической перфорированной пластиной, выполняющей функцию каркаса. Высокая стоимость гидроксиапатита также существенно сдерживает его применение.

**Целью работы** является разработка способа и анализ ближайших и отдалённых результатов краниопластики с применением неметаллического биологически инертного материала «Реперен».

### Материалы и методы

Реперен — это пространственно сшитый полимер из олигомеров метакрилового ряда. Особенностью синтеза данного полимера является одностадийная технология изготовления готового изделия методом фронтальной фотополимеризации в квазизамкнутых формах, задающих геометрию и размеры формируемого изделия.

Данная технология, во-первых, позволяет осуществить одностадийное производство изделия (мономер → изделие), что исключает попадание инородных примесей (в традиционных технологиях это происходит на стадии полимер → изделие). Во-вторых, технология фронтальной полимеризации с предельно малым шагом волны позволяет произвести полную полимеризацию мономера в полимер без остаточного количества, что выгодно отличает данную технологию от традиционной методики термической полимеризации. (Регистрационное удостоверение №ФС 0103200614786 — 06 от 19.12.2006).

Пластины для краниопластики «Реперен» выпускаются размерами 10x10, 12x12 см с кривизной от R-120 до R-160 толщиной 2 мм. Производятся также плоские пластины из моделируемого реперена: при нагревании в горячем физ.растворе до 70-80 °С пластина становится мягкой, легко моделируется по форме и кривизне. При охлаждении приданная форма сохраняется. Имплантаты стерилизуются окисью этилена и выпускаются в стерильной упаковке.

Экспериментальное исследование проведено на кроликах (9 особей) с оценкой на гистологическом уровне реакции окружающих тканей на имплантацию полимера «Реперен» в различные сроки: на 14-е, 28-е и 60-е сутки (по 3 особи в каждой группе). Данные сроки выбраны с учетом продолжительности асептического воспаления в области имплантатов, развития репаративных процессов, формирования соединительной ткани и развития полноценного послеоперационного рубца. Проводили декапитацию. Определяли местоположение зоны операции, извлекали весь препарат (свод черепа с окружающими мягкими тканями).

Клиническая часть исследования выполнена на 40 пациентах, которым начиная с 2006 г. в МЛПУ «Городская клиническая больница №39» г.Нижнего Новгорода выполнена пластика дефектов свода черепа полимером «Реперен». Пациенты в возрасте от 20 до 72 лет, из них мужчин — 34 (85%), женщин — 6 (15%). У 38 (95%) пациентов дефекты свода черепа имелись в результате оперативного вмешательства по поводу тяжёлой ЧМТ, у 2 (5%) больных — в результате удаления опухоли головного мозга, прораставшей кость. В этих случаях краниопластика была завершающим этапом операции.

Каких либо радикальных отличий методики краниопластики пластинами «Реперен» от общеизвестных методик нет. Есть отличия, связанные, с особенностями самого материала. Первым этапом производится менинголиз и скелетирование края костного дефекта, в которых просверливается 3-6 отверстий для проведения фиксирующих лигатур. Далее пластина извлекается из стерильной упаковки и при помощи ножниц моделируется по форме дефекта. Пластина устанавливается, как правило, с небольшим нахлёстом на край костного

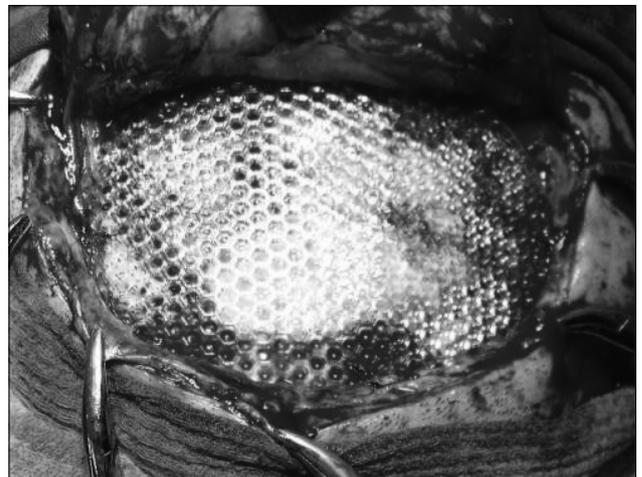


Рис.1. Пластина «Реперен» установлена и фиксирована полипропиленовыми лигатурами.

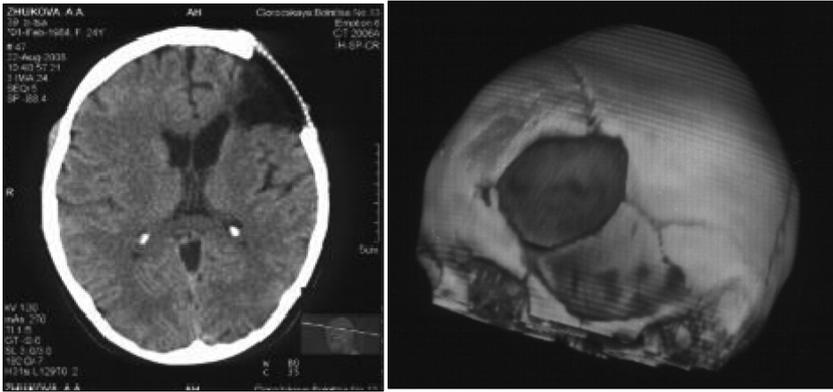


Рис.2. КТ и КТ-3D-реконструкция большой Ж., 27 л.

дефекта около 2-5 мм. В некоторых случаях при небольших по размеру дефектах (не более 4.0 x 4.0 см) имплант устанавливался «стык в стык». Последний вариант требует более хорошей фиксации к костному краю. В ряде случаев выполнялось подшивание ТМО к центру пластины с целью профилактики эпидурального скопления крови. Для пластики более сложных по форме и кривизне дефектов черепа в лобной и лобно-височной областях использовались моделируемые пластины. При нагревании в горячем физиологическом растворе до 70-80 °С пластина становится гибкой. Ей придаётся необходимая форма и кривизна, сохраняющиеся после остывания пластины. В качестве шовного материала использовался капрон и полипропилен (пролен) (рис.1).

### Результаты и обсуждение

Экспериментальное исследование показало, что на имплантаты «Реперен» возникает минимальная воспалительная реакция: уже на 28-е сутки через перфорационные отверстия прорастает соединительная ткань и капиллярные сосуды. Происходит биологическая фиксация имплантата, он как бы встраивается в окружающие ткани.

Проведённые испытания прочностных свойств «Реперена» показали, что стандартная пластина для краниопластики (10x10 см, кривизна 140 мм, толщина 2 мм) выдерживает точечное приложение силы до 15 кг. Следует отметить, после имплантации пластины происходит прорастание волокон соединительной ткани через многочисленные перфорации, что увеличивает прочность.

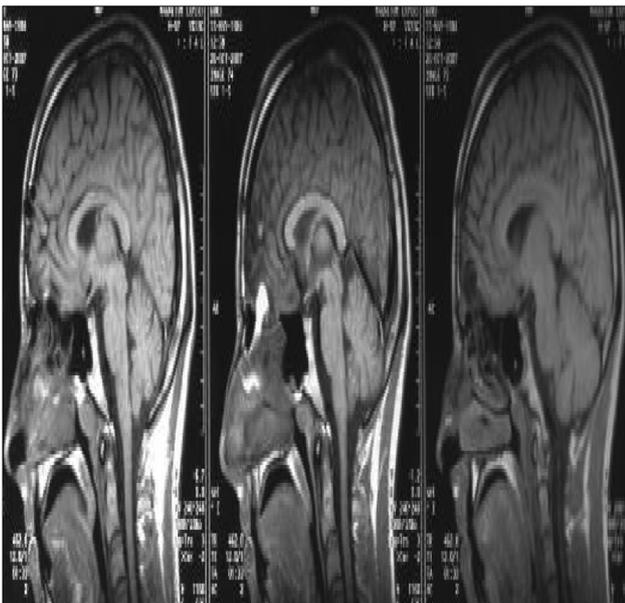


Рис.3. МР-томограмма больного Р. через 1 год после операции.

В качестве примера клинического применения приводим больную Ж., 27 л., которая в мае 2007 г. получила тяжёлую сочетанную травму в ДТП: ОЧМТ. Ушиб головного мозга тяжёлой степени с преимущественным поражением левой лобной доли. Открытый вдавленный перелом лобной кости в левой лобно-височной области. Закрытый перелом левой плечевой кости и обеих костей левой голени.

На обзорных краниограммах выявлен дефект свода черепа в левой лобно-височной области размерами 6.0 x 8.0 см. На компьютерных томограммах, выполненных перед опера-

ции в полость левой лобной доли выявлена порэнцефалическая киста, проляблирующая через костный дефект. Во время операции пластина была нагрета в горячем физ.растворе, подрезана ножницами для установки стык в стык и смоделирована по кривизне на самом дефекте.

В последующем КТ и КТ-3D-реконструкция позволяют хорошо визуализировать установленную пластину (рис. 2).

МРТ головного мозга также позволяет визуализировать пластину «Реперен». Ниже представлены МР-томограммы больного Р.23 г., которому была выполнена краниопластика в лобной области после удаления вдавленного перелома (рис.3).

Следует отметить, что представленные КТ- и МР-томограммы были выполнены примерно через 1 год по поводу получения этими пациентами повторной лёгкой ЧМТ (в ночных клубах). С удовлетворением можно отметить, что пластины «выдержали удар». Причём у больной Ж. ушибленная рана находилась в области установленной пластины. Рана благополучно зажила первичным натяжением.

Осложнения возникли в 2-х (5%) случаях, которые, по нашему мнению, связаны с фиксирующим материалом. Один больной обратился повторно через 10 месяцев после операции с лигатурным свищем в области послеоперационного рубца. После иссечения свища и удаления фиксирующей лигатуры рана зажила и далее пациент повторно не обращался. Второй пациент обратился спустя 6 месяцев после краниопластики также по поводу лигатурного свища. Была удалена фиксирующая капроновая лигатура. Рана первоначально зажила, но спустя 3 недели больной повторно обратился с нагноением послеоперационной раны. Пластина и другие фиксирующие лигатуры были удалены, после чего рана благополучно зажила. В связи с относительно небольшими размерами дефекта порядка 3x3 см (после удаления вдавленного перелома) краниопластика этому пациенту далее не выполнялась.

По видимости, описанные осложнения обусловлены тем, что капрон является условно рассасывающимся материалом, т.е. рассасывается в течение 2-3-х лет, подерживая вокруг себя всё это время вяло текущую реакцию воспаления. Поэтому, в дальнейшем, в качестве фиксирующего материала мы стали использовать полипропилен (пролен) 2-0, 3-0.

Таким образом, трёхлетний опыт и более 40 операций с использованием материала «Реперена» для пластики дефектов свода черепа показали, что этот материал полностью отвечает современным требованиям, предъявляемым к имплантатам: биосовместимость, пластичность, возможность стерилизации, совместимость с методами нейровизуализации, устойчивость к механическим нагрузкам, низкий уровень тепло- и электропроводности, приемлемая стоимость, минимальный риск инфекционных осложнений, что позволяет рекомендовать данный полимер для широкого применения в нейрохирургии. Редкие осложнения напрямую не связаны с использованием данного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 568 с.
2. Беавоги К. Посттравматические дефекты свода черепа. Краниопластика и церебральная гемодинамика: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 144 с.
3. Бусарев В.Е. Пластическое закрытие дефектов костей свода черепа у детей консервированной костью плода: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1970. — 190 с.
4. Вяльцев В.В. Пластическое закрытие дефектов костей свода черепа консервированными костными ауто- и гомо-трансплантатами. Экспериментально-клиническое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1967. — 230 с.
5. Карнаухова А.В. Устранение дефектов и деформация лобно-носо-орбитальной области и свода черепа с применением композиции эластомед: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2006. — 28 с.
6. Кравчук А.Д. Реконструктивная и малоинвазивная хирургия последствий и осложнений черепно-мозговой травмы: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — 290 с.
7. Лейбзон, Н.Д. Пластика дефектов черепа. — М.: Медгиз, 1960. — 204 с.
8. Мельник Н.Ю. Первично отсроченная краниопластика у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 20 с.
9. Орлов В.К. Применение полимеров и склеивающих веществ в нейрохирургии: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1981. — 397 с.
10. Чочаева А.М. Первичная и первично-отсроченная краниопластика при черепно-мозговой травме аутокостью черепа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 30 с.
11. Ярошенко В.В. Пластика посттравматических дефектов костей свода черепа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 20 с.

Адрес для переписки: 603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.

С.Е.Тихомиров — врач-нейрохирург МЛПУ «Городская клиническая больница №39».  
(831)279-13-37, e-mail: nsi39@rambler.ru

Чибусов Сергей Николаевич — профессор, директор научно-исследовательского института прикладной и фундаментальной медицины.  
Тел.: (831) 465-59-04, e-mail: tzibusov@hotmail.ru.

Кравец Леонид Яковлевич — профессор, д.м.н., руководитель отдела нейротравм, e-mail: kravetz@yandex.ru)

© ЧИКИНЕВ Ю.В., ДРОБЯЗГИН Е.А., КУТЕПОВ А.В. — 2010

**БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА**

Ю.В. Чикинев<sup>1,2</sup>, Е.А. Дробязгин<sup>1,2</sup>, А.В. Кутепов<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Новосибирский Государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии лечебного факультета (заведующий — профессор, д.м.н. Ю.В. Чикинев), г. Новосибирск;

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», отделение торакальной хирургии (заведующий отделением — профессор, д.м.н. Ю.В. Чикинев), г. Новосибирск)

**Резюме.** проведен анализ результатов эзофагопластики 140 пациентов (толстокишечная пластика — 75, гастропластика — 65) с доброкачественными заболеваниями пищевода (рубцовое послеожоговое или пептическое сужение, ахалазия пищевода). Хорошие и удовлетворительные результаты получены более чем у 97% пациентов, неудовлетворительные результаты у 2,18% пациентов. Послеоперационная летальность составила 3,57%.

**Ключевые слова:** пластика пищевода, рубцовые сужения пищевода, ахалазия пищевода.

**IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN DISEASES OF ESOPHAGUS**

Yu. V. Chikinev, E. A. Drobjazgin, A. V. Kutepov  
(Novosibirsk State Medical University)

**Summary.** The results of esophagoplasty in 140 patients (colonoplastic — 75, gastroplasty — 65) with benign diseases of the esophagus (scar postburns or peptic narrowing, achalasia) have been analysed. Good and satisfactory results were obtained in more than 97% of patients, unsatisfactory results were in 2,18% of patients. Postoperative mortality was 3,57%.

**Key words:** esophageal plastic, scar postburns narrowing, achalasia.

Пластика пищевода при рубцовых послеожоговых или пептических сужениях пищевода, ахалазии пищевода является сложной проблемой хирургии. Замещение пищевода преследует цели восстановление приема пищи естественным путем, улучшение качества жизни больных. В настоящее время разработаны и внедрены в практику различные варианты пластики пищевода с использованием толстой, тонкой кишки, желудка [1, 3, 8, 10-15].

Оценка результатов эзофагопластики является одной из задач современной хирургии пищевода. Проведение оценки возможно лишь на основании изучения как ближайших, так и отдаленных исходов хирургического вмешательства [2, 4, 5-7, 9, 11-13].

Цель исследования — изучение ближайших и отдаленных результатов пластики пищевода толстой киш-

кой и желудком у больных, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний пищевода.

**Материалы и методы**

В основу исследования положен анализ результатов эзофагопластики 140 пациентов (99 — мужчин, 51 — женщин) в возрасте от 19 до 69 лет, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний пищевода (рубцовое послеожоговое или пептическое сужение пищевода, ахалазия пищевода).

Из-за осложнений в раннем послеоперационном периоде умерло 4 пациентов. Из клиники выписаны 136 пациентов. Так же в исследование включены 6 пациентов, которым эзофагопластика выполнена в других лечебных учреждениях.

Сроки наблюдения составили от 1 месяца до 44 лет.

В зависимости от вида пластики пищевода больные были разделены на 2 группы: с пластикой желудком — 65 и пластикой толстой кишкой — 75.

В отдаленном периоде проводились общеклинические, лабораторные, эндоскопические, рентгенологические и патоморфологические исследования.

### Результаты и обсуждение

**Пластика пищевода толстой кишкой.** Всего оперировано 75 пациентов. В основной массе случаев 70 (93,33%) операция осуществлялась в один этап. Экстирпация рубцово-суженного пищевода выполнена 9 пациентам. В двух случаях, в связи с тотальным сужением пищевода после химического ожога и наличием тотального язвенного поражения желудка, не диагностированного на этапе предоперационного обследования, выполнена гастрэктомия.

Во всех случаях расположение трансплантата было антиперистальтическим. Питающим сосудом выбрана *a.colica media*. Длина трансплантата при субтотальной пластике пищевода определялась расстоянием от корня брыжейки до угла нижней челюсти. У 66 больных его располагали за грудиной, у 9 в заднем средостении в ложе «удаленного» пищевода.

Тип наложения анастомоза на шее у 74 больных «конец-в-бок». У 1 пациента из-за выраженных рубцовых изменений на всем протяжении пищевода наложен анастомоз «бок-в-бок».

Нижний анастомоз у большинства оперированных пациентов (60) наложен ближе к антральному отделу желудка. В 15 случаях при невозможности анастомозирования толстокишечного трансплантата с желудком (выраженные рубцовые изменения и деформация желудка, гастрэктомия) «нижнее» толстокишечное соустье сформировано с двенадцатиперстной кишкой (5 больных) и отводящей петлей гастроэнтероанастомоза (10 больных).

В раннем послеоперационном периоде умерло 4 (5,33%) пациентов (1 — полиорганная недостаточность; 3 — несостоятельность колоноколоноанастомоза, перитонит). Частичная несостоятельность эзофагоколоноанастомоза наблюдалась у 17 (22,67%) больных. Размеры дефекта не превышали 0,5-0,7 см с затеком в мягкие ткани шеи. Несостоятельность купирована разведением швов на шее, эндоскопической установкой зонда для питания, применением антибактериальной терапии. Явления несостоятельности купированы в сроки от 7 до 10 дней.

У 5 (6,67%) пациентов в раннем послеоперационном периоде возник анастомозит, что проявлялось дисфагией различной степени выраженности. При эндоскопическом исследовании выявлена гиперемия и отек слизистой в зоне эзофагоколоноанастомоза с налетами фибрина. Явления анастомозита купированы консервативно.

У 2 (2,66%) (пациентов на 3 и 4 сутки после выполнения субтотальной шунтирующей пластики диагностирован некроз трансплантата (1 — полный, 1 — частичный на протяжении 5 см). При полном некрозе его причиной явился венозный тромбоз ножки трансплантата. Выполнено удаление некротизированного трансплантата, дренирование переднего средостения. Во втором случае удаление трансплантата не потребовалось. Лечение пациента продолжается.

Все пациенты выписывались из отделения в удовлетворительном состоянии. У большинства пациентов перед выпиской из стационара отсутствовали явления дисфагии при приеме густой и жидкой пищи, они начали прибавлять в весе.

Отдаленные результаты изучены у 68 больных, оперированных в нашей клинике и у 5 (4 — пластика правой половиной ободочной кишки, 1 — пластика левой половиной ободочной кишки) пациентов, оперированных в других лечебных учреждениях в сроки от 1 месяца до 44 лет.

У 23 (31,5%) больных обнаружена рубцовая стриктура шейного анастомоза (22 — эзофагоколоно-; 1 — эзофагоэнтероанастомоз). Всем пациентам проведены сеансы бужирования анастомоза по струне с сочетанием баллонной дилатации анастомозов (7). У 1 пациента после субтотальной шунтирующей эзофагоколонопластики не удалось добиться восстановления адекватного приема пищи через рот ввиду частых рецидивов стеноза эзофагоколоноанастомоза. Интраоперационно после выделения анастомоза из рубцов через участок сужения проведена струна, выполнено бужирование анастомоза бужами №№18-36 Savary. После чего выполнено продольное рассечение анастомоза длиной около 3 см. После рассечения выполнено ушивание анастомоза в поперечном направлении двумя рядами швов (внутренний — непрерывный, наружный — одиночные узловы швы) (по типу «три четверти»). Обследован в сроки от 1 года до 5 лет после операции. Жалоб не предъявляет.

У 11 (15,06%) больных выявлена деформация искусственного пищевода с образованием избыточной петли (сроки пластики пищевода от 3 лет до 20 лет), однако проходимость по трансплантату расценена как удовлетворительная. Всем им периодически проводится консервативное лечение в условиях стационара по месту жительства. На наш взгляд указанное патологическое состояние изначально формируется вследствие атонии колонотрансплантата.

Регургитацию выявили у 16 (21,91%) пациентов (от 2 до 6 эпизодов в сутки). Наиболее выраженные эндоскопические изменения в искусственном пищеводе выявлены у пациентов, которым «нижний» анастомоз наложен с отводящей петлей гастроэнтероанастомоза или двенадцатиперстной кишкой. Наличие регургитации причиняют пациентам неудобства, однако на снижении работоспособности не отражаются.

У четырех (5,47%) пациентов в сроки от одного года до двух лет возникли язвы колоногастроанастомоза или наданастомотического участка толстокишечного трансплантата. При этом эффекта от проводимой противоязвенной терапии у 3 из них не отмечено. При эндоскопическом исследовании у двух пациентов язвы располагались в зоне колоногастроанастомоза. Размеры язв 6 и 9 мм. У двух других пациентов язвы локализовались на 1-1,5 см выше анастомоза в области гаустры по передней стенке искусственного пищевода. Размеры язв 10 и 12 мм. У 2 пациентов течение заболевания осложнилось (1 — перфорация язвы колоногастроанастомоза, что потребовало ее ушивания, 1 — кровотечение, остановлено консервативными мероприятиями). Через год после операции по поводу перфорации обнаружен рецидив язвы, выполнено иссечение анастомоза и его реконструкция, но желаемого эффекта вновь не получено: при обследовании вновь выявлена язва наданастомотического участка трансплантата. Трем пациентам выполнена торакоскопическая стволовая ваготомия. При обследовании в сроки до 5 лет рецидива заболевания нет. У одного пациента удалось добиться заживления язвы.

Демпинг-синдром развился у 4 (5,47%) больных в течение первых 3 месяцев после эзофагоколонопластики с наложением соустья толстокишечного трансплантата с отводящей петлей тонкой кишки при наличии гастроэнтероанастомоза или двенадцатиперстной кишки. У 1 пациента интенсивность демпинг-синдрома соответствовала средней степени тяжести и у 3 — легкой степени. Изменение пищевого поведения и проведение консервативных реабилитационных мероприятий позволили добиться практически полного регресса клинических проявлений в течение первого года после операции.

В 1 (1,36%) случае с давностью пластики 44 года при дообследовании обнаружен рак толстокишечного трансплантата в зоне эзофагоколоноанастомоза с его стенозом и метастазами в среднюю долю правого легкого.

Отдаленные результаты эзофагоколонопластики расценены нами как хорошие — 47 больных, удовлетворительные — 24 больных. У 2 пациентов с частичным

и полным некрозом трансплантата результаты лечения признаны не удовлетворительными.

**Пластика пищевода желудком.** Этот вид эзофагопластики выполнен 65 больным. Желудочный трансплантат формировался по ходу большой кривизны желудка по способу А.Ф. Черноусова. При этом у 4 пациентов трансплантат выкроен из патологически измененного желудка (гастростомия в анамнезе).

У 64 больных операция выполнена из двух доступов — шейного и верхне-срединной лапаротомии. В 1 случае пришлось выполнить торакотомию справа в связи с выраженным склерозирующим процессом в заднем средостении. Необходимость во внутривидеальной мобилизации пищевода возникла из-за опасности повреждения трахеи, бронхов, крупных сосудов, вовлеченных в рубцовую ткань. Трансплантат проводили в ложе удаленного пищевода. Во всех случаях анастомоз на шее формировали по типу «конец-в-бок» двумя рядами швов.

Частичная несостоятельность швов в зоне эзофагогастроанастомоза выявлена у 4 (6,15%) больных в сроки до 7 суток с момента операции. Все пациенты не нуждались в каких-либо хирургических вмешательствах — дефект закрылся самостоятельно. Для улучшения заживления края раны на шее проводилась ежедневная ее санация. До полного заживления анастомоза питание осуществлялось через назоинтестинальный зонд, проведенный эндоскопически в двенадцатиперстную кишку.

Так же в послеоперационном периоде у 7 (10,76%) пациентов возникли следующие осложнения: пневмония у 2 (3,07%) пациентов, плеврит у 2 (3,07%) пациентов, осиплость голоса в результате повреждения возрастного нерва гортани у 1 (1,53%) пациента, частичная несостоятельность скрепочных швов гастротрансплантата у 1 (1,53%), что привело к образованию трахеонеоэзофагеального свища, нагноение послеоперационной раны на шее у 1 (1,53%) пациента. Летальный исход был у 1 (1,53%) пациента на фоне течения тяжелой двухсторонней пневмонии и прогрессировании полиорганной недостаточности.

Отдаленные результаты изучены у 63 больных, оперированных в нашей клинике и у 1 пациента, оперированного в другом лечебном учреждении в сроки от 1 месяца до 13 лет.

У 23 (35,9%) больных обнаружена рубцовая структура эзофагогастроанастомоза. В 22 случаях в течение первого года после оперативного лечения. В 1 в срок до 2 лет. Всем пациентам проведены сеансы бужирования анастомоза по струне с сочетанием баллонной дилатации анастомозов (8). Стойкое эффективное расширение просвета анастомоза достигнуто у 20 больных. В качестве критерия успешного расширения просвета анастомоза считали формальный показатель — максимальный номер проведенного через анастомоз бужа или баллона — и оценку самими больными степень восстановления перорального питания. У всех пациентов отмечено хорошее прохождение пищи через анастомоз, не сопровождающееся какими-либо затруднениями при глотании. На наш взгляд более частое возникновение стеноза связано с более выраженной склонностью к рубцеванию при наличии воспалительного процесса, травматизации тканей в зоне анастомоза.

Проявления демпинг-синдрома отмечались у 11 (16,92%) больных. Данные проявления расценены как демпинг-синдром средней степени тяжести (приступы потливости, слабости и сердцебиения, связанные с приемом пищи самостоятельно проходящие через 20-30 минут). При рентгенологическом исследовании отмечена ускоренная эвакуация контрастного вещества в кишку. Добиться снижения степени выраженности проявлений демпинг-синдрома, а затем полного регресса клинических проявлений удалось путем коррекции пищевого режима (в течение первых двух лет с момента операции).

У 7 (10,93%) пациентов отмечались жалобы на чувство дискомфорта, ощущение тяжести за грудиной, ощущения замедленного прохождения пищи по ис-

кусственному пищеводу, что расценено нами как нарушения функции искусственного пищевода (у 3 гиперкинезия и у 4 гипокинезия). В тоже самое время, при эндоскопическом и рентгенологическом исследовании каких-либо препятствий для прохождения пищи не выявлено.

В 3 (4,68%) случаях (2 — в сочетании со стенозом анастомоза) выявлен пилороспазм, который подтвержден при рентгеноскопии искусственного пищевода. Проведены сеансы баллонной пилородилатации (у 1 пациента дважды). При осмотре через 3, 6 и 12 месяцев жалоб не предъявляют, эвакуация из желудочного трансплантата удовлетворительная.

Пациенту с трахеонеоэзофагеальным свищом выполнено стентирование искусственного пищевода. Показанием к стентированию явилась неудачная попытка разобщения свища. Интраоперационно в зоне свища обнаружен единый участок, состоящий из аорты, нижней полой вены, трахеи и искусственного пищевода. В связи с высоким риском кровотечения при выделении искусственного пищевода и трахеи, выполнено стентирование искусственного пищевода нитиноловым стентом наружным диаметром 22 мм с полимерным покрытием M.I.-Tech (Ю. Корея). При контрольном обследовании (рентгенологическое и эндоскопическое) свищ не визуализируется, искусственный пищевод свободно проходим для аппарата на всем протяжении, «затек» контрастного вещества в трахеобронхиальное дерево нет. Питание через рот без особенностей.

У 1 (1,53%) пациента при эндоскопическом исследовании на фоне очаговой гиперемии слизистой желудочного трансплантата на расстоянии 2-3 см выше привратника выявлены единичные эрозии размерами 2x3 мм, покрытые фибрином без каких-либо клинических проявлений. Эрозивные изменения эпителизовались при соблюдении диеты и приема прокинетики.

Отдаленные результаты эзофагогастропластики расценены нами как хорошие — 40 больных, удовлетворительные — 23 больных. К неудовлетворительному результату лечения мы отнесли случай трахеонеоэзофагеального свища.

В целом, сравнивая ближайшие и отдаленные результаты эзофагопластики, можно сделать заключение, что эзофагопластика трансплантатом, сформированным по ходу большой кривизны желудка является более совершенной. Искусственный пищевод, сформированный из желудочной трубки, хорошо замещает пищеводную функцию удаленного пищевода, при этом с течением времени ухудшения его функций не отмечено. При невозможности использования желудка в пластических целях может использоваться толстая кишка. У пациентов после эзофагоколонопластики чаще возникают различные патологические состояния, что приводит к ухудшению функционирования трансплантата в связи с выраженным рефлюксом, нарастающей гипотонией и его деформацией.

Таким образом, выбор трансплантата для замещения пищевода зависит от состояния пациента и решается индивидуально. Различные виды эзофагопластики у больных с доброкачественными заболеваниями пищевода обеспечивают пероральный прием пищи, что улучшает качество жизни.

Преимущественным способом оперативного лечения пациентов с доброкачественными заболеваниями пищевода является его экстирпация с эзофагогастропластикой.

Хорошие и удовлетворительные результаты имеют место более чем у 97% пациентов. У основной массы этих пациентов затруднений при приеме пищи нет или встречаются кратковременные затруднения.

Неудовлетворительные результаты встречаются в 2,18% случаев.

Все пациенты после эзофагопластики нуждаются в постоянном динамическом наблюдении для выявления и устранения нежелательных последствий операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бакиров А.А. Восстановительные операции при сочетанных ожоговых стриктурах пищевода и желудка // Хирургия. — 2001. — №5. — С. 18-24.
2. Джафаров Ч.М., Джафаров Э.Ч. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога // Вестник хирургии. — 2007. — №5. — С. 36-38.
3. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Чернооков А.Н. и др. Пластика пищевода толстой кишкой у больных ожоговыми стриктурами пищевода // Хирургия. — 2003. — №7. — С. 50-54.
4. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Черноусов Ф.А., Балалыкин В.А. Болезни искусственного пищевода.
5. Шипулин П.П., Мартынюк В.А., Байдан В.В., Саженко В.В. Сравнительная оценка различных способов эзофагогастропластики // Хирургия. — 2005. — №12. — С. 36-39.
6. Bassiouny I.E., Al-Ramadan S.A., Al-Nady A. Long-term functional results of transhiatal oesophagectomy and colonic interposition for caustic stricture // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2002. — №12 (4). — P. 243-247
7. Cheng B.C., Xia J., Liu X.P., et al. Observation on the long-term complications after esophageal replacement with colon. // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 45(2). — P. 118-20.
8. Chirica M., de Chaisemartin C., Munoz-Bongrand N., et al. Colonic interposition for esophageal replacement after caustic ingestion. // J. Chir. (Paris). — 2009. — P. 27.
9. De Delva P.E., Morse C.R., Austen W.G. Jr., et al. Surgical management of failed colon interposition. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2008. — Vol. 34(2). — P. 432-7.
10. DeMeester T.R., Johansson K.E., et al. Indications, surgical technique, and long-term functional results of colon interposition or bypass. // Ann. Surg. — 1988. — Vol. 208(4). — P. 460-74.
11. Gupta N.M., Gupta R. Transhiatal esophageal resection for corrosive injury. // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 239(3). — P. 359-63.
12. Farran-Teixidy L., Miry-Martín M., Biondo S., et al. Second time esophageal reconstruction surgery: coloplasty and gastroplasty. // Cir. Esp. — 2008. — Vol. 83(5). — P. 242-246.
13. Maish M.S., De Meester S.R. Indications and technique of colon and jejunal interpositions for esophageal disease. // Surg. Clin. North. Am. — 2005. — Vol. 85(3). — P. 505-514.
14. Matsuki A., Kanda T., Kosugi S., et al. Gastric tube interposition for corrosive esophagitis associated with pyloric stenosis. // Surg Today. — 2009. — Vol. 39(3). — P. 261-264.
15. Noguchi T., Uchida Y., Hashimoto T., et al. Reconstruction of the cervical esophagus by interposition of the transverse colon. // Nippon Geka Gakkai Zasshi. — 2001. — Vol. 102(9). — P. 647-52.

**Информация об авторах:** 630124, г.Новосибирск, ул. Гусинобродское шоссе д.17, кв. 56.

Тел.: 8 (383) 315-98-38 e-mail: evgenyidrob@inbox.ru  
Дробязгин Евгений Александрович — к.м.н., ассистент.

© ТРИФОНОВА М.А. — 2010

### ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ С НЕБАКТЕРИАЛЬНЫМ ТРОМБОТИЧЕСКИМ ЭНДОКАРДИТОМ

М.А. Трифонова

(Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. М.О. Маринкин, кафедра общей гигиены, гигиены детей и подростков, социологии медицины, зав. — д.м.н., д.соц.н., проф. А.В. Фидиркин)

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) с помощью опросника SF-36 у пациентов с антифосфолипидным синдромом и небактериальным тромботическим эндокардитом. Показано влияние заболевания на все компоненты здоровья, а также значение исследования КЖ для индивидуального мониторинга и комплексной оценки состояния здоровья пациента.

**Ключевые слова:** качество жизни, связанное со здоровьем; антифосфолипидный синдром; небактериальный тромботический эндокардит.

### HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INVESTIGATION SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS

М.А. Trifonova

(Novosibirsk State Medical University)

**Summary.** The results of the investigation of health-related quality of life (HRQoL) using SF-36 questionnaire in patients with antiphospholipid syndrome and nonbacterial thrombotic endocarditis are presented in the article. The influence of the disease on all the elements of health is demonstrated as well as importance of HRQoL investigation for individual monitoring and integrated health status assessment.

**Key words:** health-related quality of life; antiphospholipid syndrome; nonbacterial thrombotic endocarditis.

Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой клинко-лабораторный симптомокомплекс, при котором возможно развитие тромбозов с поражением сосудов любого типа, калибра и локализации, разнообразных форм акушерской патологии [1], а также ряда псевдосиндромов, среди которых — псевдоинфекционный или небактериальный тромботический (НБТЭ) эндокардит [4].

Значение исследования связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) показано практически для всех областей медицины [2], однако при АФС и его субтипе, сопровождающимся НБТЭ, КЖ остается неизученным.

**Цель работы:** Изучить состояние связанного со здоровьем КЖ у больных АФС с НБТЭ и продемонстрировать значение исследования КЖ.

#### Материалы и методы

В исследование включены 56 больных АФС (диагностические критерии ISTH [6]): 28 больных с НБТЭ (26 женщин, 2 мужчин; средний возраст  $\pm$ SD 44 $\pm$ 13 л., средняя длительность заболевания  $\pm$ SD 11 $\pm$ 9,5 л.) и 28 больных без НБТЭ (контрольная группа, сопоставимая с основной по полу, возрасту и длительности заболева-

ния). НБТЭ определялся как наличие экзогенных масс в области клапанного эндокарда по данным чрезпищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) при отсутствии набора критериев, позволяющих диагностировать инфекционный эндокардит (ИЭ) [5].

В качестве инструмента оценки КЖ использовалась русскоязычная версия опросника MOS SF-36 [2], разработанного на основе исследования Medical Outcomes Study (MOS) в США (J.E. Ware, 1992) [8]. Опросник состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизненная активность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллов, и более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Шкалы объединяются в два показателя: «физический компонент здоровья» (ФКЗ), включающий шкалы ФФ, РФФ, Б, ОЗ, и «психологический компонент здоровья» (ПКЗ), включающий шкалы ПЗ, РЭФ, СФ, Ж. Для подсчета значений общих показателей ФКЗ и ПКЗ, использовались алгоритмы, разработанные J.E. Ware и соавт. (1994) [7].

Для непрерывных (количественных) показателей оценивались средние (М), стандартные отклонения (SD), стандартные ошибки средних (m), медиана (Me), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения. При сравнительном анализе средних величин двух групп применялся критерий Стьюдента; статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистической обработки данных SPSS, версия 11.5.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования КЖ у больных АФС с НБТЭ (табл. 1) продемонстрировали статистически значимое снижение показателей КЖ практически по всем шкалам (за исключением шкалы РЭФ) в сравнении с сопоставимой по возрасту выборкой жителей г. Новосибирска [3].

Средние значения показателей КЖ для 8 шкал опросника колебались от 17,9 (шкала РФФ) до 50,2 баллов (шкала ФФ). Минимальные значения (0 баллов) были зафиксированы по 4 шкалам (РФФ, Б, Ж, РЭФ), максимальные (100 баллов) — по 2-м из них (РФФ, РЭФ). Наибольший разброс значений внутри шкалы отмечался в шкалах ФФ, РФФ, РЭФ и ПЗ, что подтверждается высокими значениями стандартных отклонений в этих шкалах. Полученная вариабельность значений, по-видимому, указывает на различный вклад заболевания в жизнь каждого пациента. Эти различия могут быть связаны, во-первых, с гетерогенностью и особенностями течения АФС в каждом конкретном случае, во-вторых, с влиянием личностных характеристик самого пациента. Последние могут оказывать положительное или отрицательное влияние на адаптацию к болезни.

Ранжирование шкал по средним значениям в убывающей последовательности выглядит следующим образом: ФФ, СФ, ПЗ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ, РФФ. Таким образом, наиболее скомпроментированными шкалами были шкалы ролевого функционирования, что отражает ограничение возможностей разнообразной деятельности в связи с последствиями заболевания. В свою очередь, это влечет необходимость значительно редуцировать или прекратить активность, направленную на обучение, работу и социальные взаимоотношения.

Статистически значимых различий по средним значениям показателей КЖ между основной и контрольной группой выявлено не было, что, по-видимому, может служить основанием для экстраполяции результатов исследования на всех больных АФС независимо от наличия НБТЭ.

Клиническое наблюдение больной Г., 45 лет. Схема

течения заболевания представлена на рис. 1. Больная Г. в январе 2008 г. поступила в кардиологическое отделение клиники с подозрением на инфекционный эндокардит (ИЭ). При ЭхоКГ обнаруживались вегетации различной степени давности на створках аортального клапана (АК) с минимальной аортальной регургитацией. В связи с отсутствием достоверных критериев ИЭ (отрицательная гемокультура, отсутствие признаков недостаточности кровообращения, анемии и др.) был диагностирован НБТЭ.

Из анамнеза было известно, что в августе 2007 г. больная перенесла флеботромбоз левой голени, в октябре — ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) и мелкоочаговый задне-боковой инфаркт миокарда левого желудочка. В то же время по данным ЭхоКГ были выявлены подвижные вегетации АК, что послужило основанием для констатации эмболического характера инсульта и инфаркта.

При осмотре обращали внимание признаки синдрома Рейно верхних и нижних конечностей, множественные подногтевые геморрагии, сетчатое ливедо конечностей, шумы не выслушивались.

Какие-либо конвенциональные факторы риска тромбозов (курение, прием оральными контрацептивов, гиперхолестеринемия, ожирение и др.) выявлены не были. Оказалось, что при исследовании системы гемостаза в 2007 г. дважды обнаруживался волчаночный антикоагулянт (ВА) в пограничных титрах. При повторном исследовании в 2008 г. отмечалось повышение титров ВА, признаки активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и внутрисосудистого свертывания крови.

В ноябре 2008 г. больная была консультирована ревматологом. Учитывая наличие «больших» (флеботромбоз, НБТЭ с системными эмболиями) и «малых» (сетчатое ливедо, признаки синдрома Рейно, подногтевые геморрагии) клинических признаков, повторного обнаружения антифосфолипидных антител (ВА) и отсутствия какого-либо ассоциированного аутоиммунного заболевания, был установлен диагноз первичного АФС и начата терапия непрямими антикоагулянтами (варфарин). Однако на фоне приема варфарина отмечалась резистентность: при увеличении дозы до 10 мг/сут. МНО не превышало 1,1 (целое МНО 2,0-3,0). Причиной резистентности оказался генетический полиморфизм цитохрома P450, ответственного за метаболизм варфарина. Кроме того, была выявлена гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Лечебная тактика была изменена с рекомендациями постоянного приема АСК 150 мг/сут. и проведения ежемесячных курсов низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

При контроле ЭхоКГ в январе 2009 г. сохранялись вегетации АК, при исследовании системы гемостаза — ВА, хотя уменьшились признаки внутрисосудистого свертывания.

В феврале 2009 г. больная перенесла транзиторную

Таблица 1  
Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у больных АФС с НБТЭ

Показатели качества жизни	М	SD	m	Me	Min	Max
ФФ	50,2	23,7	4,6	52,5	10	95
РФФ	17,9	29,5	5,7	0	0	100
Б	41,7	16,7	3,1	41	0	84
ОЗ	41,5	16,4	3,1	40	10	82
Ж	38,4	20,6	3,9	37,5	0	70
СФ	49,6	16,5	3,2	50	12,5	75
РЭФ	32,1	27,9	5,4	33,3	0	100
ПЗ	47,5	22,1	4,2	48	8	85
ФКЗ	34,5	8,1	1,6	33,3	19,3	49,4
ПКЗ	38,1	5,2	0,99	38,3	18,8	50,9

Таблица 2  
Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у больной Г.

Показатели качества жизни	1	2	3	M	SD	m
	XII-08	III-09	VI-09			
ФФ	30	25	50	35	13,23	7,64
РФФ	0	0	25	8,33	14,43	8,33
Б	62	64	74	66,67	6,43	3,71
ОЗ	40	35	50	41,67	7,64	4,41
Ж	55	35	55	48,33	11,55	6,67
СФ	62,5	62,5	62,5	62,5	0	0
РЭФ	33,3	33,3	0	22,2	19,23	11,1
ПЗ	56	28	36	40	14,42	8,33
ФКЗ	30,75	31,62	47,21	36,53	9,27	5,35
ПКЗ	44,64	35,29	31,25	37,06	6,87	3,96

ишемическую атаку в правой СМА, а в марте — ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Терапия была дополнена клопидогрелем и гепароидами (сулодексид). Однако на фоне лечения развился кожный геморрагический синдром — распространенные экхимозы, петехии, в связи с чем клопидогрель в апреле 2009 г. был отменен.

При осмотре в июне 2009 г. отмечалась легкая моторная афазия, сетчатое ливедо конечностей; подногтевые геморрагии, экхимозы, петехии отсутствовали. При исследовании системы гемостаза ВА не выявлен, нормаагрегация тромбоцитов, признаки незначительного внутрисосудистого свертывания.

Исследование КЖ по опроснику SF-36 проводилось в трех точках: 1 — в декабре 2008 г., когда был установлен диагноз АФС и начата патогенетическая терапия варфарином; 2 — в марте 2009 г. после рецидивирования тромбоземболических эпизодов, последовавших за отменой варфарина, когда лабораторно отмечалась персистенция ВА, при ЭхоКГ сохранялись признаки НБТЭ; 3 — в июне 2009 г., когда отмечалось стабильное состояние больной с некоторой положительной динамикой при исследовании системы гемостаза (отсутствие ВА, уменьшение признаков внутрисосудистого свертывания), после очередного изменения схемы лечения (отмена клопидогреля).

Результаты исследования КЖ представлены в табл. 2. Минимальные средние значения регистрировались по шкалам РФФ и РЭФ, максимальные — по шкалам СФ и Ж. Наибольший разброс показателей (по стандартному отклонению) отмечался по шкале РЭФ. При диагностике АФС (в 1-ой точке) пациентка хуже всего характеризовала свои возможности осуществления повседневной деятельности, связанные с ухудшением физического и эмоционального состояния (шкалы РФФ и РЭФ), однако показатели, описывающие жизненную активность (Ж), поддержание социальных контактов (СФ) и психическое благополучие (ПЗ), оставались достаточно высокими, в особенности, по сравнению со 2-й и 3-й точками. Отрицательной клинико-лабораторной динамикой и неэффективностью проводимой терапии (2-я точка) соответствовали 62,5% самых низких значений КЖ за весь период наблюдения, которые приходились на этот временной интервал, при этом показатели по шкалам ОЗ, Ж и ПЗ снизились более чем на 10 б. по сравнению с предшествующим измерением. Среднее значение  $\pm$ т всех показателей в 3-ей точке (44,1 $\pm$ 8,2 баллов) было выше на 1,8 баллов и 8,7 баллов, чем в 1-ой (42,3 $\pm$ 7,5 баллов) и

Проявления заболевания	VIII-07	X-07	I-08	XII-08	II-09	III-09	VI-09
Флеботромбоз	▲						
Инфаркт миокарда		●					
НБТЭ		■	■	■	■	■	■
ИИ		★				★	
ТИА					★		
Синдром Рейно		—	—	—	—	—	—
Сетчатое ливедо		—	—	—	—	—	—
ПГ		●			●		●
ВА	▲	▲	▲	▲	▲		
<i>Лечение</i>							
Варфарин				■			
АСК					■	■	■
Клопидогрел						■	
Эноксипарин			■	■	■		
Сулодексид						■	■
Точки измерения КЖ				+		+	+

Рис. 1. Схема течения болезни больной Г.

Примечание: НБТЭ — небактериальный тромботический эндокардит, ИИ — ишемический инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ПГ — подногтевые геморрагии, ВА — волчаночный антикоагулянт, АСК — ацетилсалициловая кислота.

2-ой (35,4 $\pm$ 7,3 баллов) точках, соответственно.

В оценке своего состояния здоровья больной Г. за период наблюдения отмечалась тенденция к повышению показателей, относящихся к физическому аспекту здоровья и снижению показателей его психосоциального компонента (табл. 2). При этом наблюдались своеобразные «ножницы»: в начале наблюдения в большей степени страдали показатели ФКЗ, чем ПКЗ (1-я точка), далее объективно зафиксированному ухудшению состояния больной (повторные эпизоды системных эмболий, персистенция ВА и отсутствие регресса клапанных изменений) (2-я точка) соответствовало снижение ПКЗ и сохранение низких значений ФКЗ, а при стабилизации состояния больной (3-я точка) среднее значение ПКЗ оказалось ниже, чем ФКЗ.

Особенностями оценки больной Г. состояния своего здоровья были минимальная выраженность болевого синдрома (шкала Б) и сохранение стабильного уровня социального функционирования (общения).

В целом динамика ФКЗ коррелировала с изменениями в течении заболевания, а такие факторы, как сложность подбора безопасной и эффективной терапии, необходимость повторных госпитализаций, выполнения врачебных назначений, осознание тяжести заболевания, по-видимому, оказали влияние на прогрессивное ухудшение показателей психического аспекта здоровья.

Таким образом, АФС с НБТЭ оказывает влияние на все компоненты здоровья: физический, психический и социальный. Наибольшее влияние прослеживается в отношении ролевой (повседневной) активности.

На примере больной Г. показано, что использование опросника SF-36 у больных АФС с НБТЭ позволяет зарегистрировать и количественно оценить изменения КЖ на протяжении наблюдения, а также выделить показатели, играющие наибольшее значение в обусловленном лечением изменении КЖ. Исследование КЖ может служить важным компонентом комплексной оценки состояния здоровья пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биденко М.А., Калягин А.Н., Новохатько О.И. Антифосфолипидный синдром как причина возникновения инсульта. // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2007. — Т. 73. №6. — С. 87-90.  
2. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — 2-е изд. — М., 2007. — с.

3. Симонова Г.И., Богатырев С.Н., Горбунова О.Г., Щербакова Л.В. Качество жизни населения Сибири (популяционное исследование). // Бюлл. СО РАМН. — Т. 122, № 8. — С. 52-55.  
4. Hughes syndrome: Antiphospholipid syndrome / Ed M. A. Khamashta. — London; Springer-Verlag, 2006. — p.  
5. Li J. S., Sexton D. J., Mick N., et al. Proposed modifications to

the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 30. — P. 633-638.

6. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 295-306.

7. Ware J. E. Jr, Kosinski M., Keller S. D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. — 1994.

8. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. — 1993.

**Информация об авторах:** 630089 Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 243, кв. 115.

Трифорова Мария Александровна — аспирант.

Тел. 8-913-375-67-55, 8 (383) 2677749. E-mail: maria\_trif@mail.ru

© РАЗДОРСКИЙ В.В., КОТЕНКО М.В., МАКАРЬЕВСКИЙ И.Г. — 2010

## ОСОБЕННОСТИ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЙ СТЕПЕНЬЮ АТРОФИИ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ

В.В. Раздорский<sup>1</sup>, М.В. Котенко<sup>1</sup>, И.Г. Макарьевский<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

<sup>2</sup>Стоматологическая клиника «Жемчуг», г.Санкт-Петербург, гл. врач — к.м.н. И.Г. Макарьевский)

**Резюме.** В лечении 206 пациентов с тотальной адентией обеих челюстей (22), верхней челюсти (95), односторонними и двусторонними дефектами верхнего (57), нижнего (23) и обоих зубных рядов (9) в условиях выраженной атрофии беззубых сегментов альвеолярных отростков использован метод субпериостальной экспресс-имплантации. Моделирование субпериостальных имплантатов выполняли с учетом патологии зубочелюстно-лицевой системы. Хорошие функциональные и эстетические результаты лечения в сроки 3-5 лет получены в 97,1% случаях.

**Ключевые слова:** адентия, субпериостальная имплантация, моделирование.

## CHARACTERISTICS OF IMPLANTATION IN PATIENTS WITH ALVEOLAR RIDGE HIGH-DEGREE ATROPHY

V. Razdorsky<sup>1</sup>, M. Kotenko<sup>1</sup>, I. Mackaryevsky<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education; <sup>2</sup>Dental clinic "Zhemchug", St. Petersburg)

**Summary.** In treatment of 206 patients with following conditions: total adentia of both jaws (22), upper jaw adentia (95), unilateral and bilateral defects of upper (57), lower (23) and both dentitions (9) in alveolar ridges toothless segment apparent atrophy conditions subperiosteal express-implantation method was used. Subperiosteal implants positioning was performed considering dentoalveolar-facial system pathology. Good functional and aesthetic results were reached during 3-5 years in 97.1% cases.

**Key words:** adentia, subperiosteal implantation, positioning.

У пациентов с критическим уменьшением объема кости альвеолярного отростка использование внутрикостных имплантатов в качестве опоры несъемного протеза без предварительной костной пластики невозможно. Кроме того, эффективность костнопластических методов при высоких степенях атрофии (высота кости под верхнечелюстным синусом 2-3 мм) становится сомнительной [2, 4, 6, 8].

Практический опыт несъемного протезирования с опорой на субпериостальные имплантаты свидетельствует о перспективности этого метода лечения пациентов с частичной и тотальной адентией [1, 3, 5, 8]. Однако известно, что кость не приспособлена к восприятию сил сжатия, атрофия альвеолярного отростка может усиливаться в результате жевательного давления, направленного преимущественно на альвеолярный отросток. Рациональное распределение опорных элементов имплантата, особенности моделирования субпериостальных конструкций в зависимости от анатомо-топографических условий верхней челюсти, состояния костной ткани слизистой, окклюзионных нарушений в литературе практически не отражены [1, 5, 7, 8].

**Цель исследования:** изучить особенности моделирования субпериостальных имплантатов и эффективность имплантации у пациентов с вторичной адентией челюстей.

### Материалы и методы

С 2006 по 2009 гг. в амбулаторных условиях стоматологической клиники ГОУ ДПО НГИУВ Росздрава с использованием метода субпериостальной экспресс-имплантации пролечено 206 пациентов с тотальной и частичной вторичной адентией.

Метод экспресс-имплантации позволил исключить потерю коррекции субпериостального имплантата с костью, нередкого негативного явления при изготовлении имплантата по стереолитографической модели челюсти и классическом выполнении субпериостальной имплантации в два этапа, создать дополнительные ретенционные пункты в кости для фиксации имплантата, выполнить пазы под надкостные элементы субпериостального имплантата с целью их погружения в кортикальную кость [5, 8]. Для изготовления субпериостальных имплантатов у 166 (80,6%) больных использовали сплав «Реманиум-2000», в 40 (19,4%) случаях — титан.

При моделировании субпериостальных имплантатов у пациентов с уплощенным альвеолярным отростком увеличивали площадь альвеолярного и небного крыльев имплантата с заведением в клыковую ямку и на небный отросток. Создавали перфорационные отверстия для врастания рубцовой ткани между слизистой оболочкой и костью. Использовались максимально большое число ретенционных пунктов, в том числе искусственно созданных (рис. 1).

При моделировании субпериостальных конструкций учитывали, помимо высоты альвеолярного отростка, состояние кортикальной кости. Для перераспределения жевательных нагрузок на ослабленную кость увеличивали количество опорных головок (2 опорные головки на 3-4 единицы отсутствующих зубов). При необходимости латерализации головок увеличивали количество перекидных лент — на 1 опорную головку до 4 перекидных лент. При толщине кортикальной пластинки более 2 мм на всем протяжении альвеолярного отростка в зоне дефекта устанавливали одну опорную головку на две единицы утраченных зубов.

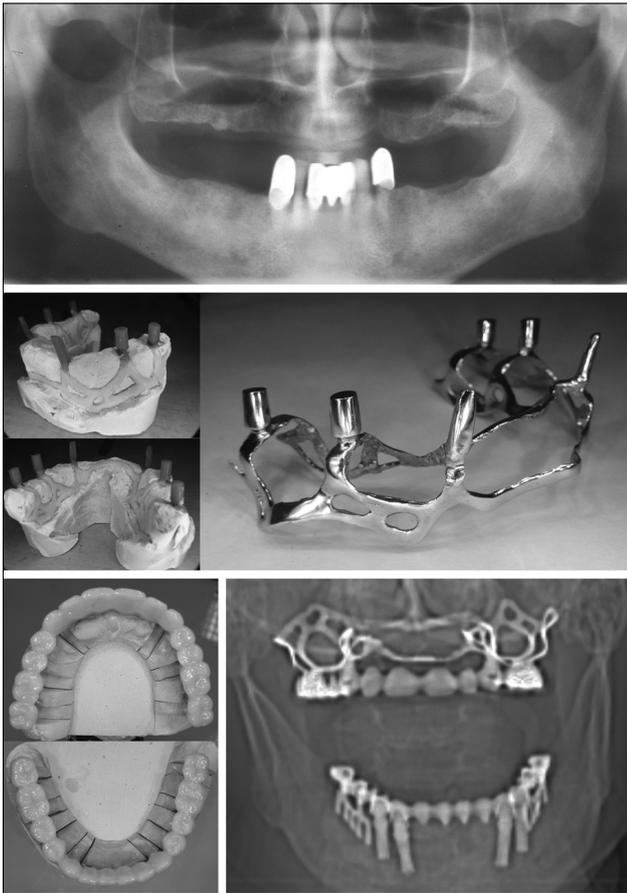


Рис. 1. Этапы лечения пациента К., 50 лет, с применением метода субпериостальной экспресс-имплантации: а — ортопантомограмма до лечения; б — восковые аналоги имплантата и готовая конструкция перед имплантацией; в — виды протезов на модели; г — томограмма челюстей через 4 года после имплантации.

Расхождение радиуса альвеолярных дуг компенсировали латерализацией положения опорных головок, при этом утолщали до 1-1,5 мм перекидные ленты, и увеличивали площадь небного и вестибулярного опорных крыльев имплантата с утолщением до 1,5 мм вестибулярного крыла. В этом случае при изготовлении протеза сглаживали вестибулярные углы коронки. Незначительное расхождение верхней и нижней альвеолярных дуг компенсировали наклоном опорных головок в щечную сторону с утолщением вестибулярного крыла. Параллельность положения головок проверяли в параллелографе.

Для восстановления межальвеолярной высоты увеличивали площадь опоры крыльев, утолщали перекидные ленты до 1,5 мм, увеличивали количество опорных головок.

При толщине слизистой более 3 мм в области локального изъятия альвеолярного отростка удлиняли щечную часть опорной головки с минимизацией площади имплантно-десневое прикрепления. В этом случае предусматривали увеличение количества перекидных лент.

При моделировании субпериостального имплантата нижней челюсти с целью обеспечения его стабилизации площадь вестибулярного опорного крыла с перфорационными отверстиями увеличивали с заведением к углу нижней челюсти, орально нижний контур имплантата доводили до уровня прикрепления мышц дна полости рта.

У 22 (10,7%) больных с тотальной адентией обеих челюстей в 8 (36,4%) случаях (у пациентов со значительной атрофией преимущественно блоковых отделов верхней и нижней челюстей) первым этапом выполнена субпериостальная экспресс-имплантация, у 14 больных уста-

новлены внутрикостные конструкции. В первую очередь выполняли операцию на нижней челюсти.

После заживления операционной раны, снятия швов и спадения отека (через 14-20 дней) выполняли субпериостальную экспресс-имплантацию на верхней челюсти. Протезирование временными мостовидными протезами из термопластмассы было завершено через 5 недель после окончания имплантации. Постоянные металлокерамические протезы устанавливали через 7-8 месяцев.

У 95 (46,1%) пациентов с тотальной адентией верхней челюсти и частичной нижней, также в первую очередь выполняли имплантацию внутрикостных дентальных конструкций, а через 7-10 дней субпериостальную экспресс-имплантацию на верхней челюсти. У 89 (43,2%) больных с односторонними и двусторонними концевыми дефектами верхней челюсти (57), нижней челюсти (23) и обоих зубных рядов (9). С целью усиления стабильности протезно-имплантатной системы в опору протеза включали соседние с дефектом зубы, либо полноразмерный внутрикостный имплантат. Протезирование временными протезами завершали через 4-5 недель после операции имплантации.

### Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде у всех 206 пациентов осложнений не было. В сроки 3-5 года после протезирования осмотрено 139 (67,5%) из 206 оперированных с применением субпериостальных имплантатов.

У 1 (0,7%) пациента с двухсторонними дефектами зубного ряда верхней челюсти в связи с недооценкой состояния тканей пародонта фронтальных зубов, не включенных в протез, потребовалось их удаление

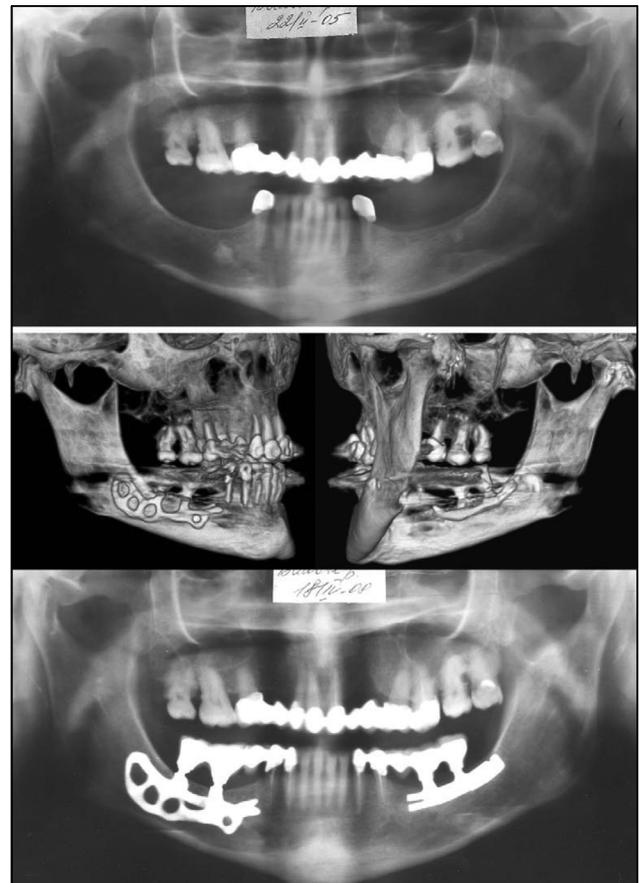


Рис. 2. Фото рентгенограмм пациента В., 47 лет: до лечения, концевые дефекты нижнего зубного ряда, выраженная атрофия альвеолярного отростка справа; б — через три года после имплантации, справа установлен субпериостальный имплантат, слева — внутрикостный О.Н.Сурова.

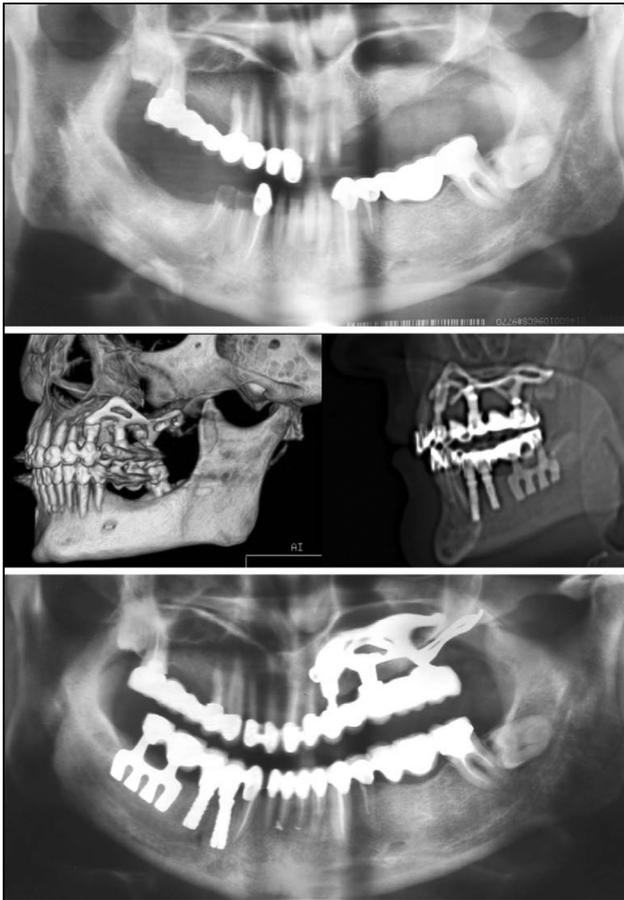


Рис. 3. Фото рентгенограмм пациентки Е., 47 лет: а — ортопантограмма до лечения, дефекты боковых сегментов верхней челюсти слева со значительной атрофией альвеолярного отростка и нижней челюсти справа; б — контрольная томография после имплантации; в — ортопантограмма через 5 лет после лечения.

вследствие подвижности II степени. В лунки 5 удаленных зубов установлены четырехкорневые имплантаты с памятью формы, выполнено протезирование с опорой на дентальные конструкции. Результат признан неудовлетворительным. 3 (2,2%) пациентов с установленными тотальными имплантатами были недовольны необходимостью ограничивать температурный режим пищи. Результат реабилитации признан удовлетвори-

тельным. У 135 (97,1%) пациентов, таким образом, метод имплантации с применением субпериостальных имплантатов в качестве опор несъемного протеза по материальным затратам, срокам лечения, программируемости результатов реабилитации пациентов с высокой степенью атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти (высота в подсинусной области менее 3-5 мм) является весьма перспективным.

Таким образом, метод субпериостальной экспресс-имплантации при высоких степенях атрофии альвеолярной кости, адаптированный к нарушениям функциональной окклюзии, позволяет провести несъемное протезирование и получить хорошие результаты у 97,2% пациентов. При моделировании субпериостальных имплантатов площадь опорных крыльев и количество перфорированных отверстий, ретенционных пунктов увеличивают в зависимости от степени выраженности альвеолярного отростка за счет использования для фиксации конструкции бугров верхней челюсти, клыковых впадин, небного отростка. Количество опорных головок для протеза, число перекидных лент на одну опорную головку субпериостального имплантата определяют в соответствии с состоянием компактной кости альвеолярного отростка верхней челюсти. Вестибулярное смещение опорных головок на перекидных лентах (латерализацию) наконечной конструкции и их наклон определяют в соответствии со степенью расхождения альвеолярных дуг верхней и нижней челюстей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бессонов, В. И., Российский П. В. Субпериостальная имплантация: Лечение, возможные осложнения, отдаленные результаты // Клиническая имплантология и стоматология. — 2001. — № 1-2. — С. 41-43.
2. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клиническое применение / Под ред. Ф.Ф. Альфаро. — М.: Азбука, 2006. — 235 с.
3. Сузов О. Н. Зубное протезирование на имплантатах. — М.: Медицина, 1993. — 204 с.
4. Сузов О. Ренессанс субпериостальной имплантации? // Новое в стоматологии. — 2009. — №1 (157). — С. 1-5.
5. Сузов О. Современная практика субпериостальной имплантации // Новое в стоматологии. — 2009. — №4 (160). — С. 1-26.
6. Хватова В.А. Клиническая гнатология. — М.: Москва, 2005. — 295 с.
7. Ховат А.П., Джей Канн Н., Джей Барретт Н.В. Окклюзия и патология окклюзии. — М.: Азбука, 2005. — 235 с.
8. Weiss Ch. M., Weiss A. Principles and practice of implant dentistry. — St. Louis: Mosby, 2001. — 447 p.

**Информация об авторах:** 654034, г.Новокузнецк, ул.Шестакова, 14. Тел./факс (3843) 37-73-84,

Котенко Мария Викторовна — аспирантка. E-mail: lotos200@mail.ru;

Раздорский Владимир Викторович — к.м.н., докторант кафедры, ведущий врач стоматолог-имплантолог  
Стоматологической клиники «Евростоматология» г.Барнаул Алтайского края, ул.Ленина, 127а.

Тел.: (3852) 36-17-10, e-mail: eurostom@list.ru ;

Макарьевский Илья Григорьевич — к.м.н., главный врач стоматологической клиники «Жемчуг»,  
193024, г.Санкт-Петербург, пр.Невский, д.141. Тел./факс: (812) 717-57-59, e-mail: karatedu@rambler.ru;

© АРСЕНОВА И.А, БАУЭР А.М, ГОЛОВНЕВ В.А, ТРОФИМОВ А.С, ПОЗДНЯКОВА С.В. — 2010

#### ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВЕСТИБУЛОПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ХИТОЗАНА

И.А. Арсенова<sup>1</sup>, А.М. Бауэр<sup>2</sup>, В.А. Головнев<sup>1</sup>, А.С. Трофимов<sup>2</sup>, С.В. Позднякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин, кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, зав. — д.м.н., проф. А.А. Ильин; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Шкурупий; кафедра фармакологии, зав. — д.м.н., проф. О.Р. Грек;

<sup>2</sup>Муниципальное управление здравоохранения стоматологическая поликлиника № 1 г. Новосибирска, гл. врач — Н.И. Бородина).

**Резюме.** Данная статья посвящена проблеме заживления раневых поверхностей после вестибулопластических операций. На основании данных клинических, морфологических исследований было установлено, что использова-

ние хитозана при вестибулопластике является более эффективным методом ведения донорских ран, чем вестибулопластика без применения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** вестибулопластика, хитозан, эпителизация ран.

## PARTICULARITIES OF WOUND EPITHELIZATION IN DIFFERENT VESTIBULOPLASTY WITH THE USE OF CHITOSAN

I.A. Arsenova<sup>1</sup>, A.M. Bauer<sup>2</sup>, V.A. Golovnev<sup>1</sup>, A.S. Trofimov<sup>2</sup>, S.V. Pozdnyakova<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University; <sup>2</sup>Novosibirsk Dental clinic № 1)

**Summary.** This article is devoted to the problem of wound regeneration after vestibuloplasty. On the basis of clinical and morphological data it has been established that the use of «Chitozan» in vestibuloplasty is more effective method of wound treatment than vestibuloplasty without using any remedies.

**Key words:** vestibuloplasty, «Chitozan», wound epithelization.

Востребованность вестибулопластических операций при заболеваниях пародонта, аномалиях прикуса, дефектах зубных рядов и т.д., по мнению различных авторов составляет 8-62 % [1, 5, 11]. Наиболее часто в клинической практике применяются методики с вторичной эпителизацией раневых поверхностей, которые обладают рядом недостатков. К основному недостатку данных методик можно отнести наличие раневой поверхности площадью 10-13 см<sup>2</sup> в области альвеолярного отростка или нижней губы, которая эпителизируется в течение 14-21 суток после операции в зависимости от величины дефекта. Длительно незаживающие раневые поверхности, могут приводить к развитию выраженных слизистых тяжей и рубцовых деформаций преддверия, а также к рецидиву [1, 3, 5]. В последние годы появились препараты, которые оказывают местностимулирующее действие на процессы регенерации. К таким препаратам относится хитозан. Однако, изучение влияния хитозанового геля на процессы заживления и эпителизации хирургических ран мягких тканей полости рта при углублении мелкого преддверия не проводились. В связи с этим возникает необходимость разработки и изучения новых методов, направленных на ускорение процессов эпителизации раневых поверхностей при вестибулопластике с вторичной эпителизацией раневых поверхностей.

**Цель работы.** Провести сравнительную клиническую оценку и дать морфологическое обоснование применения хитозанового геля при лечении хирургических ран после вестибулопластических операций.

### Материалы и методы

Нами было выполнено 52 вестибулопластические операции с вторичной эпителизацией раневых поверхностей, из них 32 операции — с применением хитозана и 20 операций — без применения кератопластических препаратов (контрольная группа). Среди прооперированных пациентов было 29 женщин и 23 мужчины в возрасте от 16 до 64 лет с различными патологическими процессами зубочелюстной системы. Из них у 6 человек мелкое преддверие полости рта сочеталось с полной адентией челюстей, у 20 — с частичной адентией, у 19 — с заболеваниями пародонта и у 7 с аномалиями прикуса. Нами были выполнены следующие методики: по А. Edlan, B. Mejchar — 27 операций, по Н.В. Clark — 9, по М.О. Schmid — 16.

Контроль за состоянием пациентов проводился путем клинического наблюдения на 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21-е сутки после операции и через 1, 3, 6 месяцев. Отдаленные сроки наблюдения составили от 1 года до 3 лет после операции.

Для оценки физиологического состояния слизистой оболочки в послеоперационный период использовался индекс дифференцировки клеток эпителия (ИДК) (Г.В. Банченко с соавт., 1987). Материалом для светоптического исследования служили мазки со слизистой оболочки полости рта до и на 21-е сутки после вестибулопластики. Цитологическое исследование проводилось при помощи биологического рабочего микроскопа

«ЛАБОВАЛ 3» при увеличении (окуляр×10, ×16, ×200, ×600, бинокулярная приставка 1,6×, объектив 16×, 40×). Мазки окрашивали гематоксилином и эозином, по Май-Грюнвальд и Романовскому-Гимза. ИДК рассчитывали по формуле:

$$A = 1a + 2b + 3v + 4г + 5д + 6е,$$

где А — индекс дифференцировки клеток, 1-6 — цифровые обозначения степеней дифференцировки клеток, а, б, в, г, д, е — процент клеток соответствующей дифференцировки [4].

Для определения фазы течения раневого процесса после вестибулопластических операций проводилось исследование цитологических отпечатков по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (1942) [8]. Для точного представления о динамике процесса клеточный состав выражали в процентах, подсчитывая от 100 до 300 клеток в различных местах препарата в зависимости от однородности клеточного состава. Исследование проводилось на 3, 5, 7, 14, сутки после операции, всего было исследовано 120 цитогрaмм.

Для анализа заживления ран после вестибулопластик с вторичной эпителизацией раневых поверхностей в контрольной и исследуемой группах было проведено динамическое измерение площади раневой поверхности по методу Л.Н. Поповой (1942) на 1, 3, 5, 7, 10, 14-е сутки после операции. Данный метод заключается в измерении площади раны при помощи миллиметровой бумаги и подсчете процента уменьшения площади раневой поверхности за сутки по отношению к предыдущему результату по формуле:

$$S = (S - S_n) \times 100 / S \times t.$$

где S — величина площади раны при предшествующем измерении, S<sub>n</sub> — величина площади раны в настоящий момент, t — число дней между измерениями [8].

Статистическая обработка результатов проведена непараметрическим методом с использованием критерия Фишера Сравнение двух и более частот проводились с использованием критерия χ<sup>2</sup> Пирсона. Вычисления проводились с использованием электронных таблиц Excel, а также пакета статистических программ SPSS 9.0 для среды Windows.

### Результаты и обсуждение

Согласно проведенному нами исследованию, после вестибулопластик с применением хитозана сокращение площади раневой поверхности составило 5,3±0,5% за 1 сутки, что достоверно выше, чем результаты вестибулопластик с вторичной эпителизацией раневых поверхностей без использования лекарственных средств — 4,2±0,8% за 1 сутки (χ<sup>2</sup> = 5,54, df=102, p=0,018), что говорит о более быстрой эпителизации раневых поверхностей при применении хитозана.

Индекс дифференцировки клеток до операции в области преддверия полости рта составил 485±32. При определении индекса дифференцировки клеток на 21-е сутки после вестибулопластики в исследуемой группе он составил 540 ± 16 а в контрольной — 495 ± 6 (χ<sup>2</sup> = 3,85, v = 102, p = 0.049). Более быстрая дифференцировка клеток эпителия свидетельствует об ускорении про-

Таблица 1

Значения индекса дифференцировки клеток после вестибулопластических операций (Me Q25 Q75)

Ведение донорских ран		Кол-во операций	ИДК после операции		
			Me	Q25	Q75
С применением хитозана	по А. Edlan, В. Mejchar	18	540	528	552
	по Н.В. Clark	6	540	535	545
	по М.О. Schmid	8	532	526	538
Без применения хитозана	по А. Edlan, В. Mejchar	11	505	495	515
	по Н.В. Clark	2	482	480	484
	по М.О. Schmid	7	495	489	501

Где Me — медианное значение показателя,  
Q25 — нижний квартиль (25%),  
Q75 — верхний квартиль (75%).

цессов заживления в исследуемой группе. Данные ИДК после вестибулопластических операций представлены в таблице 1.

При проведении цитологического исследования препаратов исследуемой группы на 3-4 день после операции количество нейтрофилов составляло 40-65%, тканевых недифференцированных полибластов — 20-35%, фибробластов, лимфоцитов, эндотелия и макрофагов — 5-15%. Микроорганизмы присутствовали в небольшом количестве в состоянии активного фагоцитоза, отмечалась краевая островковая эпителизация, что свидетельствовало о переходе фазы воспаления в фазу регенерации и указывало на ускорение процесса эпителизации в исследуемой группе. Схожая цитологическая картина наблюдалась в контрольной группе только на 5-6 день после операции.

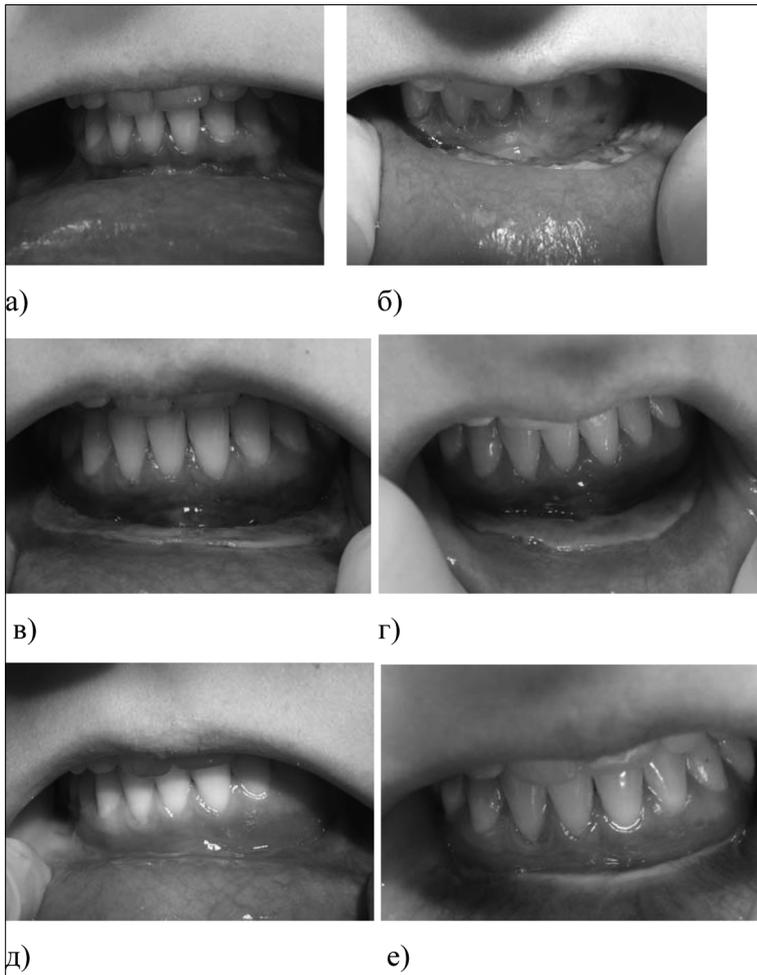


Рис. 1. Преддверие полости рта: а) до операции, б) 1-е сутки после операции, в) 3-и сутки после операции, г) 7 суток после операции, д) 14 суток после операции, е) 19 суток после операции.

При сравнении сроков эпителизации в исследуемой и контрольной группах нами было установлено, что при применении хитозана после вестибулопластических операций на раневых поверхностях сроки полного заживления и эпителизации составили  $19 \pm 1,15$  суток, а в группе без применения лекарственных средств —  $21 \pm 1,35$  суток. Таким образом, на основании проведенного нами исследования было установлено, что эпителизация раневых поверхностей после вестибулопластик с использованием хитозана происходит на 2 суток раньше, чем после вестибулопластических операций без применения лекарственных средств.

Проведенное нами исследование показало, что применение хитозана на раневых поверхностях слизистой оболочки полости рта способствует сокращению фазы воспаления и более быстрому переходу в фазу регенерации, а следовательно более быстрой эпителизации, что подтверждают данные ряда авторов [5, 8, 13]. В связи с этим, применение данного препарата может быть показано после вестибулопластических операций с вторичной эпителизацией раневых поверхностей с целью наиболее быстрого сокращения площади донорских ран и их полной эпителизации в наиболее ранние сроки по сравнению с традиционными методиками без использования лекарственных средств. Данный препарат удобен в использовании, не обладает неприятным вкусом или запахом, относительно недорогой, что также делает его доступным для пациентов.

**Клинический пример:** Пациентка Б., 22 года, находилась на лечении в хирургическом отделении МУЗ «Стоматологическая поликлиника №1» в январе 2008 г. с диагнозом: хронический генерализованный катаральный гингивит в стадии ремиссии, мелкое преддверие полости рта в области нижней челюсти.

Объективно: лицо симметрично, открывание рта свободное. Слизистая оболочка преддверия полости рта в области нижней челюсти бледно-розового цвета, глубина преддверия полости рта в области нижних резцов — 3 мм., в области 43, 44, 45, 33, 34, 35 — 2 мм (рис. 1а). ИДК до операции — 482.

Проведена вестибулопластика по А. Edlan, В. Mejchar в области нижней челюсти.

На первые сутки после операции на поверхности раны определялось небольшое количество фибрина (рис. 1б), площадь раневой поверхности составляла  $12 \text{ см}^2$ . С первых суток пациентке рекомендованы аппликации геля «Хитозан» на раневую поверхность в области нижней губы 3 раза в день на 20 минут.

При осмотре на 3 сутки после операции (рис. 1в) Площадь раневой поверхности составила  $10,7 \text{ см}^2$  сокращение площади раневой поверхности —  $10,9\%$ . При цитологическом исследовании количество нейтрофилов составляло 65 %, тканевые недифференцированные полибласты — 30%, фибробласты, лимфоциты, эндотелия и макрофаги — 5%. Определялось небольшое количество микроорганизмов в состоянии активного фагоцитоза, отмечалась краевая островковая эпителизация.

На 7 сутки после операции (рис. 1г) площадь раневой поверхности составила  $7,5 \text{ см}^2$  сокращение площади раневой поверхности —  $37,1\%$ . При цитологическом исследовании определялось 55% нейтрофилов, 33% тканевых недифференцированных полибластов, 12% фибробластов, лимфоцитов, эндотелия и макрофагов.

На 14 сутки после операции (рис. 1д) площадь раневой поверхности составила  $3,1 \text{ см}^2$

сокращение площади раневой поверхности — 74,2%. Согласно данным цитологического исследования было выявлено 50% нейтрофилов, 35% тканевых недифференцированных полибластов, 15% фибробластов, лимфоцитов, эндотелия и макрофагов.

На 19 сутки после операции наблюдалась полная эпителизация раневой поверхности (рис. 1е). ИДК составил 542.

Проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Уменьшение площади раневой поверхности при вестибулопластических операциях с вторичной эпителизацией раневых поверхностей с применением хитозана выше на 0,8% за сутки, чем без использования лекарственных средств ( $p=0,018$ )

2. Окончательная эпителизация раневой поверхности после вестибулопластик с применением хитозана

происходит на 2 суток раньше (ИДК =  $537,3 \pm 9$ ), чем без применения лекарственных средств (ИДК =  $494 \pm 6$ ). ( $p = 0,049$ )

3. Цитологическое исследование показало, что применение хитозана на раневых поверхностях после вестибулопластических операций способствует более быстрому переходу фазы воспаления в фазу регенерации, что ускоряет процессы заживления донорских ран.

Таким образом, вестибулопластические операции с вторичной эпителизацией раневых поверхностей с применением хитозана статистически достоверно эффективнее, чем вестибулопластические операции без применения лекарственных средств, что является основанием для рекомендации этого препарата к использованию в клинической практике для ускорения процессов заживления раневых поверхностей слизистой оболочки полости рта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсенова И. А. Вестибулопластика. — Новосибирск: Церес, 2007. — 124 с.
2. Безрукова А.П. Хирургическое лечение заболеваний пародонта. — М.: Медицина, 1987. — 137-139с.
3. Бородулина И.И. Вестибулопластика в комплексном лечении заболеваний пародонта. Обзор // Рос. стоматол. журн. — 2005. — № 2. — С. 51-52.
4. Быкова И.А., Агаджанян А.А., Банченко Г. В. Цитологическая характеристика отпечатков слизистой оболочки полости рта с применением индекса дифференцировки клеток // Лаб. дело. — 1987. — № 1. — С. 33-35.
5. Грудянов А.И. Степанов А.Е. Критерии оценки лечения мелкого преддверия полости рта // Пародонтология. — 1998. — № 3. — С. 37-39.
6. Достовалова А.И. Лечение больных с ожогами лица II-III А степени гелем хитозана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2004. — 13 с.
7. Коэн Э. Атлас косметической и реконструктивной пародонтологической хирургии. — Онтарио, 1994. — 416 с.
8. Кузин М.И. Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. — М.: Медицина, 1990. — 174-177 с.
9. Леонов Д.В. Этиопатогенетическое обоснование применения биологически активных добавок «Хитозан с серебром» и «Литовит» в комплексной терапии хронического катарального гингивита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2003. — 14 с.
10. Покровская М.П., Макаров М.С. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны. М., 1942. — 48 с.
11. Утюж А.С. Показания и методы коррекции мелкого преддверия рта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2000. — 22 с.
12. Шомина С.А. Применение хитозана в лечении острых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тверь, 2002. — 9 с.
13. Edlen A. Mejchar B. Plastic surgery of the vestibulum in periodontal therapy // Int. Dent. J. — 1963. — Vol. 13. — P. 593.
14. Howling G.I., Dettmar P.W., Goddard P.A., Hampson F.C., Dornish M., Wood E.J. The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro // Biomaterials. — 2001. Nov. 22, №22. — P. 2959-2966.
15. Kim H.J., Lee H.C., Oh J.S., Shin B.A., Oh C.S., Park R.D., Yang K.S., Cho C.S. Polyelectrolyte complex composed of chitosan and sodium alginate for wound dressing application // J Biomater Sci Polym. — 1999. Vol. 10, № 5. — P. 543-556.
16. Schmid M.O., West J. The subperiosteal vestibular extension: Literature review, rationale and technique // Soc. Periodontol. — 1976. — № 6. — P. 31-33.

**Информация об авторах:** 630099, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: a\_bauer@mail.ru

Арсенова Ирина Александровна — профессор,

Бауэр Анна Михайловна — врач-стоматолог.

Головнев Владимир Андреевич — д.м.н., профессор кафедры.

Трофимов Антон Сергеевич — к.м.н., врач-стоматолог МУЗ СП № 1.

Позднякова Светлана Васильевна — д.м.н., профессор кафедры.

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. — 2010

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЭРОИОНОВ В СЕРЕДИНЕ XX СТОЛЕТИЯ: ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

*Е. В. Шевченко, А. В. Коржуев*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. — д.б.н., проф. Е.В.Шевченко)

**Резюме.** В статье прослеживаются основные этапы внедрения аэроионотерапии в клиническую практику.  
**Ключевые слова:** аэроионы, история развития аэроионотерапии.

### INVESTIGATION OF POSSIBILITIES OF AIR IONS' THERAPEUTIC APPLICATION IN THE MIDDLE OF 20<sup>TH</sup> CENTURY: HISTORIC REVIEW

*E. V. Shevchenko, A. V. Korzhuev*  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article the main stages of aeroionotherapy introduction into the clinical practice are shown.  
**Key words:** air ions, history of development, aeroionotherapy.

Первые указания на лечебное применение искусственно ионизированного воздуха встречается в работе Стефенса, опубликованной в Лейпциге в 1910 году. Для получения аэроионов Стефенс использовал разряд слабо заряженного индуктора. Он рекомендовал аэроионизацию как метод лечения заболеваний суставов — ревматизма и подагры. Работы Стефенса, однако, оказались забытыми, а проблема аэроионотерапии оставлена до 1923-1926 гг., когда Кестнер и Пикард провели обстоятельное физиологическое и клиническое изучение лечебного действия ионизированного воздуха. И хотя наблюдения этих авторов методически плохо обоснованы и клинически недостаточно аргументированы, их работы интересны в том отношении, что они положили начало широкому применению ионизированного воздуха как лечебного фактора.

В дальнейшем аэроионизация применялась при лечении гипертонии, бронхиальной астмы, ревматизма, мигрени, туберкулеза легких, катаров верхних дыхательных путей, при язвенной болезни желудка, злокачественных опухолях, при неврастении, при расстройствах функции половых желез и нарушении мочеотделения, а также при лечении плохо заживающих ран и язв.

Слишком широкое и универсальное применение метода аэроионизации без достаточно теоретического обоснования породило известный скептицизм и разочарование в новом методе лечения, которыми было отмечено начало 30-х годов.

Интерес к проблеме аэроионизации вновь возродился к концу 30-х и началу 40-х годов, когда работы Л.Л. Васильева и сотрудничавших с ним клиницистов — П.К. Булатова, С.С. Гробштейна, В. Н. Мякишева и других создали серьезное теоретическое обоснование для применения ионизированного воздуха с лечебной целью.

На состоявшейся в мае 1960 года Всесоюзной конференции по аэроионизации и гидроаэроионизации в Ташкенте были подведены итоги изучения лечебного влияния аэроионов и принято решение: «Признать обоснованным для практического использования применение аэроионизации и гидроаэроионизации в комплексном лечении гипертонической болезни I и II стадий, бронхиальной астмы, катаров верхних дыхательных путей неспецифической этиологии, ревматических поражений сердечно-сосудистой системы без активных проявлений ревмокардита».

Таким образом, был четко очерчен круг заболеваний, при которых аэроионотерапия может дать благоприятный лечебный эффект. Еще у первых исследователей проблемы аэроионизации мы встречаем указания на

способность аэроионов отрицательного знака понижать кровяное давление. Это влияние аэроионов у здоровых людей выражено кратковременно и незначительно, а у гипертоников — весьма отчетливо и демонстративно. (Страсбургер и Гаппель, В.А. Иванов, С.И. Мякотных, Кауфман и др.).

Наиболее документированной из этого цикла работ является работа И. Страсбургера и П. Гаппеля, которые, располагая материалами клинических наблюдений над 200 больными гипертонической болезнью, показали высокую эффективность аэроионотерапии при лечении больных с повышенным кровяным давлением без нарушения функции почек. Однако уже при оценке первых наблюдений о благоприятном действии аэроионов отрицательного знака на лечение гипертонической болезни возникло два серьезных возражения, связанных с применением этого метода лечения. Первое из этих возражений касалось возможного влияния электростатического поля на уровень артериального давления, второе — возможности психотерапевтического воздействия, т. е. внушения или самовнушения, влияние которого на уровень кровяного давления не подлежит никакому сомнению.

Для выяснения того, в какой мере действие аэроионов может быть связано с действием побочных факторов, Л.Л. Васильев и Л.В. Латманисова (1943) провели специальные исследования по изучению влияния аэроионизации на уровень артериального кровяного давления у больных гипертонической болезнью, применив ионизатор А.Б. Вериги без внешнего электрического поля. Результаты исследований показали, что аэроионы отрицательного знака при отсутствии внешнего электрического поля оказывают точно такое же влияние на уровень артериального давления, как и ионизация при наличии внешнего электрического поля. У большей части больных после сеанса аэроионизации (при отсутствии внешней электрической цепи) наблюдалось снижение максимального, минимального и пульсового давления крови. Отсюда следует, что влиянием электрического поля, образуемого генератором аэроионов с внешней электрической цепью, нельзя объяснить действие аэроионов на уровень артериального давления, которое определяется главным образом отрицательным зарядом атмосферного воздуха.

Чтобы выяснить, в какой мере и в какой степени благоприятный эффект аэроионотерапии при гипертонической болезни определяется психотерапевтическим эффектом, П.К. Булатов и М.Д. Кузнецов (1948) поставили специальные наблюдения с «мнимым» лечением.

Генератор аэроионов пускался в ход без радиового патрона и не давал аэроионов. Оказалось, что обстановка опыта и вдыхание воздушной струи без наличия в ней аэроионов не оказывали заметного влияния на уровень артериального давления, что позволяло исключить ведущее действие фактора внушения или самовнушения в аэроионотерапии гипертонической болезни.

В исследованиях Ф.Г.Портнова, проведенных в Лаборатории аэроионотерапии Института экспериментальной и клинической медицины Академии наук Латвийской ССР, было выявлено благоприятное влияние однократной процедуры вдыхания отрицательных аэроионов и курса аэроионизации не только на уровень общего кровяного давления, но и на некоторые показатели церебрального (мозгового) кровообращения. Было обнаружено, что при, так называемой, мозговой форме гипертонической болезни наряду с наличием типичных головных болей, головокружений, шума в голове, болезненностью сосудистых точек черепа имеют место характерные сочетания микросимптомов поражения центральной нервной системы, увеличения кровяного давления в височной артерии и в центральной артерии сетчатки, сосудистые изменения глазного дна и др. [3]

Под влиянием вдыхания искусственно ионизированного воздуха отмечалась нормализация кровяного давления в височных артериях, в центральной артерии сетчатки, улучшение картины глазного дна. Такое благоприятное влияние ионизированного воздуха отмечалось иногда независимо от влияния этого фактора на уровень общего кровяного давления.

Однократная процедура аэроионизации приводила, как правило, к снижению кровяного давления в плечевой артерии (так называемый гипотензивный эффект действия аэроионов), улучшению общего самочувствия. От сеанса к сеансу этот гипотензивный эффект закреплялся, и к концу курса лечения у большинства больных уровень артериального давления нормализовался.

Однако у больных с поражением почек, с выраженной недостаточностью коронарного кровообращения (со склонностью к спазмам сердечных сосудов и другими поражениями сосудов сердца) наблюдался неблагоприятный эффект. В связи с этим для указанных больных аэроионотерапию следовало считать противопоказанной.

Ни в коем случае не следовало применять аэроионотерапию и у больных гипертонической болезнью с быстропрогрессирующим течением, а также перенесенного инфаркта миокарда или кровоизлияния в мозг.

Наиболее эффективной аэроионотерапия оказывалась у больных гипертонической болезнью I и II ст. заболевания с преимущественным поражением сосудов мозга, без выраженных органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Указания на высокую эффективность лечения больных гипертонической болезнью гидроаэроионизацией имеются в работах В.М. Беньяминовича и М.И. Кетко (1949), работавших под руководством проф. В.М. Файбушевича. Особенно интересно, что в исследованиях этих авторов лечению подвергались амбулаторные больные, что позволяло исключить влияние отдыха, эмоционального покоя и режима на оценку полученных результатов.

В исследованиях Ф.Г. Портнова [3] для лечебных целей при аэроионотерапии использовались отрицательные ионы. Положительно заряженные аэроионы, использовавшиеся в контрольных наблюдениях, вызывали вместо понижения повышение уровня артериального давления. Однако в литературе встречались и высказывания о том, что у некоторых больных гипертонической болезнью при строго определенной характеристике нервных процессов вдыхание положительных ионов может оказать более благоприятное влияние, чем вдыхание ионов отрицательных [2].

Первая работа, посвященная лечению ионизированным воздухом больных бронхиальной астмой, была вы-

полнена Н.С. Звоницким и А.Н. Обросовым и опубликована в 1932 году.

Наиболее полное и обстоятельное изучение этой проблемы проводилось в течение 20 лет в I Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова под руководством проф. П.К. Булатова. В исследованиях П.К. Булатова было установлено, что под влиянием аэроионизации уже после первого сеанса у большинства больных бронхиальной астмой отмечается ряд благоприятных сдвигов: ускоренный ритм дыхания замедляется на 2-8 дыханий в минуту, увеличивается дыхательная емкость легких, уменьшаются сухие и влажные хрипы, замедляется пульс (в среднем на 12 ударов в минуту). После сеанса аэроионотерапии больные отмечают улучшение общего состояния и самочувствия, ослабевает чувство спазма в груди, появляется возможность сделать более глубокий вдох и выдох, чувство общего успокоения нередко сонливость. После курса аэроионотерапии у больных бронхиальной астмой наступало не только субъективное, но и объективное улучшение, которое выражалось в нормализации функции диафрагмы по данным рентгеноскопии, в улучшении сердечной деятельности и в уменьшении числа эозинофилов в крови (Булатов, 1948).

Чтобы выяснить, в какой мере достигнутое в результате вдыхания аэроионов улучшение у больных бронхиальной астмой связано с электрическим зарядом аэроионов, П.К. Булатов провел сравнительную оценку влияния однократных сеансов и полного курса лечения аэроионами положительного и отрицательного зарядов. При этом регистрировались не только субъективные ощущения больных, но и целый ряд специальных показателей, связанных с болезненным процессом. Результаты исследований показали, что влияние аэроионов положительного и отрицательного знаков на ряд патологических показателей у больных бронхиальной астмой носит в большинстве случаев противоположный характер. Оказалось, что аэроионы отрицательного знака оказывают в большинстве случаев нормализующее, благоприятное влияние на течение заболевания. Непосредственно после сеанса отрицательной аэроионотерапии со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось уменьшение, а в ряде случаев даже исчезновение, болевых ощущений в области грудной клетки и сердца, замедление пульса с улучшением его наполнения, снижение артериального давления, главным образом за счет максимального. В ряде случаев во время сеансов аэроионизации отмечалось расширение капиллярной сети, которое носило кратковременный и неустойчивый характер. Выраженные во время первых сеансов изменения капиллярного кровообращения исчезали в середине курса лечения примерно на 10-15-й процедуре [1].

Т.С. Лавринович из клиники П.К. Булатова, применив метод плетизмографии, наблюдала у больных бронхиальной астмой торможение сосудистых реакций (1955). Со стороны органов дыхания непосредственно после сеанса аэроионотерапии, как и после курса лечения, наблюдался ряд изменений благоприятного характера. К этим изменениям, в частности, относилось уменьшение одышки более чем у 80% больных). Число дыханий уменьшалось в среднем на 5 в минуту, амплитуда дыхательных движений заметно увеличивалась, уменьшалось количество влажных и сухих хрипов, увеличивалось отделение мокроты. К концу курса лечения у большинства больных можно было также отметить благоприятные изменения рентгеноскопической картины. Они выражались в улучшении подвижности диафрагмы и в увеличении резкости легочного и прикорневого рисунка.

Весьма познавательными оказались также изменения морфологического состояния состава крови больных бронхиальной астмой под влиянием однократных процедур и курса лечения отрицательными аэроионами. У большинства больных бронхиальной астмой име-

ло место исчезновение или значительное уменьшение лейкоцитоза, наблюдаемого до лечения. У ряда больных в середине курса лечения повышение содержания лейкоцитов сменялось понижением. Лейкоцитарная формула к концу курса аэроионотерапии становилась нормальной или обнаруживала тенденцию к нормализации. Увеличенная скорость оседания эритроцитов (РОЭ) обнаруживала тенденцию к замедлению — как под влиянием отдельных процедур, так и под влиянием курса лечения.

Отдельная процедура аэроионизации, так же как и курс лечения, оказывает благоприятное влияние на физико-химические свойства сывороточных белков крови. Непосредственно после сеанса вдыхания аэроионов, а также в конце курса лечения устойчивость сывороточных белков по отношению к свертывающим агентам (коагулянтам) уменьшалась.

Отчетливое нормализующее влияние аэроионов отрицательного знака на течение бронхиальной астмы обнаруживалось также при исследовании функционального состояния нервной системы до и после лечения. У больных после курса аэроионотерапии наблюдалось уменьшение раздражительности, удлинение и углубление ночного сна и повышение работоспособности. При объективном исследовании обнаруживается, что курс отрицательной аэроионизации вызывает отчетливое торможение сосудистых условных рефлексов (Лавринович) и удлинение скрытого периода моторных реакций (Березина, Васильева).

Таким образом, выявленное в клинических наблюдениях усиление тормозных процессов в коре больших полушарий мозга под влиянием аэроионотерапии получило свое подтверждение в данных клинико-физиологических исследований.

Дальнейшие наблюдения показали, что влияние отрицательной ионизации сказывалось не только на функциональном состоянии коры больших полушарий, но и на функциональном состоянии вегетативной нервной системы. Так, после курса лечения аэроионами отрицательного знака параллельно с улучшением общего состояния у больных наблюдалась нормализация кожных потенциалов и электрического сопротивления кожи (Березина, Васильева и Бурухина).

Таким образом, изучение эффективности лечения бронхиальной астмы аэроионами, проведенное коллективом клиницистов и физиологов под руководством П.К. Булатова, показало, что отрицательная аэроионизация оказывает благотворное влияние на общую сопротивляемость организма, способствует углублению и развитию охранительного торможения и выравниванию тонуса вегетативной нервной системы, что приводит к улучшению у этих больных функций дыхательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, состава форменных элементов и химизма крови и функционального состояния центральной нервной системы. Что касается положительной аэроионизации, то ни отдельные сеансы, ни курс лечения положительными аэроионами, по данным П.К. Булатова и его сотрудников, не только не оказывают благоприятного влияния на самочувствие больных, но в ряде случаев способствуют углублению патологических процессов, лежащих в основе заболевания.

Позднее эффективность лечения больных бронхиальной астмой аэроионами отрицательного знака получила подтверждение в работах многих отечественных и зарубежных авторов — например, в работах Винзора, Корнблю, Крюгера, Смита, опубликованных в США в 1957 году.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов П.К. К вопросу о дозе аэроионов отрицательного или положительного знака при лечении больных бронхиальной астмой. // Вопр. курортол. — Рига, 1959. — С.307.
2. Васильев Л.Л. Сравнительная характеристика физиологического действия легких и тяжелых ионов // Научн. соещ. по физиол. действию и терапевт. применению аэроионов. Тез. — Л., Изд. Ин-та физиол. им. И.П. Павлова АН СССР, 1955. — С. 28-30.
3. Портнов Ф.Г. Аэроионы и их лечебное применение. — Рига: Изд. Академии наук Латвийской ССР, 1961. — 102 с.
4. Чернявский Е.А. Униполярно-отрицательная ионизация в условиях естественного и искусственного распыления воды // Тр. Узбекск. ин-та курортол. и физиотер., XI. — Ташкент, 1949. — С.35-38.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,

Иркутский государственный медицинский университет, кафедра медицинской и биологической физики, Шевченко Елена Викторовна — заведующая кафедрой, профессор, доктор биологических наук.

© ВИННИК Ю.С., ТЕПЛЯКОВА О.В., ХИЖНЕНКО М.Ю. — 2010

## ИСТОКИ ОРГАНИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ЕНИСЕЙСКОЙ ГУБЕРНИИ

Ю.С.Винник, О.В.Теплякова, М.Ю.Хижненко

(Красноярский Государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор — д.м.н., проф. И.П.Артюхов, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н., проф. Ю.С.Винник)

**Резюме.** Представлен очерк, посвященный истории организации хирургической службы в Енисейской губернии. Показана роль Общества врачей в становлении и развитии Красноярской хирургии в дореволюционный период.

**Ключевые слова:** Енисейская губерния, Общество врачей Енисейской губернии, Александровский хирургический барак, стационарная хирургическая помощь, амбулаторная хирургическая помощь.

## THE SOURCES OF ORGANIZATION OF SURGICAL AID IN ENISEY PROVINCE

Yu.S. Vinnik, O.V. Teplyakova, M. Yu. Hizhnenko

(Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Vojno-Yasenetskiy)

**Summary.** The historical sketch of the history of organization of surgical work in Enisei province is presented. The significance of the doctors Society of Enisei province for becoming and development of Krasnoyarsk surgery before revolution is shown.

**Key words:** Enisei province, doctors Society of Enisei province, «Alexandrovsky» surgical barrack, hospital surgical care, ambulatory surgical aid.

В дореволюционный период организация медицинской помощи носила обычную для того времени казенную форму. После образования в 1822 году Енисейской губернии в ней был учрежден Приказ общественного призрения, в задачи которого входили организация больницы, приходов, домов призрения и наблюдение за ними. В 60-70-х годах XIX века практическая медицина была представлена городским врачом, который и работал в больнице. Он имел двух помощников: лекарского ученика и повивальную бабку. Лечение было платное и очень дорогое, что вынуждало простых людей часто прибегать к помощи знахарей.

В 1883 году в Красноярскую городскую санитарную комиссию было подано заявление доктора Владимира Михайловича Крутовского о необходимости открыть в городе амбулаторию для несостоятельных больных. 2 июля 1885 года в основном на частные пожертвования в маленьком тесном помещении была открыта первая в губернии лечебница для проходящих больных с бесплатной выдачей лекарств. С открытием лечебницы, где все врачи работали безвозмездно, были учреждены ежемесячные собрания врачей как для обсуждения дел амбулатории, так и для дискуссии на медицинские темы.

Приказом по военному ведомству в 1885 году в Красноярске был открыт военный лазарет на 28 коек. Работу старшего врача лазарета до 1897 года выполнял старший врач Красноярского резервного батальона, статский советник Порфирий Дмитриевич Сысоев, потомственный дворянин, кавалер орденов Святой Анны II-III степени, Святого Станислава II-III степени, Святого Владимира IV степени.

С 1886 года в лечебнице для проходящих хирургическим больным стала оказываться бесплатная амбулатор-



В.М. Крутовский

ная помощь. Врачами было принято единодушное решение: открыть врачебный прием в воскресные дни, так как лечебницу в основном посещает рабочий народ, занятый в рабочие дни. С момента организации лечебницы за три года (1886 — 1888 гг.) было сделано 23708 посещений. Среди них 43% составляли пострадавшие с травмами, 34% — больные с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, около 1% — больные со злокачественными новообразованиями.

26 сентября 1886 года является датой начала деятельности Общества врачей Енисейской губернии. Учредителями Общества врачей явились инспектор врачебной управы губернии А.И.Бургер, В.М.Крутовский, П.И.Мажаров, Р.К.Пикок, П.И.Рачковский, П.Д.Сысоев, Е.М.Скорковский, В.А.Тихомиров, В.А.Дорзет — ветеринарный врач. Общество врачей Енисейской губернии

сыграло большую роль в деле становления медицины и, в частности, хирургии в губернии. По инициативе Общества в 1887 году была открыта женская акушерско-фельдшерская школа, директором которой на общественных началах стал В.М.Крутовский, в 1888 году при первой городской лечебнице был открыт Александровский хирургический барак на восемь коек. В 1895 году благодаря личной, в том числе финансовой инициативе своего руководителя П.Д.Сысоева, в капитальное здание был переведен Красноярский военный лазарет, емкость его увеличилась до 50 коек. В 1896 году открылась аптека Общества врачей, в 1902 году — вторая городская лечебница, а позже в 1915 году — новая губернская больница, в которой было 22 хирургические койки для хирургических и гинекологических больных. С конца 1900 года несколько хирургических коек выделено в тюремной и железнодорожной больницах.



1886 год

Стационарная хирургическая помощь в крае началась с открытия в Красноярске в 1888 году хирургического отделения на восемь коек, а после уплотнения количество их было доведено до 10. Расположилось оно в деревянном строении, построенном в основном на пожертвования Александры Кузнецовой, родственницы золотопромышленника Кузнецова, поэтому стало называться «Александровский хирургический барак». Функционировал стационар восемь месяцев в году, на лето закрывался. Таким образом, Общество врачей сделало доступной стационарную хирургическую помощь для бедного и неимущего населения города.

На заседании Общества врачей первым заведующим Александровского хирургического барака был избран Виталий Анатольевич Вангородский, он же являлся первым хирургом, выполнявшим операции в бараке. В первые три года лечение получил 81 больной. В 1891 году было произведено 35 операций 27 больным, в том числе: удаление липом — 2, раковых опухолей нижней губы — 7, полипов носа — 2, чревосечений по поводу кист яичника, фибромиом матки — 6, удалений вросшего ногтя — 2. На глазах были выполнены операции по поводу катаракт — 4, на веках — 8. Таким образом, первые полостные операции в Енисейской губернии были произведены в конце XIX века — по поводу гинекологической патологии.

Необходимо отметить, что отдельные вмешательства на территории Енисейской губернии выполнялись и до открытия барака, но это были операции отчаяния. Небезынтересно описание подготовки и хода операции, выполненной врачом И.И.Кусковым в том же 1888 году больной по поводу огромной лопнувшей кисты яичника. Вот что он написал по этому поводу: «так как в Енисейске не оказалось ни шелку, ни ваты, ни марли, ни губок, ни дренажных трубок, то решено все это выписать из Красноярска (в 300 верстах от Енисейска), а тем временем приготовить к операции как саму больную, так и окружающую ее обстановку. С этой целью больной было необходимо несколько раз сходить в баню, поставлено несколько промывательных клизм; за два дня до операции дано слабительное, вызвавшее несколько обильных жидких испражнений, а накануне она получила в несколько приемов азотнокислый висмут. Довольно просто и светлую комнату, в которой предполагалось делать операцию, велено за несколько дней очистить от мебели и прочего и держать с открытыми окнами. Стены и потолок обметены, пол, окна и двери тщательно вымыты. Операционный стол (простой, деревянный), кровать, четыре табуретки, сенник, подушка, посуда (все новое), белье, а также инструменты (собраны от четырех врачей), пролежавшие около часа в 5% растворе карболовой кислоты и тщательно перетертые, перевязочный материал, — одним словом, все необходимое, накануне операции внесено в операционную, где затем сожжено около фунта горючей серы. Губка, ватные шарики и марлевые компрессы, пролежавшие около двух суток в растворе сулемы 1:300, перед операцией перенесены в горячий раствор сулемы 1:200. Шелк в течение часа кипятился тоже в крепком растворе сулемы (1:300), и только перед самой операцией перенесен в более слабый раствор. Инструменты за два часа до операции снова были положены в 5% раствор карболовой кислоты, затем в 90% спирт, а во время операции держались в 2% карболовом растворе. 30 июня, утром в день операции, больная еще раз сходила в баню и поставила себе клизму. Все лица, принимавшие участие в



П.Д. Сысоев

операции (четыре врача, студент и акушерка), в то же утро вымылись в бане и оделись во все чистое. За полчаса до операции больной дали 10 капель настойки опия. В первом часу больная положена на операционный стол. Катетером выпущено незначительное количество мочи. Ноги завернуты в одеяло. Весь живот и область лобка намылены мылом Джеймса и тщательно выбриты, затем вымыты сначала раствором сулемы 1:1000, а потом серным эфиром.

Во время операции брюшина защищалась салфетками, лежавшими в горячем растворе сулемы 1:2000, живот обкладывался горячими же губками, находившимися в таком же растворе». И далее: «когда киста была удалена, остатки содержимого полости малого таза выбраны ватными шариками,

а брюшная полость промыта раствором сулемы 1:5000, чтоб удалить приставшие к кишкам хлопья. Операция продолжалась 3 часа, протекала без осложнений, заживление раны произошло первичным натяжением, и больная выздоровела». Если учесть что это было в 1888 году, когда антисептика и асептика с таким трудом завоевывали себе право гражданства, то можно считать, что операция прошла на высоком уровне мировой медицинской науки.

Начало организованной хирургической помощи в крае происходило на фоне ярких мировых достижений, связанных с внедрением в хирургическую практику асептики и антисептики и развитием анестезиологии. Перед проведением хирургических вмешательств в Александровском хирургическом бараке операционная мылась теплой водой с мылом, а после «гнояных» операций — слабым раствором карболовой кислоты или сулемы. Накануне операционного дня хирурги мылись в бане, надевали чистое белье. Руки хирурги мыли водой с мылом, затем протирали сулемой и алкоголем. Халаты персонала подвергались только стирке. Для обсушивания ран применялись марлевые и ватные шарики, пропитанные сулемой и слегка высушенные. Шелк обрабатывался в сулеме, а затем в аппарате Шваба. Нагноения были редкостью. В качестве общего обезболивающего средства в хирургическом стационаре использовался хлороформ, для местной анестезии — кокаин, а с 1913 года вошел в употребление эфир. По инициативе Р.Г.Домбровского, с 1908 года операционное поле стали обрабатывать только по Гроссиуху.

В хирургическом стационаре города Красноярска ежегодно, начиная с 1888 года, проводились полостные операции по поводу заболеваний женских половых органов (фибромиома, кисты яичника), без летальных исходов. В последующие годы были освоены и сравнительно часто выполнялись аппендэктомии, грыжесечения, операции на желчном пузыре, кишечнике, почках и мочевом пузыре, струмэктомии, большие стоматологические и ортопедические операции, оказывалось квалифицированное хирургическое пособие при травмах. В амбулаториях хирургическое пособие оказывали все врачи. Среди хирургических больных преобладали больные с повреждениями и гнойными заболеваниями.

Долгое время ведущим хирургом Александровского хирургического барака был врач Виталий Анатольевич Вангородский. В 1893 году он произвел резекцию нижней челюсти по поводу саркомы 34-летнему больному с последующим её протезированием. Предварительно опухоль, которая закрывала переднюю поверхность шеи и делала невозможной трахеостомию, была отсечена. Через неделю наложена трахеостома, а через 10 дней резецирована сама челюсть. Удаленная опухоль весила

400 грамм. Через две недели после операции был сделан протез. По тем временам, подобная операция относилась к разряду сложных хирургических вмешательств. В 1894 году В.А.Вангродский впервые в губернии произвел операцию по поводу ущемленной паховой грыжи с применением так называемого «королевского шва» (сшивание грыжевого мешка по всей длине вдоль семенного канатика с отсечением остальной части).

В 1903 году врач М.А.Тонконогов в хирургическом бараче выполнил первую в Енисейской губернии аппендэктомию и пластику пахового канала по Бассини, а в 1904 он же впервые произвел операцию при бедренной грыже по Руджи. В последующие два года было сделано семь аппендэктоми и 19 грыжесечений по Бассини с благоприятными исходами. В течение 1903 — 1914 гг. было выполнено 96 аппендэктоми без летальности.

За период с 1903 по 1914 гг. в Александровском хирургическом бараче было прооперировано 93 больных по поводу наружных грыж передней брюшной стенки: по Бассини — 89, по Ру — четверо. Послеоперационный период протекал гладко, за исключением трех больных, у которых операция осложнилась нагноением послеоперационных ран. Большая часть оперированных находилась под наблюдением в течение нескольких лет — рецидивов не было.

Енисейская губерния являлась эндемичной по зобу. В 1905 году в Красноярске врачом Р.Г.Домбровским впервые произведены две струмэктомии (вылущение узлового зоба и гемиструмэктомия по Зауэрбруху) с благоприятным исходом.

В 1912 году в Александровском хирургическом бараче врач Я.Л.Гинцбург успешно выполнил операцию по поводу заворота кишок. В 1913 году в Александровском бараче впервые была наложена холецистостома при калькулезном холецистите и подшита блуждающая почка.

За 27 лет существования (1888 — 1914 гг.), в восьмикоечном Александровском хирургическом бараче было сделано около двух тысяч операций с двумя летальными исходами (одна больная умерла от перитонита и сепсиса после удаления матки по поводу ее гангрены, другая — после криминального аборта). Нагноения в Александровском хирургическом бараче были редкостью, о чём сообщается в «скорбных листах» (историях болезни), так как элементы антисептики, а затем асептики педантично соблюдались медицинским персоналом.

Все врачи, занимавшиеся хирургической деятельностью, являлись активными членами Общества врачей Енисейской губернии. Они нередко выступали с докладами. Так, например, П.Н.Коновалов, ученик И.П.Павлова, первый доктор медицины в Красноярске сделал сообщение «Случай флегмонозного воспаления желудка», И.И.Кусков — «Экзартикуляция пяточной кости с отпиллом головки таранной кости на обеих ногах после отморожения».

Таким образом, широкий спектр выполняемых оперативных вмешательств, редко возникавшие гнойные послеоперационные осложнения, низкая послеоперационная летальность свидетельствовали о высокой технике и эрудиции хирургов Енисейской губернии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А.А. Аппендицит и его лечение. // Медицинское обозрение. — 1896. — №16. — С.253-281.
2. Близняк Е.Б. Енисей от г. Красноярска до Енисейска. — Красноярск, 1915.
3. Близняк Е.Б. Река Енисей от Минусинска до Красноярска. — Красноярск, 1914.
4. Войно-Ясенецкий В.Ф. Очерки гнойной хирургии. — М., 1956.
5. Головачев П.В. Санитарные условия Енисейской женской гимназии. — Тобольск, 1894.
6. Головачев П.В. Сибирь. Природа. Люди. Жизнь. — М., 1902.
7. Гмелин И.Г. Путешествие через Сибирь. — Санкт-Петербург, 1860.
8. Енисейская губерния к 300-летию юбилею Сибири. — Томск, 1885.
9. Заблудовский П.Е. История отечественной медицины. — М., 1950.
10. Крутовский Б.М. Очерки современного положения сельской врачебной помощи в Енисейской губернии. — Томск, 1902.
11. Кусков И.В. История возникновения городской лечебницы. Памятная книжка Енисейской губернии на 1890 год. — Красноярск, 1889. — С.341-344.
12. Langredes W. Neue Gesichtspunkte zur Differentialdiagnose und Therapie der weiblichen Appendicitis. // Zbl. Gyndk. — 1963. — № 3. — Р. 88-93.

#### Информация об авторах:

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,  
 Медицинский университет  
 Тел.8902- 921 3261, E-mail: yuvinnik@yandex.ru, teplyakova-olga@yandex.ru  
 Винник Юрий Семенович — заведующий кафедрой,  
 профессор, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ;  
 Теплякова Ольга Валерьевна — доцент, к.м.н.;  
 Хижненко Маргарита Юрьевна — студентка 5 курса лечебного факультета

## ЛЕКЦИИ

© АСНЕР Т.В., КАЛЯГИН А.Н. — 2010

### СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ УРОГЕННЫХ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ (ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

Т.В. Аснер, А.Н. Калягин

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

**Резюме.** В статье представлены современные сведения о диагностике и лечении реактивных артритов. Представленные данные будут полезны практикующим врачам в процессе их работы с больными суставной патологией.

**Ключевые слова:** реактивные артриты, диагностика, лечение.

### MODERN ASPECTS OF UROGENIC REACTIVE ARTHRITIS (DIAGNOSTICS AND TREATMENT)

T.V. Asner, A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** In the article modern data about diagnostics and treatment of urogenic reactive arthritis is presented.

**Key words:** urogenic reactive arthritis, diagnostics, treatment.

В предыдущем сообщении нами была рассмотрена эпидемиология, этиология и клиника урогенных реактивных артритов (УРеА) [3]. Наряду с этим важное значение имеют также вопросы критериев диагностики УРеА, а также лечения.

**Критерии диагностики реактивных артритов.** По решению рабочего Совещания в Берлине в 1999 году были приняты новые критерии диагностики реактивных артритов [6], приведённые нами ранее [3]. В нашей стране для диагностики серонегативных спондилоартропатий используют критерии Amor и соавт. (1995) ввиду их бальной оценки (табл. 1) [4]. Для установления диагноза реактивного артрита используются критерии Американской ревматологической ассоциации:

1. Серонегативный асимметричный артрит.
2. Уретрит или цервицит, диарея.
3. Воспалительные изменения глаз.
4. Поражения кожи и слизистых.

**Диагностика реактивных артритов.** Складывается из клинической, лабораторной и рентгенологической диагностики.

Лабораторная диагностика этиологических факторов УРеА:

- 1) Диагностика урогенитального хламидиоза.

— Морфологические методы. Основываются на выявлении хламидий в мазках-соскобах при окраске их по различной методике. Хламидии располагаются внутриклеточно, чаще всего вокруг ядра в виде полулуний или в виде рассеянных гранул. Метод применяется редко, т.к. разрешающая способность не превышает 25-30%.

— Прямой иммунофлюоресцентный метод.

— Выявление внутриклеточных антигенов хламидий с помощью стандартных препаратов, содержащих моноклональные антитела, меченные изотиоцианатом флюоресцина. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью (более 90%). Этот метод обязателен для диагностики урогенитального хламидиоза, определен Минздравом РФ. Хламидии видны в люминесцентном микроскопе в виде изумрудно-зеленых свечениях включений.

— Культуральные методы. Используют живые клетки HeLa L929, Mc Coy, куриные эмбрионы. Являются «золотым стандартом» для диагностики хламидиоза.

— Иммуноферментный анализ. Используется для обнаружения антигенов хламидий на основе моноклональных антител. Применяют также иммуноэлектронный метод с использованием антител, конъюгированных ферментом. Для диагностики используют и метод обнаружения антител. Определяют иммуноглобулины: Ig M — обычно появляется в острую фазу болезни, Ig A — характеризует переход в хроническую фазу, Ig G — обычно появляется через 2-3 недели после начала забо-

левания. Определение иммуноглобулинов с помощью иммуноферментных тест-систем. Высоко чувствителен и специфичен.

— Реакция связывания комплемента (РСК) не применяется, т.к. определяется групповой антиген.

— Молекулярно-биологические методы. Определение ДНК хламидий с помощью точечной гибридизации нуклеиновых кислот и методом полимеразной цепной реакции. Метод имеет высокую специфичность и чувствительность.

2) Лабораторная диагностика микоплазменной инфекции:

— Микробиологический.

— Метод прямой иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител.

— Метод непрямой иммунофлюоресценции.

— Иммуноферментный анализ.

— Метод генетических зондов.

— Метод полимеразной цепной реакции (имеет наибольшее значение). Для исследования берут мазки-соскобы со слизистой уретры, сводов влагалища, из канала шейки матки, пробы мочи (утреннюю порцию), секрет предстательной железы.

— Возможно проводить серологические реакции, но серологическая диагностика затруднена из-за наличия большого количества серотипов возбудителя.

Рентгенологическая диагностика УРеА. Учитывая, что реактивные артриты относятся к группе серонегативных спондилоартропатий, обязательно рентгенологическое исследование осевого скелета.

1) Рентгенография костей таза. Характерен сакроилеит, чаще односторонний или асимметричный двусторонний. Рентгенологически он проявляется в хроническую стадию течения. При отсутствии лечения, особенно этиотропного, направленного на элиминацию микроорганизма, происходит прогрессирование сакроилеита и даже анкилозирование сакроилеальных сочленений.

2) Рентгенография позвоночника. Поражается чаще поясничный отдел. Характерным является то, что при отсутствии выраженного нарушения подвижности могут формироваться так называемые синдесмофиты, грубые оссификаты в виде паравертебральных скобок, асимметрично расположенных.

3) Рентгенография периферических суставов. Позволяет выявить редко наблюдающиеся эрозии плюсне-фаланговых суставов, как правило, асимметричные, которые при лечении значительно уменьшаются. Патогномоничными проявлениями для УРеА являются периоститы, появление «рыхлых» пяточных шпор на месте пяточного бурсита.

Единой классификации реактивных артритов нет. При постановке диагноза указывают:

Таблица 1

Критерии классификации и/или помощь в диагностике серонегативных спондилоартропатий [4]

Критерии	Баллы
<b>А. Клинические симптомы (статус или анамнез):</b>	
1. Ночная боль в поясничном отделе позвоночника или утренняя скованность в пояснице и спине.	1
2. Асимметричный олигоартрит	2
3. Периодические боль в ягодицах	2
4. «Сосискообразный» палец на кистях или стопах	2
5. Боли в пятке (талалгии) или другие болевые области, чётко связанные с энтезиопатиями	2
6. Ирит (иридоциклит)	2
7. Негонококковый уретрит или цервицит менее чем за 1 месяц до дебюта артрита	1
8. Острая диарея за 1 месяц или менее до дебюта артрита	1
9. Наличие в настоящее время или в анамнезе псориаза и/или баланита и/или хронического воспалительного заболевания кишечника	2
<b>Б. Рентгенологические признаки:</b>	
10. Сacroileит (стадия 2, если он двусторонний или 3 стадия, если — односторонний)	3
<b>В. Генетическая предрасположенность:</b>	
11. Наличие HLA B27 и/или наличие у родственников случаев реактивного артрита, увеита, псориаза, неспецифического язвенного колита или болезнь Крона	2
<b>Г. Эффект от лечения:</b>	
12. Быстрый и чёткий эффект уменьшения боли за 48 ч от приёма нестероидных противовоспалительных препаратов и/или быстрый рецидив боли после отмены	2
<b>Диагностическое правило:</b> диагноз достоверен при 6 баллах и более.	

1. Этиологию заболевания: УРеА, постэнтероколитический РеА с указанием непосредственного этиологического агента.

2. Клиническую характеристику суставного синдрома: моно-, олиго-, полиартрит; артралгии, эквивалентные артриту; параартикулярные поражения (ахиллодиния, подпяточный бурсит, подошвенный фасциит и т.д.); поражение осевого скелета (дорсалгии, сacroилеит — односторонний, двухсторонний, асимметричный, симметричный), периоститы позвонков, костей таза).

3. Клиническую характеристику поражения очага инфекции в мочеполовом тракте: уретрит, простатит, эпидидимит у мужчин, цервицит, уретрит, сальпингит — у женщин.

4. Клиническую характеристику очага инфекции в кишечнике с указанием возбудителя (иерсиниоз, кампилобактериоз и т.д.).

5. Клиническую характеристику кожных проявлений: подногтевой гиперкератоз, бленнорейная кератодермия, для постэнтероколитических артритов характерна узловатая эритема, цирциарный баланит.

6. Вовлечение внутренних органов и характер их поражения: сердце (миокардит, нарушения ритма и т.д.), почки, вен (флебиты, флеботромбозы), нервной системы (периферической — моно- и полиневриты; ЦНС).

7. Течение реактивных артритов: острое (до 6 месяцев), затяжное (до 1 года), хроническое (свыше 1 года), рецидивирующее (при наличии суставных атак воспаления в суставах, сменяющихся «светлыми» промежутками).

8. Активность суставного синдрома характеризуется клинико-лабораторными показателями. Клинические — это проявления активного синовита — боль, выпот в суставе (припухлость его), болезненность при пальпации и т.д.; наличие активных воспалительных процессов в параартикулярных тканях; энтериты. Лабораторные показатели активности: С-реактивный белок, увеличение СОЭ.

9. Рентгенологические изменения — определение стадии сacroилеита по Штейнброкеру. Также определяют степень функциональных нарушений — по стадиям.

После установления диагноза УРеА целесообразно поставить вопрос об определении **лечебной тактики**. Принципы лечения: 1) лечение очага инфекции — этиотропная терапия, 2) лечение суставного синдрома: системная противовоспалительная терапия, локальная или местная противовоспалительная терапия, базисная терапия, реабилитационная терапия, 3) профилактика УРеА.

Антибактериальная терапия должна отвечать следующим требованиям: 1) высокая активность в отношении возбудителей (по рекомендации ВОЗ не менее 95%), 2) высокая концентрация в тканях, 3) значительное проникновение в клетки при внутриклеточной инфекции, 4) простота применения, 5) низкая токсичность, 6) доступная стоимость, 7) возможность приема во время беременности.

Антибактериальная терапия УРеА. Примерные схемы антибактериальной терапии при УРеА хламидийной этиологии включают использование антибиотиков макролидного, тетрациклинового и фторхинолонового рядов (табл. 2). Длительность курса лечения диктуется тем, что за этот срок произойдет замена эпителия уретры, а также возможность воздействия антибиотика на внутриклеточные формы хламидий. Курсы эффективны при неосложнённых очагах инфекции. При формировании суставного синдрома показан длительный прием антибиотиков. Институт Ревматологии РАМН, отделение воспалительных заболеваний суставов предлагает проводить прием антибиотиков до 28-30 дней.

Особенность и трудность лечения современной хламидийной инфекции обусловлена следующими причинами: 1) недостаточное изучение патогенез инфекционного процесса, 2) существует многоэтапный цикл развития *Chl. trachomatis*, 3) склонность к хронизации процесса, 4) часто наблюдается микст-инфекция, 5) быстро приобретает характер восходящей инфекции.

Препаратами выбора при лечении урогенитального хламидиоза в современных условиях являются **макролиды**, наиболее эффективным из них — **азитромицин** (биодоступность 95%). В настоящее время предлагается следующая схема лечения азитромицином перорально: 1-й день — 1,0; 7-й день — 1,0; 14-й день — 1,0. На курс требуется — 3,0. Через 1,0-1,5 месяца проводится контрольное исследование, 2-й контроль — через 1 месяц первого и 3-й контроль ещё через 1 месяц. Группа макролидов действует и на микоплазмы, уреоплазмы, гарднереллы. Особенностью действия макролидов, в частности, азитромицина является то, что концентрация в тканях во много десятков раз превышает таковую в плазме. После однократного приема в тканях она остается высокой 10-21 день, включая предстательную железу, матку; азитромицин может также накапливаться в фагоцитях.

**Группа тетрациклинов.** В настоящее время применяется реже, т.к. имеет достаточно большой спектр противопоказаний. Не применяется у детей, беременных и кормящих матерей. Побочные эффекты: фотосенсибилизация, лекарственный гепатит, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

**Фторхинолоны** — это антибиотики резерва при лечении урогенитального хламидиоза. Применяются при невозможности назначить макролиды, не могут назначаться беременным, кормящим и детям, т.к. фторхинолоны негативно влияют на костный скелет. Из фторхинолонов препаратом выбора для лечения хламидийной инфекции считается препарат IV поколения моксифлоксацин, его биодоступность составляет 95%. Препарат имеет двойной механизм действия, как и другие фторхинолоны поздних поколений (одновременно на топоизомеразы II и IV). Концентрация в тканях также может превышать таковую в крови за счёт макрофагов-переносчиков, концентрирующихся в очаге воспаления.

**Лечение хламидийной инфекции у беременных женщин и детей.** У беременных женщин не применя-

Таблица 2

Этиотропная терапия УРеА хламидийной этиологии

Антибиотики	Суточная доза	Длительность курса, дни
Макролиды		
Эритромицин	0,5 х 4 раза	30
Спирамицин	3000000 х 3 раза	28
Азитромицин	1-й день — 1,0, затем — 0,5 в 1 раз	29
Рокситромицин	0,3 в 2 приема	30
Кларитромицин	0,5 в 2 приема	30
Тетрациклины		
Тетрациклин	2,0 в 4 приема	30
Метакилин	0,9 в 3 приема	30
Диоксициклин	0,3 в 3 приема	30
Моноциклин	0,2 в 2 приема	30
Фторхинолоны		
Офлоксацин	0,3 х 2 раза	28
Ципрофлоксацин	0,5 х 2 раза	28
Пефлоксацин	0,4 х 2 раза	28
Ломефлоксацин	0,4 х 1 или 2 раза	28
Моксифлоксацин	0,4 х 1 раз в день	28
Противогрибковые средства во время курса антибиотиков, поливитамины. Повторное исследование на хламидии проводить не ранее, чем через четыре недели после окончания антибиотикотерапии.		

ются тетрациклины и фторхинолоны. Из макролидов чаще показан спирамицин (ровамицин). В основном преследуется цель предотвращения интранатального заражения плода. Лечение начинают в сроки свыше 12 недель. Единого мнения о сроках лечения и дозах препарата нет. У детей применяются азитромицин, кларитромицин, вильпрофен.

Противовоспалительная терапия суставного синдрома. Включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), периартикулярное применение глюкокортикостероидов и базисных противовоспалительных препаратов.

**Использование НПВП.** Может использоваться системное (пероральное, парентеральное) введение при артрите (наличие выпота в сустав, периартикулярное воспаление — энтезопатии), при болях в спине (дорсалгиях). Выбор конкретного НПВП и способа введения зависит от клинических особенностей суставного синдрома.

Локальная терапия суставного синдрома включает внутрисуставное и параартикулярное введение глюкокортикостероидов (чаще применяется бетаметазон). Показанием является наличие синовита, бурсита, в частности, ахиллобурсита. Противопоказания общие для всех заболеваний суставов: наличие инфекции в суставе, геморрагический синдром, тяжелое общее состояние, нестабильность сустава, асептический некроз в прилежащих эпифизах, анатомическая недоступность сустава, отсутствие синовита, отсутствие эффекта от

ранее проводимых инъекций.

В крупные суставы вводят 3-5 мл раствора бетаметазона, в средние 1,5-2 мл, в мелкие 0,2-0,3 мл. При малом количестве препарата в ампуле дозу разводят физиологическим раствором. Обычно при УРеА достаточно 1-2 инъекций с интервалом в 7-10 дней. За один сеанс возможно пунктировать один крупный, 2 средних или 3-5 мелких суставов. Суммарная доза ГКС не должна превышать допустимую разовую дозу.

Локальная терапия также предполагает лечение поражений периартикулярных тканей. В частности, ахиллодий, которые могут длиться до 6-8 месяцев и являются наиболее частыми причинами временной и стойкой нетрудоспособности больных. Препарат выбора — дипроспан. Вводят 1,0 препарата + 1-2 мл 0,5% раствора новокаина. Нельзя вводить триамцинолон ацетонид, т.к. он вызывает атрофию соединительной и костной ткани, вплоть до разрыва ахиллова сухожилия.

Эффективным является местное применение мазей и гелей, содержащих НПВП. Их применяют 3-4 раза в день. Эффективно местное применение аппликаций диметилсульфоксида 50% в сочетании с глюкокортикостероидами, анальгином 5 мг, витамином В<sub>12</sub> (250 мкг) на ночь на 40 мин на курс 10-15 аппликаций.

Базисная противовоспалительная терапия. До конца вопросы базисной терапии при РеА не откорректированы, нет единого мнения о препаратах. Имеются данные об эффективности длительного применения метотрексата 10-15 мг в неделю 2-4 месяца, сульфасалазина 2,0 в сутки на протяжении 3-4 месяцев. Мы полагаем, что при хроническом течении УРеА показана и целесообразна базисная терапия и возможно кратковременное применение высокоэффективных генноинженерных препаратов, в частности, инфликсимаба, адалимумаба.

**Реабилитационные мероприятия.** Включает физиотерапию (лазеротерапия, синусоидальные модулированные токи, фонофорез лекарственных веществ, магнитотерапия), которые применяются с учетом стадии, выраженности суставного синдрома.

При стихании острых воспалительных процессов назначают лечебную физкультуру и массаж. При появлении энтезопатий, особенно в области стоп: подпяточные ахиллобурситы, подошвенные фасциты, зачастую требуется длительное лечение. При вовлечении этих структур необходимо уменьшение физической нагрузки до минимума. Больные могут длительно быть нетрудоспособными: до 4, а иногда до 6-8 месяцев.

**Диспансеризация УРеА.** Больные УРеА должны находиться на диспансерном учете у ревматолога и специалистов смежных дисциплин (уролога, окулиста, гинеколога, инфекциониста, дерматовенеролога). Следует помнить, что при длительном персистировании инфекции, в частности, урогенитальной, все клинические проявления суставного синдрома будут трудно поддаваться лечению. Необходимо обязательно местное лечение очага инфекции.

Таким образом, своевременная диагностика УРеА позволяет проводить правильную эффективную терапию данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект) // Научно-практическая ревматология. — 2003. — №3. — С. 82-83.
2. Антибактериальные препараты в клинической практике: Руководство. / Под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 232 с.
3. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (эпидемиология, этиология и клиника). // Сибирский медицинский журнал. — Иркутск, 2010. — №1. — С.
4. Amor B., Dougados M., Lustrat V. Les criteres de spondyloarthropathies. Criteries de classification et/ou d aide au diagnostic? // Rev. Rheum. — 1995. — Vol. 62. — P. 11-16.
5. Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD). 2002 national guideline on the management of non-gonococcal urethritis. — London: Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD), 2002.
6. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999 // J. Rheumatol. — 2000. — V. 27. — P. 2185-2192.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, а/я 62. Тел. (3952) 703722, 229933

Аснер Татьяна Викторовна — доцент, к.м.н., Калягин Алексей Николаевич — доцент, к.м.н.

# ПЕДАГОГИКА

© АНДРИЕВСКАЯ Т.Г., АЛЕКСЕЕВА Н.Ю. — 2010

## БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ

Т.Г. Андриевская, Н.Ю. Алексеева

(Иркутский государственный медицинский университет Росздрава, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Н.М. Козлова)

**Резюме.** Балльно-рейтинговая система в университетах Европы и Америки унифицированы для различных специальностей и университетов разных стран, регламентирована органами управления в соответствии с Болонским соглашением и позволяет определить право каждого студента на получение избранной им специальности.

**Ключевые слова:** балльно-рейтинговая оценка, студент.

## MARK-RATING ESTIMATION OF EDUCATIONAL ACTIVITY OF STUDENTS IN EUROPEAN AND AMERICAN UNIVERSITIES AND IN RUSSIA

T.G. Andrievska, N.U. Alekseeva

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** Mark-rating system at universities of Europe and America is unified for various specialties and universities of the different countries, it is regulated by controls according to the Bolon agreement and allows to define the right of each student to get the speciality chosen by him.

**Key words:** mark-rating estimation, the student.

Вхождение Высшей Российской школы в Болонскую систему высшего образования включает в себя, в том числе использование балльно-рейтинговой оценки учебной деятельности студентов в процессе их обучения в ВУЗе.

В высших учебных заведениях Европы и Америки (University of Cambridge, University of Toronto, University of Texas, University of Washington, York University et. al.) традиционно для оценки учебной работы студентов используются письменная (us letter) и цифровая (numerical value) оценки (point).

тельное собеседование к профессору для повторной оценки знаний студента в соответствии с оценочной шкалой принятой в Университете. При недостаточной оценке («Д», «Е» и «F») в результате собеседования студенту предлагается повторное обучение по дисциплине (курсу) (табл. 1)[1, 2, 3]

Кроме того, по окончании изучения различных дисциплин (курсов) рассчитывается градационная оценка (Academic grading) — баллы рейтинга, в зависимости от трудоемкости каждой конкретной дисциплины (курса) в кредитах (credits) и конкретной цифровой оценки (numerical point), полученной студентом в итоге обучения этой дисциплине (курсу). Расчет градационной оценки (баллов) осуществляется путем умножения количества кредитов по дисциплине на конкретную цифровую оценку, полученную студентом. Например: Биология — 5,0 кредитов (цифра взята произвольно), полученная оценка — 4,0, академическая градация — 20 баллов. Баллы академической градации, также как и традиционная оценка, вносятся в зачетную книжку студента.

По окончании определенного этапа — семестра, другого рубежа, в частности этапа Бакалавриата, Магистратуры, Специалитета, рассчитывается общая средняя градационная оценка (Cumulative grade point average — CGPA), балльно-кредитовый коэффициент.

Полученная студентом общая средняя градационная оценка (CGPA), в зависимости от значимости оценочного этапа позволяет студенту либо продолжить обучение по избранной специальности, либо выбрать другую специальность (более трудоемкую или менее трудоемкую) в зависимости от величины полученной CGPA. Студент также имеет право повторить определенный курс (курсы), чтобы при недостаточной оценке добрать необходимое количество баллов, увеличить CGPA и иметь возможность продолжить обучение и получить диплом по избранной специальности.

Минимальная общая трудоемкость в кредитах и средняя градационная оценка (CGPA — коэффициент баллы/кредиты), которую студент должен получить в процессе обучения по конкретной специальности, определяются программой (учебным планом) и департаментом образования для всех факультетов (каждой специальности) в соответствии с образовательными

Таблица 1

Шкала традиционных оценок студентов в университетах Европы и Америки

Оценки (us letter)	Оценки (numerical value)				
	Cambridge	Washington	Texas	Toronto	York
A+				4,0	9,0
A	4,0	4,0	4,0	4,0	8,0
A-	3,7	3,7		3,7	
B+	3,3	3,3		3,3	7,0
B	3,0	3,0	3,0	3,0	6,0
B-	2,7	2,7		2,7	
C+	2,3	2,3		2,3	5,0
C	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0
C-	1,7	1,7		1,7	
D+	1,3	1,3			3,0
D		1,0	1,0	1,3	2,0
D-	1,0	0,7			
E					1,0
F		0,0	0,0		0,0

Оценки группы «А» относятся к разряду «превосходно» (Excellent), группы «В» — «хорошо» (Good), группы «С» — «удовлетворительно, средние» (Adequate, Average), групп «Д», «Е» и «F» — «недостаточно» (for failing work). Оценки групп «А», «В», «С» по окончании изучения курсов (дисциплин) вносятся в зачетную книжку. Студенты, получившие недостаточные оценки — групп «Д», «Е» и «F», направляются на дополни-

Таблица 2

Расчет академической градации студентов (CGPA)  
в университетах Европы и Америки

Курсы (courses), определенный этап (семестр, год и т.д.)	Оценка (point)	Умножить (X)	Кредиты (credits)	Баллы
Биология	4,0	X	4,0	16,0
Анатомия	3,0	X	5,5	16,5
Физиология	5,0	X	4,5	22,5
Химия	4,0	X	4,0	16,0
Итого (Total)			<b>18,0</b>	<b>71,0</b>
Общая средняя градационная оценка- <b>CGPA</b>	Суммарное за этап количество баллов — <b>71,0</b>	Разделить (:)	Суммарное за этот же этап количество кредитов — <b>18,0</b>	= <b>3,94</b>

ECTS grading scale — Wikipedia, the free encyclopedia.

стандартами (в том числе по Болонскому соглашению). При этом величина CGPA зависит от типа цифровой оценочной шкалы конкретного Университета и будет выше в Университетах с высокой оценочной шкалой (York — 9,0) и ниже при низкой оценочной шкале (Toronto, Texas, Cambridge и другие — 4,0).

Например, для специальности Биология CGPA установлена 6,0 (в Йорке) и, если выпускник получает более низкую оценку, он должен либо выбрать другую (менее трудоемкую, с меньшей CGPA) специальность, либо повторно изучить некоторые курсы, чтобы получить CGPA не менее 6,0 и диплом по желаемой специальности (в данном случае биологии).

В Университетах Европы и Америки Academic grading (рейтинг) используется для определения права выбора специальности и соответствует международному стандарту.

В процессе внедрения балльно-рейтинговой системы (БРС) оценки учебной деятельности студентов в Российских ВУЗах, в частности в Иркутском Государственном медицинском Университете, она приобрела несколько иную академическую значимость, чем в Университетах Европы и Америки, и рассчитывается несколько иначе. В процессе обучения по каждой дисциплине наряду с традиционной цифровой оценкой определяется ее балльно-рейтинговый эквивалент, с учетом трудоемкости дисциплины. Причем определение трудоемкости дисциплины (курса) в кредитах осуществляется в соответствии с учебным планом в часах (1 кредит — 36 часов), а оценка дисциплины (курса) в баллах осуществляется произвольно в 100 баллов. Из этих 100 баллов определяется количество баллов, которое студент может получить в процессе изучения дисциплины (курса), а также количество баллов, которое он может получить на всех этапах экзамена, с градацией количества баллов в зависимости от традиционной оценки (по пятибалльной шкале).

В Европейских и Американских Университетах градация (рейтинг) в баллах (grade point) — величина производная от трудоемкости дисциплины в кредитах и полученной студентом итоговой оценки по этому предмету (по цифровой шкале), то есть нет текущих расчетов, определяется только итоговая оценка в баллах. [1, 3, 4]

В России же, в том числе в ИГМУ, балльно-кредитный коэффициент (цена одного кредита в баллах) определяется для каждой дисциплины (курса), факультета (одна и та же дисциплина имеет разную трудоемкость в кредитах на разных факультетах) и является разным даже внутри одной дисциплины для разных специальностей. Проводится текущий расчет количества баллов на каждого студента в дополнение к полученной им традиционной оценке по каждому занятию или разделу дисциплины и только в конечном итоге по всей дисциплине (курсу).

Этот коэффициент (баллы/кредиты) не соответствует принятой в России шкале традиционных оценок, так

как оценка любой дисциплины (курса) в баллах дается произвольно (100 баллов). Расчеты достаточно сложны и трудоемки, поскольку используются не только для рубежной и итоговой оценки студентов при получении диплома, но и рассчитываются по каждому занятию или разделу каждой дисциплины (курса). Причем при расчете количества полученных баллов по дисциплине (курсу) используется система поощрений и штрафов для получения права на освобождение от определенных этапов или всего итогового испытания (экзамена). Такой системы (поощрений и штрафов) в определении рейтинга студентов в Европейских и Американских Университетах нет.

В Университетах Европы и Америки коэффициент баллы/кредиты (CGPA) соответствует цифровой шкале традиционных оценок, принятой в конкретном университете, и рассчитывается только суммарно по предметам на каждого студента на определенном рубеже или в итоге при получении диплома. [4, 5, 6]

В Российских ВУЗах тоже рассчитывается итоговый рейтинговый коэффициент (R), равный суммарному произведению баллов (A) по каждой дисциплине (курсу) умноженному на трудоемкость каждой дисциплины (курса) в кредитах (B) поделенному на сумму трудоемкости всех изученных в ВУЗе дисциплин (курсов) и умноженному на поправочный коэффициент (C). Представленная формула используется в Байкальском государственном Университете экономики и права и рекомендована (согласно методическим рекомендациям по внедрению БРС в Иркутском государственном медицинском университете) для применения в ИГМУ:

$$R = \frac{\sum A \times B}{\sum B} \times C$$

Поправочный коэффициент (ПК) устанавливается в зависимости от участия студентов в научной работе, художественной самодеятельности, спортивных мероприятиях и т.д. Этот ПК определяется каждым ВУЗом самостоятельно.

Таким образом, итоговый рейтинговый коэффициент тоже не имеет корреляции со шкалой традиционных оценок применяемой в ВУЗах России, варьирует в зависимости от ПК, не определяется министерством (департаментом) образования для каждой специальности (в соответствии со стандартами и Болонским соглашением).

В Российской системе балльно-рейтинговой оценки студентов нет единого подхода, она широко варьирует для разных специальностей, в разных ВУЗах и даже на разных кафедрах в одном ВУЗе, расчеты сложны и трудоемки.

Студенты, конечно, должны знать о значении БРС по каждой дисциплине (курсу), роли суммарной средней оценки, дающей право на получение соответствующей (желаемой, престижной) специальности и соответствующего диплома.

Применение БРС, безусловно, стимулирует студента в овладении учебным материалом и поэтому ее использование в учебном процессе является положительным фактором. Однако эта система в России и в частности в ИГМУ нуждается в серьезном совершенствовании (рейтинговая система постоянно совершенствуется и в Европе и в Америке). Нам кажется целесообразным упростить расчеты и оценивать в баллах только конечный результат по дисциплине (курсу) наряду с традиционной оценкой (как это делается в Университетах Европы и Америки). И далее, к концу образовательной программы (окончание ВУЗа для медицинских университетов), а для других ВУЗов и на этапе Бакалавриата, рассчитывать среднюю суммарную градационную оценку (рейтинг) как в Европейских и Американских университетах для дифференциации типа диплома специалиста и приоритетного получения престижного рабочего места.

Кроме того, средний суммарный градационный коэффициент отражает профессиональную характеристику (уровень) выпускника и нам кажется нецелесообразным использование при его расчете поправочного коэффициента отражающего общественную работу студента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. How to Calculate Your GPA. [http://depts.washington.edu/engl/ugrad/how to calculate your GPA4.pdf](http://depts.washington.edu/engl/ugrad/how%20to%20calculate%20your%20GPA4.pdf) <http://washington.edu>
2. How to Calculate Your Grade Point Average (GPA) The University of Texas at Brownsville and Texas Southmost College. [http://blue.utb.edu/sa/lamp/pdf/ HowToCalculateYourGradePoint Average2.pdf](http://blue.utb.edu/sa/lamp/pdf/HowToCalculateYourGradePointAverage2.pdf) Hunter College High School. [http://www.hchs.hunter.cuny.edu/images/uploads/How to Calculate Your Garde Point Average3.pdf](http://www.hchs.hunter.cuny.edu/images/uploads/How%20to%20Calculate%20Your%20Grade%20Point%20Average3.pdf) How to Calculate Your GPA <http://www.utsc.utoronto.ca/counselling> University of Toronto, Canada.
3. How to calculate the cumulative grade point average (CGPA) York University. <http://www.kinesiology.yorku.ca/undergraduate/cpga.htm>
4. University of Cambridge Calculating GPAs for IGCSE6. pdf [http://www.cie.org.uk/docs/recognition/calculating GPAs for IGCSE6.pdf](http://www.cie.org.uk/docs/recognition/calculating%20GPAs%20for%20IGCSE6.pdf)

Адрес для переписки: 664001, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра факультетской терапии ИГМУ.  
 Андриевская Татьяна Григорьевна — доцент, к.м.н.  
 Тел. (3952) 34-19-96, моб. 89148796302.  
 Алексеева Наталья Юрьевна — доцент, к.м.н.  
 Тел. (3952) 24-34-73, 20-39-42, e-mail: fkstat@yandex.ru.

© ПОГОРЕЛОВА И.Г., ЖУКОВА Е.В., КАЛЯГИН А.Н. — 2010

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЕЙС-МЕТОДА В ВЫСШЕМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

*И.Г. Погорелова, Е.В. Жукова, А.Н. Калягин*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. — д.б.н., проф. Л.П. Игнатъева, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. — д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

**Резюме.** В статье рассматриваются основные аспекты использования кейс-метода в вузе, его преимущества перед другими методами, технология создания кейса. Дается характеристика различных видов кейсов, форма их представления, задачи преподавателя при использовании кейс-метода.

**Ключевые слова:** педагогическая технология, дидактическая система, кейс-метод, эффективность преподавания, педагогическое мастерство.

## USE OF CASE-METHOD IN HIGHER MEDICAL EDUCATION

*I.G. Pogorelova, E.V. Zukova, A.N. Kalyagin*  
 (Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The main aspects of use of case-method in higher education establishment, its advantages before other methods, technology of case creation are considering in this article. The character of various types of cases, form of their presentation, tasks of trainer in case-method application are given.

**Key words:** pedagogic technology, didactic system, case-method, efficacy of teaching, pedagogical proficiency.

В последние годы в связи с курсом на модернизацию российского образования в системе высшей школы России происходит поиск новых эффективных методов обучения.

На основе широкого анализа разнообразных форм и методов обучения, разработанных и испытанных мировой педагогической практикой, был отобран ряд педагогических технологий, совокупность которых составляет определенную дидактическую систему. Эта система отражает профессионально-ориентированный подход к обучению и позволяет достаточно успешно формировать критическое и творческое мышление, а также способствует становлению столь необходимых для современного образования умений работать с информацией.

Одно из ведущих мест в этой системе занимает кейс-метод или метод анализа ситуаций. Суть его в том, что студентам предлагается осмыслить реальную жизненную ситуацию, описание которой одновременно отражает не только какую-либо практическую проблему, но и актуализирует определенный комплекс знаний, необходимый при ее разрешении. При этом предлагаемая задача не имеет однозначных решений. Использование метода case-study в обучении студентов позволяет повысить познавательный процесс к изучаемым дисциплинам, улучшить их понимание, способствует развитию исследовательских, коммуникативных и творческих навыков принятия решений. Созданный в свое время как метод изучения экономических дисциплин, в настоящее

время метод case-study нашел широкое распространение и в освоении медицины.

Проблема внедрения метода case-study в практику высшего профессионального образования, в том числе медицинского, в настоящее время является весьма актуальной, что обусловлено двумя тенденциями:

— во-первых, общей направленностью развития образования, его ориентацией не столько на получение конкретных знаний, сколько на формирование профессиональной компетентности, умений и навыков мыслительной деятельности, развитие способностей личности, среди которых особое внимание уделяется способности к обучению, смене парадигмы мышления, умению перерабатывать огромные массивы информации;

— во-вторых, развитие требований к качеству специалиста, который, помимо удовлетворения требованиям первой тенденции, должен обладать также способностью оптимального поведения в различных ситуациях, отличаться системностью и эффективностью действий.

Кейс-метод опирается на совокупность таких дидактических принципов как: индивидуальный подход к каждому студенту, учет его потребностей и стиля обучения; максимальное предоставление свободы в обучении; обеспечение студентов достаточным количеством наглядных материалов; концентрация внимания студентов лишь на основных положениях; обеспечение доступности преподавателя для студентов, формирование у студентов умения работать с различными видами информации.

При использовании кейс-метода преподавателю необходимо: использование комплексного подхода к выбору форм и методов обучения с целью создания привлекательности для студентов структуры практической подготовки; междисциплинарная и межфакультетская согласованность применяемых форм обучения; поиск или разработка и использование разных методических приемов с целью обеспечения эффективности и результативности процесса обучения; повышение педагогического мастерства, обретение преподавателями навыков и стиля поведения тренера-тьютора.

Следует отметить, что кейс-метод является специфическим практическим методом организации учебного процесса, методом дискуссий с точки зрения стимулирования и мотивации учебного процесса, а также методом лабораторно-практического контроля и самоконтроля. В нем дается наглядная характеристика практической проблемы и демонстрация поиска способов ее решения.

Следовательно, кейс-метод можно представить в методологическом контексте как сложную систему, в которую интегрированы другие, более простые методы познания (моделирование, системный анализ, методы описания, игровые методы и другие), которые выполняют в кейс-методе свои роли.

Как интерактивный метод обучения, кейс метод является привлекательным для студентов, поскольку они видят в нем игру, обеспечивающую освоение теоретических положений и овладение практическим использованием материала. Немаловажно и то, что анализ ситуаций оказывает сильное воздействие на профессионализацию студентов, способствует их взрослению, формирует интерес и позитивную мотивацию по отношению к учёбе.

Таким образом, непосредственная цель метода кейсов — совместными усилиями группы студентов проанализировать ситуацию — case, возникающую при конкретном положении дел, и выработать практическое решение; по окончании процесса — оценка предложенных алгоритмов и выбор лучшего в контексте поставленной проблемы.

При этом необходимо помнить, что:

1. Метод предназначен для получения знаний по дисциплинам, истина в которых плюралистична, то есть имеются несколько ответов, которые могут соперничать по степени истинности; задача преподавателя при этом сразу отклоняется от классической схемы и ориентирована на получение не единственной, а многих истин и ориентацию их в проблемном поле. Например, данный метод можно применить при изучении клинических дисциплин, когда для установления диагноза больному необходимо использовать альтернативные методы исследования (например, ультразвуковой, рентгенологический и т.д.) и лечения (например, у больных с острым коронарным синдромом — тромболизис, чрескожное коронарное вмешательство и др.).

2. Акцент обучения переносится не на овладение готовым знанием, а на его выработку, на сотворчество студента и преподавателя; то есть принципиальное отличие кейс-метода от традиционных методик — демократия в процессе получения знания, когда студент по сути равноправен с другими студентами и преподавателями в процессе обсуждения проблемы.

3. Результатом применения метода являются не только приобретение знаний и навыков профессиональной деятельности, но и развитие системы ценностей студентов, профессиональных позиций, жизненных установок, своеобразного профессионального мироощущения и миропробования.

4. В методе case-study преодолевается классический дефект традиционного обучения, связанный с «сухостью», неэмоциональностью изложения материала — эмоций, творческой конкуренции и даже борьбы в этом методе недостаточно. Применительно к клиническим дисциплинам — это умение обосновать выбор

той или иной диагностической или терапевтической стратегии.

Case — это пример, взятый из реальной практики, представляет собой не просто правдивое описание событий, а единый информационный комплекс, позволяющий понять ситуацию. В медицинском вузе, это, зачастую, разбор конкретного больного, конкретного клинического наблюдения. Хороший кейс должен удовлетворять следующим требованиям: соответствовать четко поставленной цели создания; иметь соответствующий уровень трудности; иллюстрировать несколько аспектов предложенной ситуации, не устаревать слишком быстро; быть актуальным на сегодняшний день, иллюстрировать типичные ситуации, развивать аналитическое мышление, провоцировать дискуссию; иметь несколько решений.

Классификация кейсов производится по различным признакам. Одним из широко используемых подходов к классификации кейсов является их сложность. При этом различают:

— иллюстративные учебные ситуации — кейсы, цель которых — на определенном практическом примере обучить студентов алгоритму принятия правильного решения в определенной ситуации;

— учебные ситуации — кейсы с формированием проблемы, в которых описывается ситуация в конкретный период времени, выявляются и четко формулируются проблемы; цель такого кейса — диагностирование ситуации и самостоятельное принятие решений по указанной проблеме;

— учебные ситуации — кейсы без формирования проблемы, в которых описывается более сложная, чем в предыдущем варианте ситуация, где проблема четко не выявлена, а представлена в статистических данных, оценках общественного мнения, органов власти и т.д.; цель такого кейса — самостоятельно выявить проблему, указать альтернативные пути её решения с анализом наличных ресурсов;

— прикладные упражнения, в которых описывается конкретная сложившаяся ситуация, предлагается найти пути выхода из нее, цель такого кейса — поиск путей решения проблемы.

Кейсы могут быть классифицированы, исходя из целей и задач процесса обучения. В этом случае могут быть выделены следующие типы кейсов:

— обучающие анализу и оценке;

— обучающие решению проблем и принятию решений;

— иллюстрирующие проблему, решение или концепцию в целом.

Кроме того, выделяют:

— структурированные кейсы (содержится минимальное количество дополнительной информации, при работе с кейсом студент должен применить определенную модель или формулу; у задач этого типа существует оптимальное решение);

— «маленькие наброски» — содержат от 1 до 10 страниц текста и 1-2 страницы приложений; при работе с таким кейсом студент должен опираться еще и на собственные знания;

— большие неструктурированные кейсы объемом до 50 страниц — самый сложный из всех видов учебных заданий такого рода; информация в них дается очень подробная, в том числе и совершенно ненужная; самые необходимые для разбора сведения, наоборот могут отсутствовать; студент должен распознать такие подвохи и справиться с ними;

— первооткрывательские кейсы, при разборе которых от студентов требуется не только применить уже усвоенные теоретические знания и практические навыки, но и предложить нечто новое, при этом студенты и преподаватели выступают в роли исследователей.

Форма представления кейсов также различна: от нескольких предложений на одной странице до множества страниц. Однако следует ввиду, что большие кейсы вы-

зывают у студентов некоторые затруднения по сравнению с малыми, особенно при работе впервые.

Представление кейсов происходит, как правило, в печатном виде или на электронных носителях, однако включение в текст фотографий, диаграмм, таблиц делает его более наглядным для студентов. С печатной информацией или с информацией на электронных носителях легче работать и анализировать ее, чем информацию, представленную, например, в аудио— или видеовариантах; ограниченные возможности многократного интерактивного просмотра могут привести к искажению первичной информации и ошибкам. В последнее время все популярнее становятся мультимедиа представления кейсов. Применительно к студентам-медикам, это может быть последовательно представляемая информация о пациенте: вначале — жалобы, анамнез, объективное исследование и предложение сделать заключение о предварительном диагнозе и плане обследования; затем — результаты обследования и предложение их интерпретировать и назначить лечение; позднее — результаты лечения больного по назначенной методике. В настоящее время кейсы могут основываться на результатах крупных многоцентровых исследований, в которых оценивается вероятность того или иного исхода.

По наличию сюжета выделяют сюжетные и бессюжетные кейсы. В бессюжетных кейсах, как правило, представлена совокупность статистических материалов, расчетов, выкладок, которые должны помочь диагностике ситуации, восстановлению сюжета.

Деятельность преподавателя при использовании кейс-метода включает две фазы. Первая фаза представляет собой сложную творческую работу по созданию кейса и вопросов для его анализа. Она осуществляется за пределами аудитории и включает в себя научно-исследовательскую, методическую и конструирующую деятельность преподавателя.

Создание кейса обычно протекает в следующие этапы:

1. Формирование дидактических целей кейса. На этом этапе определяется место кейса в структуре учебной дисциплины, определение того раздела дисциплины, которому посвящена данная ситуация; формирование целей и задач; выявление «зоны ответственности» за знания, умения, навыки студентов

2. Определение проблемной ситуации

3. Построение программной карты кейса, состоящей из основных тезисов, которые необходимо воплотить в тексте

4. Сбор информации (в качестве источников может служить жизненная ситуация, художественная и публи-

цистическая литература, средства массовой информации, статистические материалы, научные статьи, монографии, Интернет)

5. Составление кейса. Это наиболее трудный этап, поскольку текст должен быть: написан интересно, простым и доходчивым языком, с соблюдением всех правил грамматики; отличаться «проблемностью»; соответствовать потребностям выбранного контингента студентов, содержать необходимое и достаточное количество информации. Вместе с тем текст кейса не должен подсказывать ни одного решения проблемы.

6. Диагностика правильности и эффективности кейса; проведение методического учебного эксперимента, построенного по той или иной схеме для выяснения эффективности данного кейса.

7. Подготовка окончательного варианта кейса и внедрение его в практику обучения.

8. Подготовка методических рекомендаций по использованию кейса, разработка задания для студентов и возможных вопросов для ведения дискуссии и презентация кейса, описание предполагаемых действий студента и преподавателя в момент обсуждения кейса.

Деятельность преподавателя в аудитории, где он выступает со вступительным и заключительным словом, организует малые группы и дискуссию, поддерживает деловой настрой в аудитории, оценивает вклад студентов в анализ ситуации и составляет вторую фазу в использовании кейс-метода.

Необходимо отметить, что бывает целесообразным до анализа кейса в аудитории встретиться с несколькими участниками перед занятием, чтобы рассмотреть с ними данные, сравнить результаты и обсудить стратегию поведения, это тем более важно, если на обсуждении кейса предполагается присутствие посторонних лиц (больных, практических врачей и т.д.).

Небольшие по объему и простые ситуации рекомендуется использовать в начале изучения дисциплины. По окончании же курса и тем более при проведении итоговой аттестации целесообразно применение более сложных «запутанных» проблем, требующих от студента, а тем более выпускника комплексного подхода к их решению.

Таким образом, педагогический потенциал кейс-метода значительно выше, чем у традиционных методов обучения. Наличие в структуре данного метода споров, дискуссий, аргументаций тренирует участников обсуждения, учит, в том числе правилам общения, делает возможным постоянное взаимодействие преподавателя и студента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гузев В.В. Образовательные технологии: от приема до философии — М.: Сентябрь, 1996. — 112 с.
2. Гузев В.В. Планирование результатов образования и образовательная технология. — М.: Народное образование, 2000. — 240 с.
3. Долгоруков А.М. Системное мышление: ценности, методология, инструменты. — М., 2006. — 143 с.
4. Левитес Д.Г. Практика обучения: современные образовательные технологии. — М.: Изд-во «Институт практической психологии»; Воронеж: МОДЭК, 1998. — 288 с.
5. Модернизация педагогического образования: Сборник методических рекомендаций. — Иркутск: Изд-во Иркут. гос. пед. ун-та, 2003. — С. 102-111.
6. Селевко Г.К. Современные образовательные технологии: Учебное пособие. — М.: Народное образование, 1998. — 256 с.

7. Ситуационный анализ или Анатомия Кейс-метода / Под ред. Ю.П. Сурмина. — Киев: Центр инновации развития, 2002. — 286 с.
8. Сластенин В.А., Исаев И.Ф., Шиянов Е.Н. Педагогика: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / Под ред. В.А. Сластенина. — М.: Академия, 2002. — 576 с.
9. Смирнов С.Д. Педагогика и психология высшего образования: от деятельности к личности: Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. — М.: Академия, 2001. — 304 с.
10. Смолянинова О.Г. Дидактические возможности метода case study в обучении студентов. // Гуманитарный вестник. — Красноярск, 2000. — С. 15-19.
11. Смолянинова О.Г. Инновационные технологии обучения студентов на основе метода CASE STUDY. // Сборник статей Министерства Образования России «Инновации в российском образовании». — М.: МГУП, 2000. — С. 26-30.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ.

Погорелова Ирина Геннадьевна — доцент, к.м.н.,

Жукова Елена Викторовна — доцент, к.м.н., Калягин Алексей Николаевич — доцент, к.м.н.

# ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. — 2010

## «ЕГО ИСПЕПЕЛЯЛ ТАЛАНТ...» (О ЖИЗНИ И СМЕРТИ В.М.ШУКШИНА)

Н.Ф. Неделько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В.Малов,  
кафедра судебной медицины, зав. — д.м.н., проф. Ю.С. Исаев)

**Резюме.** 35 лет назад закончилась земная жизнь В.М.Шукшина. Он, как метеор, пронесся над горизонтом и ворвался в «плотные слои атмосферы» всего нашего искусства, и также стремительно оборвался его полет в человеческом мироздании. В статье анализируются нелепые и абсурдные версии о насильственной смерти большого художника. Отдается предпочтение официальной версии — смерти В.Шукшина от заболевания — ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** В.М.Шукшин, ненасильственная, насильственная смерть, ишемическая болезнь сердца.

## «HE WAS INCINERATED BY TALENT...» ABOUT LIFE AND DEATH OF V.M. SHUKSHIN

N.F. Nedelko

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** A 35 years ago terrestrial life of V.M. Shukshin has ended. He, as a meteor, was carried by over horizon and has rushed into «atmosphere dense beds» all our art, and also his flight in a human universe has promptly broken. In the article ridiculous and absurd versions about a violent death of the great artist are analyzed. The preference of the official version — V. Shukshin death from disease — an ischemic heart trouble is given.

**Key words:** V.M. Shukshin, nonviolent, a violent death, an ischemic heart disease.

«...Шукшин останется нашей совестью. Он не мог жить «со стороны», он сгорал в каждом созданном им образе, сердце было болющее, ранимое. Оставил на земле «незримый, долгий след», завещал любить правду, выискивать и обретать ее в нашей духовной жизни».

Г.Бурков

В этом году 25 июля исполнилось бы 80 лет со дня рождения одного из наиболее ярких деятелей отечественной культуры — Василия Макаровича Шукшина. В этой необыкновенной, уникальной личности органически сочетался многогранный талант блестящего актера, писателя, режиссера и сценариста. При чем во всех сферах своей деятельности Василий Макарович смог добиться выдающихся успехов: фильмы с его участием пользуются неизменным успехом у телезрителей, рассказы включены в школьную программу, режиссерские работы [прежде всего «Калина красная» и «Печки-лавочки»] стали классикой кинематографа.

Во ВГИК Шукшин пришел Василием Шукшиным и всю свою жизнь оставался самим собой. В какие бы условия не ставила его судьба, Шукшин оставался Шукшиным. Как отмечал С.Бондарчук [4], «Его коренной чертой было первородство, которое необычайно редко встречается».

У него [Шукшина — Н.Н.] была мощная корневая система, она питала его и сделала тем, кем он стал: Шукшиным...» — писал М.Ульянов.

Важной чертой таланта Шукшина, — как говорил С.Герасимов, — это было «единство дарований».

В.Шукшин всегда был неким перпендикуляром к столичной кинематографической жизни, что вызывало очень серьезный конфликт, — рассказывает В.Фомин, историк кино, сотрудник НИИ киноискусства. — Московская тусовка уже тогда была прозападной, а Шукшин был ярким патриотом, человеком от земли, от народа. Еще до поступления во ВГИК он прошел такие университеты — работал в колхозе, на стройке, служил на флоте, был учителем, стал секретарем райкома комсомола... Шукшин чувствовал себя в Москве изгоем. Он и говорил, и писал, и думал, и переживал происходящее

по-другому. Эта шукшинская способность, инаковость вызывала, с одной стороны, восхищение, но одновременно — и страшную зависть, ревность коллег [24].

От цензуры Шукшин страдал, как никто другой. Мало кто знает, что после первого успешного фильма «Живет такой парень» следующей постановкой Шукшина должна была стать «Точка зрения». Сказка о пессимисте и оптимисте». В этом ярком сатирическом произведении он бичевал штампованную мертвую мысль, которая уродовала и деформировала жизнь. Это был хоть и глубоко зашифрованный, но все-таки серьезный выпад против советской идеологии. Сценарий зарубили самым беспощадным образом коллеги — кинематографисты [24].

Главный замысел, который Шукшин вынашивал с первых же лет работы в кино, — это фильм о «Степане Разине». Он буквально «болел» им. Г.Бурков, друг Шукшина писал: «Казалось, его разорвет от той могучей силы энергии души, таланта, которая скопилась и готова выплеснуться наружу, воплотиться в фильме» [5].

Рассчитывая на административную помощь Бондарчука, Шукшин согласился играть роль солдата-бронбойщика Лопахина в его фильме по роману М.Шолохова «Они сражались за Родину». Как актеру ему вовсе не хотелось сниматься. Но Бондарчук поставил условие: сначала фильм, а потом Степан Разин.

«Разин для меня — вся жизнь!» — скажет однажды Шукшин.

У Шукшина много было недоброжелателей и врагов. Коллеги по киноискусству не могли простить сибирскому мужику в кирзовых сапогах, что заставил потесниться всех их, имеющих лауреатов, маститых, забронзовевших. Они гнобили Шукшина все годы. Писали «навверх» разгромные закрытые рецензии. По их рекомендации

«безбожно кастрировали» «Печки-лавочки», «Калину красную». В 1971 г они предали Шукшина и поставили крест на мечте всей жизни Шукшина — картине «Степан Разин».

Ю.Скоп [18] рассказывает, что С.Герасимов заспинно поставил подножку Шукшину, убийственно понятно сформулировал для ЦК КПСС расстрельный приговор главной работе выдающегося русского мастера. Он — художественный руководитель и неформальный царь и бог Киностудии им. Горького — сообщил на Старую площадь, что Разин в вульгарной трактовке Шукшина разрушает привычный советскому народу стереотип атамана-разбойника и позволит воспринимать его как сознательного бунтаря против государственной власти.

Фильм «Степан Разин» запускался дважды. И каждый раз постановку запрещали: слишком необычный и опасный был замысел — открытый призыв к бунту, к восстанию. Разина зарубина не цензура Госкино, а коллеги Шукшина — С.Ростоцкий, Т.Лиознова, директор студии Г.Бритиков, которые считали фильм слишком кровавым, а фигуру самого Разина — дегероизированной [24].

С.Викулов [6] восхищался удивительной работоспособности и, главное, творческой результативности Шукшина, потому что она просто не укладывалась в представление обычных человеческих возможностей. Шукшин одновременно снимался в кино, писал сценарии, «пробивал» их на студии, подбирая актеров, сам ставил фильмы и сам же играл в них главные роли... Но вместе с восхищением иногда в наших разговорах проскальзывала еще неосознанная по всей грозной неотвратимости тревога: «Ведь он же просто горит, а не живет...». Тем более, что мы знали: здоровье у него неважное.

Ссылаясь на авторитет секретаря Союза кинематографистов Марьямова, зам. Директора Дома кино Лось заявил мне [А.Заболоцкому, — Н.Н.] лично, что здоровье у Шукшина было на волоске, что врачи знали — жить ему недолго [3].

Во время съемок фильма Бондарчука Шукшин переутомлен был сверх всякой меры. Днем снимался в знойных, прокаленных солнцем донских степях, в условиях максимально приближенных к боевой обстановке, а по ночам, работая над рукописью, много курил и поглощал кофе в невероятных количествах. Таким образом, как отмечал Шукшин, он «угнетал себя до гения». Съемки его выматывали. Таскать противотанковое ружье было не под силу даже земляку А.Ванину. Шукшин сетовал: «съемки тяжелые в такую жару, да и каюта давит своими стенками — воздуха не хватает».

Во время перерыва между съемками, сидя в гримерной, Шукшин стал что-то рисовать гримом на сигаретной пачке. «Что это ты рисуешь?» — спросил Бурков. «Да вот видишь, — показал он. — Горы, дождь, облака, ... в общем, похороны». Бурков отругал друга и отнял пачку со страшным рисунком. По другим данным, Шукшин ответил, что он нарисовал... «Смерть в тумане».

Как и все по-настоящему талантливые люди, Шукшин вечно сомневался в себе. Незадолго до смерти он писал: «Никогда, ни разу в своей жизни, я не позволил себе пожить расслабленно, развалившись. Вечно напряжен и собран. И хорошо и плохо. Хорошо — не позволил сшибить себя; плохо — начинаю дергаться, сплю с зажатыми кулаками... Это может плохо кончиться, могу треснуть от напряжения... Ничего, болезнь не так уж и страшит: какое-то время можно будет идти на карачках». Надо только представить, какие разрушающие страсти кипели в надорванной непосильной работой душе Шукшина, которые привели его к преждевременной смерти.

В письме родной сестре Наталье на смерть ее мужа Шукшин писал: «...Таяя, как глубоко содрогнулось мое сердце твоим горем, как неповторимо я почувствовал дыхание смерти. Я глубоко и сразу понял вдруг, что смерть — это дело всех нас... То ли жизнь глупа, то ли мы еще не со-

всем поняли ее истинного смысла — горько... Живые должны жить... Мертвых на земле больше, чем живых. И если нам подчиниться закону мертвых, то надо складывать руки, и спокойно уходить из жизни. Но живые диктуют нам свой закон — живи!... Мы все где-то ищем спасения... Мое — в славе. Я ее, славу, упорно добиваюсь. Я добьюсь ее, если не умру раньше... Я хочу, чтобы меня похоронили на нашей горе... по-русски, с отпеванием, с причитаниями...».

Как отмечает Е.Черносвитов [23], через душу и боль Шукшина прошли слова этого письма. Смерть — удел, смерть — спасение, смерть — слава... и суета сует. А главное — любовь к матери, родине, земле, крови своей, народу. Любовь русского и по-русски. И смерть тоже... по-русски.

Думал ли Шукшин, что эти напряженные, до предела насыщенные творчеством дни и ночи, когда он снимался в фильме у Бондарчука — последние?

Вот его рабочие записи: «Силы, силы уходят. Не думал, что это когда-нибудь произойдет со мной. Ужасно грустно. В башке полно замыслов». «Я — сын, я — брат, я — отец... Сердце мясом приросло к жизни. Тяжко, больно — уходить». «И что же смерть? А листья зеленые. [И чернила зеленые]».

Скорее всего, Шукшин думал вообще о постижении смысла жизни и смерти, об умирании как таинстве, но не думал умереть так скоро. Но и на долгую жизнь не рассчитывал. Он чувствовал приближение роковой черты — своей смерти. Отсюда — неумная жажда работать не покладая рук, не жалея себя. Он загонял себя. Самосжигал. Саморазрушал..

«Все искушения гашу работой», — говорил Шукшин. Рассвет его не сваливал в кровать: кофе и сигареты, и вперед!

В последнее время Шукшина не покидало предчувствие смерти. Он был уверен, что мужчины его рода умерли не своей смертью. У него были все основания предполагать, что его собственная смерть тоже будет внезапной и непредсказуемой. Отправляясь на съемки фильма у Бондарчука, он очень переживал — только бы вернуться домой... Не вернулся.

В.Шукшин не был суеверным человеком. Однако 1 октября, в его последний вечер, произошел такой случай. Он с друзьями — актерами поехал в баню к станичнику П.Захарову. Въезжая на машине во двор, они случайно задавили кота хозяина. Шукшин расстроился: «Не к добру это. Должно быть горе какое-то приключится». Как оказалось, он был прав... Ночью и грянуло несчастье, больно поразившее всю Россию.

П.Захаров вспоминает, что в последний раз Шукшин приехал с Н.Губенко и Бурковым. Василий Макарович парился мало. Я спросил его: «Чего так?». А он: «Мочи нет». В этот вечер артисты матч футбольный смотрели... Шукшин попросил по пути на теплоход заехать на почту. Домой звонил, не дозвонился, в машину вернулся расстроенный... К часу ночи добрались до теплохода [21].

«В последний вечер выглядел [Шукшин, — Н.Н.] усталым, вялым. Все не хотел уходить из моей каюты — жаждал выговориться. Вдруг замолкал надолго...», вспоминал Бурков [9].

Так вышло, что Г.Бурков был последним, кто видел Шукшина живым, и первым, кто видел его мертвым. Вот, что он рассказывал кинооператору А.Заболоцкому: «Вечером в бане были. Посидели у кого-то из местных в доме... Кошку задавили... Тягостно было. В каюте кофе попили. Поговорили, поздно разошлись. В 4-5 часов утра мне что-то не спалось, я вышел в коридор, там Макарыч стоит, держится за сердце [первый приступ стенокардии. — Н.Н.]. Спрашиваю: «Что с тобой?» — «Да вот режет сердце, валидол уже не помогает. Режет и режет...Нет ли у тебя чего покрепче валидола?. Стал я искать, фельдшерицы нет на месте, в город уехала... нашлись у кого-то капли Зеленина. Он налил их без меры, сглотнул, воды выпил и ушел... Утром на послед-

нюю досъемку ждут. Нет и нет, уже 11 часов, — в 12-м зашли к нему, а он на спине лежит, не шевелится» [3].

В то же время своему другу А.Панкратову-Черному, Бурков поведал совершенно другую историю: «Жора Бурков, — говорил мне, что он не верит в то, что Шукшин умер своей смертью. Василий Макарович и Жора в ту ночь стояли на палубе, разговаривали, и так получилось, что после этого разговора Шукшин прожил всего 15 минут [? — Н.Н.]. Василий Макарович ушел к себе в каюту веселым, жизнерадостным... Потом Бурков рассказывал, что в каюте чувствовался запах корицы, который бывает, когда пускают особый «инфарктный» газ...» [13, 22]. Бурков просил друга обнародовать эти сведения только после его смерти.

Ю.Соловьев [19], который за Шукшина доигрывал роль Лопухина, в своих воспоминаниях ссылается на слова вахтенного матроса. К нему перед утром спустился Шукшин, и спросил, нет ли у него чего-нибудь от сердца. Был валидол. «Мне валидол уже не помогает», — грустно сказал ему Шукшин, но взял то, что было, вернулся в каюту...

Т.Пономарева [16] в своей книге приводит следующий факт: «Ночью крик — Светка — помреж завопила... Вбежали мы в каюту, а он [Шукшин. — Н.Н.] лежит... рубашка чуть расстегнута на груди, рукой за сердце держится...».

В.Белов [3] вспоминал, что через несколько лет судебно-медицинский эксперт объяснил мне шукшинскую смерть именно стенокардией, а еще... злоупотреблением кофе...

Н.Дранников, председатель Волгоградского филиала Центра В.М.Шукшина, житель станицы Клетской вспоминал, что в качестве понятой следователем Клетской прокуратуры В.Марахтановым была приглашена бывшая партизанка Е.Я.Платонова. Она рассказывала, что когда они приехали на «Дунай», все в каюте было разбросано... А сам Шукшин лежал скорчившись... А еще вызывают подозрение у станичников чистые сапоги... Кто и зачем смыл меловую пыль с сапог, гадают наши казаки [21].

Т.Пономарева [16], С.Хрусталева [21] приводят весьма «интересные» факты, противоречащие рассказу Дранникова. Приехала убитая трагическим известием понятая Платонова со следователем на теплоход. Зашли в каюту. «Василь Макаровича я там не увидела, — вспоминала понятая. — На столе рукопись лежала... между листов фотографии детей и жены Шукшина».

Позже было установлено, что Платонову завели совсем в другую каюту. Спрашивается, зачем понадобилась следователю такая подмена обстоятельств происшествия? Ответа нет.

Л.Федосеева-Шукшина [в 1976 г в память о своем муже она выполнила обещание и поменяла фамилию и стала Шукшиной. -Н.Н.] ссылается на посмертные фотографии, на которых Шукшин лежит, будто спит. Но есть и другие фотографии в музее киностудии им. Горького, директором которого является М.Волоцкий. На этих фотографиях он распластан. Тело Шукшина сброшено на пол [? — Н.Н.], в каюте настоящий беспорядок, все перерыто. И огромное темное пятно на правой половине лица [14, 25].

Об этих же фотографиях упоминает и М.Шукшина. На одной из них Шукшин лежит на кровати: умер во сне, остановилось сердце, на второй — он стоит на коленях перед кроватью, голова упала на руки. «Я всегда жила мыслью, что папа умер из-за болезни сердца, поскольку курил, пил в больших количествах кофе и много работал» — заявляет дочь Шукшина [20].

Об этих же посмертных фотографиях упоминает Дранников, Хрусталева [21] Пономарева [16], Заболоцкий [3].

А.Заболоцкий [3] в своих воспоминаниях приводит весьма важную и содержательную информацию какого-то неизвестного ему Алексея: «...Мы группа эвакуации прибыли в начале 4-го и должны были перевезти

тело Шукшина в Волгоград. Уже на «Дунае» нам велено было оставить его в каюте до приезда врачей. Он лежал ничком [лицом вниз. — Н.Н.] поперек койки. Мы положили его нормально, сняв верхнюю одежду и сапоги. Тело было полуокоченевшее... закрыли его одеялом, а сапоги и тапочки поставили там, где они стоят на снимках, опубликованных в печати и в вашей книге [в книге А.Заболоцкого. — Н.Н.].

Исходя из этой информации следует, что Шукшин после первого сердечного приступа, после приема валидола и капель Зеленина каким-то образом оказался в каюте в одежде, лежащим на кровати лицом вниз [по-видимому, у него был второй приступ стенокардии. — Н.Н.]. Вот поэтому правая половина лица, передняя поверхность туловища располагались поперек кровати, кисти рук около лица или под ним, коленные суставы касались пола. Это подтверждается свидетельствами Л.Шукшиной [огромное темное пятно на лице], М.Шукшиной [папа стоит на коленях перед кроватью, голова упала на руки...], Н.Дранникова [Шукшин стоит на коленях перед кроватью, голова упала на руки...] и др.

Таким образом, судя по посмертным фотографиям, «до приезда врачей» [обычно на место обнаружения трупа выезжает один судебно-медицинский эксперт или врач-эксперт. Об этом почему-то во всех доступных нам источниках не упоминается] Шукшин был сфотографирован в той позе, которую мы описали выше. Затем его раздели и положили нормально, т.е. на спину, укрыв простыней и одеялом. И снова сфотографировали.

На фотографиях опубликованных в книге Заболоцкого, в газете «Жизнь», в газете «Комсомольская правда» и др., Шукшин изображен не сразу [как отмечают Н.Мурга и И.Акимов] после того, как его обнаружили мертвым, лежащим поперек кровати в одежде и сапогах, а после того, когда его раздели, сняли сапоги и положили на кровать.

На этих фотографиях Шукшин лежит [как бы спит] на кровати на спине, левая половина лица покоится на подушке, руки согнуты в локтевых суставах, кисти и предплечья расположены на груди.

Что касается сапог, то получается, что Шукшин не снимал с себя сапоги и не занимался чисткой их, а с него [мертвого] сняли их и поставили на то место, где они зафиксированы на снимке.

По поводу огромного пятна на лице следует отметить, что оно с судебно-медицинской точки зрения, скорее всего, является результатом посмертных изменений трупа. Во всяком случае, это не результат травмы, т.к. в «Заключении эксперта» экспертами отмечено, что каких-либо повреждений при исследовании трупа не обнаружено.

Учитывая факты, изложенные основным свидетелем Бурковым, а также вахтенным матросом, помощником режиссера, неизвестным человеком по имени Алексей и посмертные фотографии, нам представляется возможным реконструировать обстоятельства происшествия и смерти Шукшина на теплоходе «Дунай».

В ночь с 1 на 2 октября съемочная группа отмечала присуждение очередной Государственной премии В.Тихонову. Это единственное, в чем сходятся все свидетели той трагической ночи. В остальном все рассказывают о последних часах жизни Шукшина по-разному. Одни говорили, что Шукшин из станицы добрался до теплохода к часу ночи. Затем со всеми смотрел хоккей. Трансляция матча закончилась очень поздно. После этого пили кофе с Бурковым. По другим данным, Шукшин рано вернулся из станицы, закрылся в своей каюте, подальше «от соблазна» — все знали, что он не пьет.

Ночью Шукшин, по-видимому, работал над рукописью, как всегда курил и пил кофе. В это время у него внезапно возник сердечный приступ [острый приступ стенокардии — состояние, связанное с коронарной недостаточностью в виде острой ишемии миокарда и выражающейся приступом болей за грудиной. — Н.Н.]. Он принимает валидол, но он ему не снимает боли в

области сердца [наличие валидола у Шукшина, по-видимому, свидетельствует о том, что и ранее подобные приступы были у него. — Н.Н.]. Тогда он, держась рукой за левую половину груди, выходит на палубу и спускается к вахтенному матросу, прося его о помощи... Затем Шукшин встречается с Бурковым на палубе, жалуется ему на за груди боли [очень жаль, что в то время не было врача или фельдшера, который бы снял приступ нитроглицерином, измерил АД, ввел внутривенно необходимые препараты. — Н.Н.]. Нашли где-то капли Зеленина и дали Шукшину [эти капли применяют при нарушениях сердечной деятельности невротического характера, сопровождающиеся брадикардией (замедлением ритма сокращения сердца). — Н.Н.].

Затем все происходило, по-видимому, так как описывает В.Коробов [11,12]. Зашли в каюту Шукшина. — «Знаешь, — сказал Василий Макарович, — я сейчас в книге воспоминаний о Некрасове прочитал, как трудно и долго помирать, сам просил у Бога смерти...». Бурков предложил другу остаться у него. Шукшин посмотрел на вторую кровать, заваленную книгами, бумагами, вещами, и сказал Буркову, чтобы он шел спать, отказываясь от его предложения.

Проснулся Бурков часов в 10. Зашел в каюту Шукшина, который лежал на левом боку [здесь просматривается явное противоречие в отношении позы умершего Шукшина, о чем мы упоминали выше. — Н.Н.]. Что-то в его позе показалось Буркову «не таким». Но он прогнал от себя нехорошую мысль. Взял заварку и вышел. Подойдя вновь будить Шукшина, Георгий заметил, что он лежит в той же позе... Бурков легонько дотронулся до него и ощутил неестественный холодок. Он уже все понял, но не хотел и не мог понимать... Вышел на палубу и встретил Н.Губенко. Он вошел в каюту, стал будить Шукшина, пытаясь нащупать пульс. Шукшин был мертв.

Как известно, тело Шукшина было доставлено в Волгоградское областное бюро судебно-медицинской экспертизы [ВОБСМЭ], где ассистентом кафедры судебной медицины П.Е. Шиковым и судебно-медицинским экспертом А.Ф. Никулиным в присутствии студентов было произведено исследование трупа.

Врачами была установлена категория [ненасильственная смерть] и причина смерти — острая сердечно-сосудистая недостаточность. Люди, не сведущие в судебной медицине, ссылаясь на этих же врачей, впоследствии говорили уже о другой причине смерти — «табачная и кофейная интоксикация».

Эксперты, которые исследовали сердце Шукшина, констатировали, что оно было полностью изношено [болезненно изменено. — Н.Н.]. Это было сердце столетнего старика. С таким сердцем он должен был умереть в 40, а не в 45 лет.

Несвоевременный уход из жизни великого художника на пике популярности породил множество версий, слухов, вымыслов о причине, категории и роде смерти Шукшина.

Как отмечает Т.Пономарева [16], на вскрытие В.Шукшина специально из Москвы прилетел профессор Г.Г.Автандилов и все материалы забрал с собой в столицу.

Мы связались с профессором [письмо от Г.Автандилова находится в архиве автора. — Н.Н.]. Оказывается, что он никакого отношения не имел к исследованию тела Шукшина и в то время находился в Москве.

Н.Мурга, И.Акимов [15] отмечают, что почти никто из близких не верит, что Шукшин умер естественной смертью. С судебно-медицинской точки зрения естественная, физиологическая смерть наступает от старческой дряхлости либо физического или физиологического недоразвития. Естественная смерть, наступающая в качестве закономерного исхода прожитой жизни, встречаются очень редко. Так, что понятие «естественная смерть» к обстоятельствам смерти Шукшина неприемлемо.

Спустя 22 года после смерти В.Шукшина Л.Шукшина в интервью «желтой газете» впервые делает сенсационное заявление: «Я уверена: в ту ночь произошло убийство». Одновременно это ее утверждение прозвучало в телевизионной передаче «Момент истины». При этом она ссылается на список родственников мужа, которые погибли насильственной смертью, на огромное темное пятно на его лице, на якобы помытые кем-то сапоги, которые были расположены не на том месте, на «бардак», «хаос», «беспорядок» в каюте.

Накануне 80-летнего юбилея В.Шукшина Л.Шукшина вновь смело заявляет, что ее мужа убили. Ей вторит дочь Маша: «Я уверена, что отца убили».

В окружении семьи Л.Шукшиной [за исключением О.Шукшиной. — Н.Н.] поговаривают, что она и ее дочь задумываются об эксгумации останков Шукшина [15].

После смерти В.Шукшина, — как отмечает Л.Шукшина, — ей было не до расследований [ей тогда многие говорили, что произошло убийство], она сама оказалась на краю смерти и даже подумывала о самоубийстве. Потом хотела постричься в монахини. Только дети остановили...

Но это было тогда, давно. А почему же она в настоящее время, не ознакомившись с материалами дела по факту смерти Шукшина [с протоколом осмотра места происшествия, с «Заключением эксперта», с результатами дополнительных исследований] делает такие опрометчивые, бездоказательные выводы об убийстве своего мужа? Ведь она имела и имеет законное право через следователя ознакомиться с этими документами.

В интервью А.Заозерской [7] младшая дочь Шукшина Ольга по поводу версий о насильственной смерти своего отца отвечает: «К сожалению тема об убийстве В.Шукшина эксплуатируется в желтых изданиях, и это скверно. Хуже всего, что к ней причастны и близкие люди Василия Макаровича. Я слышала много предположений — кому помешал Шукшин и как его «убрали», но от них у меня только болит голова... Но я буду бороться с теми людьми, которые на смерти Шукшина начнут делать сенсацию».

Как отмечает Л.Шукшина, В.Шукшин никогда не жаловался на сердце. Перед съемками фильма Бондарчук устроил его на обследование в самую лучшую клинику в Москве. Врачи не нашли никаких проблем с сердцем. При этом она ссылается на электрокардиограммы [ЭКГ], которые хранятся у нее. «Там все слава Богу» [3, 15, 25].

По поводу ЭКГ вообще следует сказать, что показания ее действительно лишь на момент исследования, а не в динамике. ЭКГ покоя достоверно отражает частоту сердечных сокращений, но не позволяет диагностировать общее функциональное состояние сердца. Даже в момент инфаркта миокарда ЭКГ покоя может быть нормальной. Гораздо информативнее ЭКГ с нагрузкой, а также УЗИ сердца, при этом врач может диагностировать патологические изменения миокарда, клапанов сердца и сосудов, распознать признаки сердечной недостаточности и т.д. Современное оборудование позволяет разглядеть проблемы, связанные с сердцем, в самом зачатке, на стадии предболезни. К сожалению, по-видимому, комплекс этих исследований у Шукшина не был проведен, и врачи сказали ему: «Сердце у тебя крепкое, пока кофе пей, а курить лучше бросай!»

Следует также не забывать, что по своей натуре Шукшин был страдающим, все близко принимающим к сердцу и переживающим в себе одиноким человеком. Не зря его современники говорили, что «Шукшин — обнаженная справедливость!», у Шукшина действительно «большая душа!».

После смерти В.Шукшина недоброжелатели пытались опорочить его имя, ссылаясь на то, что он злоупотреблял алкоголем. Но его жена, друзья и коллеги утверждают: хотя в молодости Шукшин «добре поддавал», но в последние 8 лет бросил пить раз и навсегда.

Причем произошло это после того, как он в нетрез-

вом виде чуть не потерял дочку Машеньку, и после разговора с доктором, который лечил С.Есенина. Тогда он дал клятву — не пить. Шукшин умел брать себя в руки в схватке с «зеленым змием». Все, что касалось семьи, детей, было для него свято.

В.Шукшин говорил: «Только сам я без лекарств, кузнец своего тела. Надо обуздать себя». Причем относился к этому весьма серьезно, не давая себе ни малейших поблажек. Даже будучи в Чехословакии, не попробовал знаменитого пражского пива. А в гостях у Шолохова не выпил, когда хозяин дома поднял тост в его честь. Шолохов тогда очень обиделся на Шукшина.

О своем отце вспоминает его дочь Маша: «Папа очень сильно пил. Когда отец напивался, его иногда по три дня не могли найти... Из-за алкоголя в нем пробуждалась ужасная агрессия, он часто дрался на улице. Исход был один — папа оказывался в кутузке. Его учитель М.Ромм частенько его вызволял. Но после моего рождения папа ни грамма, ни на один праздник не пил. Так сильно нас любил» [1].

В настоящее время существуют две версии о смерти В.Шукшина: первая — официальная и общепринятая, утверждающая, что смерть писателя наступила от заболевания, и вторая — отравление его «инфарктным» газом [убийство].

Первым кто заговорил об убийстве [отравлении] Шукшина был Бурков. И тут же по стране поползли слухи и вымыслы о насильственной смерти писателя.

А.Заболоцкий [3] неоднократно просил Буркова рассказать ему о последней встрече с Шукшиным. При этом он постоянно нервничал, и всякий раз излагал совершенно другой ход событий. Он уклонялся, чего-то не договаривал... А может быть он кого-то боялся?

Общественность не восприняла всерьез версию Буркова, рассказанную им Панкратову-Черному. Ну кто же поверит человеку, который способен так выдумывать и менять свои «показания»; к тому же всем было известно, что Георгий крепко пил. А на вечерах памяти Шукшина он обычно упивался вусмерть.

Загадочных моментов, а вместе с тем и слухов, составляющих тайну смерти Шукшина, известно предостаточно. Но нет объективных объяснений ни одного из них. Все они лишены каких-либо обоснованных выводов, голословны, сенсационны, выдуманные.

А.Заболоцкий [3] упоминает об одном композиторе [почему он не называет его фамилию, остается только гадать. — Н.Н.], который напористо шел на контакт с Шукшиным. Сделав провокационный шаг, он дал ему почитать «Протоколы сионских мудрецов». Улетая на последнюю досъемку в станицу Клетскую, Шукшин оставил их мне с условием — читать и помалкивать.

В связи с этим писатель В.Зорин [8] допускает, что «некто» в ту ночь искал эти «протоколы» в каюте Шукшина. Не найдя их, он ударил спящего писателя... На наш взгляд, это совершенно бредовая выдумка, которая не подтверждается никакими фактами, тем более результатами исследования тела Шукшина.

Как вспоминает М.Шукшина [21] Бурков ей рассказывал, что за несколько дней до смерти Шукшина на палубе теплохода появился какой-то незнакомый человек. И никто не знал, откуда он и с какой целью шляется по кораблю. А исчез он сразу после смерти писателя.

Л.Шукшина [16] также рассказывала, что видела этого человека, который буквально «пас» Шукшина в Москве. Потом он вдруг появился на теплоходе. Она не может до сих пор простить Бондарчуку, что он знал, кто этот человек, откуда появился, но так и не сказал ничего...

Киновед Ф.Раззаков [26] приводит весьма интересную информацию о Бондарчуке. Он был уверен, что Шукшина убили «инфарктным» газом, который неизвестные запустили в его каюту [в частных разговорах Бондарчук говорил следующее: «Васю убили, и я даже знаю, кто это сделал»]. Кто были эти неизвестные, не называлось, но сведущие люди догадывались, что ими вполне могли быть... представители прозападной группировки из властных структур.

Писатель В.Белов [3] безапелляционно заявляет, что зловещих признаков отравления Шукшина имелось много. При этом он ссылается на «показания» Буркова.

В связи с этим следует вспомнить, что Белов еще в 1989 г. приложил руку к «расследованию» и предложил развеять настоящие факты о трагическом уходе из жизни [самоубийстве] великого русского поэта С.Есенина. Ему первому пришла в голову бредовая мысль — что «пора снять с него клевету о самоубийстве». В интервью одной из газет Белов заявил: «Я утверждал и утверждаю, что Есенин был убит...» Очень жаль, что Белова поддержали писатель В.Г.Распутин и художник И.С.Глазунов.

Что касается «зловещих признаков отравления» у В.Шукшина, как заявляет Белов, то по нашему мнению, это обычная голословная словесная манипуляция «специалиста», не сведущего в области токсикологии. С судебно-медицинской точки зрения это можно назвать одним словом — бред. Такого рода писания гораздо легче находят дорогу к читателям «желтой прессы».

В.Шукшин, дескать, водки напился и потом в бане угорел... [версия — отравление угарным газом]; Шукшин умер из-за тромба в ноге, который распарил перед этим в бане [версия — тромбоэмболия легочных артерий]; сердце у Шукшина остановилось от... испуга, когда он увидел ночью лицо преследователя [?. — Н.Н.], припавшего к стеклу его каюты; стрельба из газового оружия во время «потасовки» в каюте между Шукшиным, Бурковым и «порученцем» [А.Заболоцкий] [газовое оружие предназначается для временного физического или психического поражения живой цели токсическими веществами. — Н.Н.]; «кто-то» ударил по голове спящего писателя [версия — тупая механическая травма головы] [8].

Таким образом, на наш взгляд, все вышеперечисленные немислимые, абсурдные предположения не соответствуют действительности и находятся в вопиющем противоречии с официальным документом — «Заключением эксперта», где отмечено, что каких-либо телесных повреждений, следов интоксикации при исследовании тела Шукшина не обнаружено. О конкретной причине смерти писателя мы уже отмечали выше.

В связи с вышеизложенными нелепыми слухами и абсурдными предположениями о причине и роде смерти Шукшина, мы считаем правомочным высказать свою точку зрения по этому поводу.

Мы располагаем результатами гистологического исследования сердца Шукшина, которые были нам представлены П.Е.Шиковым, зам. Начальника ГУЗ ВОБСМЭ, принимавшим участие во вскрытии тела писателя [документ находится в архиве автора. — Н.Н.].

Исходя из этого документа, следует, что у В.Шукшина были выявлены — стенозирующий атеросклероз сосудов сердца, в крайней степени выраженности дистрофические изменения миокарда, контрактурные повреждения миофибрилл, признаки мерцательной аритмии.

Если говорить о конкретной нозологической форме заболевания, то у Шукшина была — острая ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Согласно литературным данным [2], анализ лечения ИБС в целом показывает, что она в абсолютных случаях протекает как хроническое заболевание, а острая ИБС представляет собой лишь его фазу. По сути своей ИБС является результатом срыва адаптационных процессов в коронарной системе, возникших в ответ на комплекс внешних и внутренних воздействий, вышедших за рамки физиологической нормы. Прогрессирование ИБС происходит при усиливающейся недостаточности коронарного кровообращения, наступающей в результате постепенного нарастания стеноза [сужения. — Н.Н.] венечных артерий и связанных с этим обменных нарушений.

Наиболее частым симптомом при атеросклерозе венечных артерий и возникающей на этом фоне ИБС является стенокардия напряжения, которая характеризуется чаще всего наличием болевых ощущений в об-

ласти сердца. О приступе стенокардии у Шукшина мы упоминали выше.

Следует особо подчеркнуть роль «факторов риска» в развитии ИБС у Шукшина. Этих факторов у него было предостаточно: избыточное курение и чрезмерное употребление кофе в больших количествах, особенно по ночам, когда он работал над своими рукописями, нарушение режима сна и дыхания, постоянное психоэмоциональное напряжение.

Наличие одного или нескольких факторов риска в течение известного времени является показателем повышенной вероятности развития симптомов острой коронарной недостаточности. Последняя является своеобразным пусковым механизмом целой цепи сложных реакций, приводящих к ишемии [местное малокровие, вызываемое закупоркой или сужением питающей сердце артерии. — Н.Н.] миокарда при ИБС.

Причиной острой ишемии миокарда и стенокардии может быть спазм коронарных артерий. В подавляющем большинстве случаев морфологической основой стенокардии является атеросклероз этих сосудов.

Нередко внезапное прекращение кровотока по главным ветвям коронарных артерий ведет к быстрой остановке сердца с картиной фибрилляции желудочков. Чаще всего смертельный исход обусловлен кардиогенным коллапсом (острой сердечно-сосудистой недостаточностью).

При скоропостижной смерти во время приступа стенокардии, как правило, наблюдается венозное малокровие всех внутренних органов, в большинстве случаев развивается (как осложнение) острый отек легких, который мы не можем исключить у Шукшина.

Таким образом, подводя итоги изложенному выше, следует заключить, что у Шукшина была скоропостижная, по категории ненасильственная смерть. Причиной смерти его явилась ИБС, сопровождавшаяся приступами стенокардии и острой коронарной недостаточностью и осложненная, по-видимому, отеком легких.

При судебно-химическом исследовании крови и мочи этиловый алкоголь не обнаружен.

Как отмечает П.Шиков, по факту смерти В.Шукшина неоднократно допрашивался следователями прокуратуры Волгоградской области, что было связано с жалобами родственников о возможном отравлении писателя. В результате проверки материалов дела следственными органами, по-видимому, ничего не было выявлено, что указывало бы на насильственную смерть (убийство) Шукшина.

Что касается эксгумации, то с судебно-медицинской точки зрения, это сущая нелепица, это самое мерзкое издевательство над памятью В.Шукшина. Спрашивается, а какова целесообразность проведения эксгумации, если было произведено судебно-медицинское исследование трупа и было установлено, что смерть В.Шукшина ненасильственная и наступила от заболевания? Зачем тревожить останки, когда прошло столько лет?

По-нашему мнению, нельзя эксгумировать останки В.Шукшина без достаточных оснований, например, только потому, что некомпетентные в вопросах медицины и судебной медицины родственники не согласны с заключением экспертов о причине и категории смерти.

Резюмируя, следует сказать, что эксгумация останков В.Шукшина и их судебно-медицинская экспертиза, на наш взгляд, является нецелесообразной, а с нравственной точки зрения — кощунственной.

В настоящее время «нам не хватает Василия Шукшина как честного, никогда, ни при какой погоде не ломавшего голос художника, скроенного, составленного от начала до конца из одних болей, порывов, любви и таланта русского человека, как сына России, который нес в себе все ее страдания и хорошо понимал, что для нее полезно и что губительно».

За 35 лет после его смерти «ничуть не потеряли своего искомого смысла слова, которые он писал с большой буквы: Народ, Правда, живая Жизнь... не отменяется, не отменится никогда тяжкая служба русского художника: «виждь и внеми» (В.Распутин).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аргументы и факты. — 2007. — №48. — С.17.
2. Бедрин Л.М., Заградская А.П., Кедров В.С. и др. Судебно-медицинская диагностика скоропостижной смерти от ишемической болезни сердца. — Горький, 1975. — 160 с.
3. Белов В., Заболоцкий А. Тяжесть креста. Шукшин в кадре и за кадром. — М.: Советский писатель, 2002. — 176 с.
4. Бондарчук С.Ф. Желание чуда. — М.: Мол. Гвардия, 1984. — 220 с.
5. Бурков Г. Хроника сердца. — Москва — Вагриус, 1998. — 320 с.
6. Викулов С. Шукшин, Будни, праздники //Лит. Газета. — 1979. — № 30. — С.6
7. Заозерская А. Близкие люди //Труд — 7. — 2009. — 23 июля.
8. Зоркин В. Встреча с Василием Шукшиным //Сибирь. — 2007. — № 322/1. — С.166-179.
9. Карпова В.М. Талантливая жизнь. Василий Шукшин — прозаик. — М.: Советский писатель, 1998. — 304 с.
10. Кольванова М. Мария Шукшина сняла фильм о знаменитом отце //КП Иркутск. — 2009. — № 109. — С. 14.
11. Коробов В.И. Василий Шукшин: Вещее слово. — М.: Молодая гвардия, 2009. — 420 с.
12. Коробов В.И. Василий Шукшин: Вещее слово. — М.: Молодая гвардия, 1999. — 405 с.
13. Кравченко А. Александр Панкратов-Черный теперь еще и поэт //Аргументы и факты. — 1997. — № 48. — С.10.
14. Личное дело гражданки Шукшиной //Комсомольская правда. — 1993. — 13-19 декабря.
15. Мурга Н., Акимов И. Тайна смерти Шукшина //Жизнь. — 2009. — № 30. — С. 8.
16. Пономарева Т. Потаенная любовь Шукшина. — М.: Алгоритм, 2001. — 317 с.
17. Распутин В. Твой сын, Россия, горячий брат наш... //В.М.Шукшин. Мгновения жизни. — М.: Молодая гвардия, 1989. — С. 5-10.
18. Скоп Ю.С. Приговор Стеньке Разину //Лит. Газета. — 2009. — № 30. — С. 5.
19. Соловьев Ю. Возвращение к Шукшину //Звезда. — 1981. — № 2. — С. 111-125.
20. Улевич О. В год смерти Шукшина у него должен был родиться сын // Комсомольская правда. — 1999. 23 июля.
21. Хрусталева С. «И после непрременной бани, чист перед Богом и тверез, взял да и умер он всерьез, решительней, чем на экране...» // Комсомольская правда. — 1999. — 2 октября. — С 8-9.
22. Цыганов А. Прорваться в будущую Россию: Тайна последнего часа В.Шукшина //Лит. Россия. — 1999. — № 30. — С. 23.
23. Черноsvитов Е.В. Пройти по краю. Василий Шукшин: мысли о жизни, смерти и бессмертии. — М.: Современник, 1989. — 237 с.
24. Шигарева Ю. Обожженный властью //Аргументы и факты. — 2009. — № 30. — С.22.
25. «Экспресс газета». — 1996. — №28; № 34.
26. Язункова Л.Д. Василий Шукшин: Земной праведник. — М.: Алгоритм: Эксмо; 2009. — 320 с.

Адрес для переписки: 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ.  
Неделько Николай Фёдорович — доцент, к.м.н.

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© СУББОТИНА М.В. — 2010

### VIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ «НАУКА И ПРАКТИКА В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ»

М.В. Субботина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н, проф. И.В. Малов, кафедра оторинолангиологии, зав. — к.м.н. М.В. Субботина)

**Резюме.** Информационное сообщение о состоявшемся 10-11 ноября 2009 года в Москве VIII Российском Конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии».

**Ключевые слова:** отоларингология, VIII Российский Конгресс оториноларингологов.

### VIII RUSSIAN CONGRESS OF OTORHINOLARYNGOLOGIST «THE SCIENCE AND PRACTICE IN OTOLARYNGOLOGY»

M. V. Subbotina

(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** A report of information about VIII Russian Congress of otorhinolaryngologist «The Science and Practice in Otolaryngology» taken place on November, 10-11th, 2009 in Moscow.

**Key words:** otolaryngology, VIII Russian Congress of otorhinolaryngologist.

В Москве 10-11 ноября 2009 года состоялся VIII Российский Конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии», собравший более 200 участников из разных регионов страны. Заседания проходили в залах Российской Академии Государственной службы при Президенте Российской Федерации. В открывающем Конгресс докладе «Клинический диагноз и лечебная тактика при остром воспалении ЛОР-органов» член-корреспондент РАМН заслуженный деятель науки РФ профессор Владимир Тимофеевич Пальчун остановился на врачебных ошибках как причине перехода острого воспаления в хроническое. В Москве за последние три года увеличилась обращаемость пациентов по поводу хронического среднего отита с 10 до 27% и в 2 раза увеличилось число больных с хроническим синуситом. Докладчик констатировал, что путеводной нитью, позволяющей избежать врачебных ошибок, может быть полноценное клиническое мышление, базирующееся на тщательном анализе клинических данных (анамнеза и обследования) и на профессиональных знаниях по специальности. Должно уделяться большое внимание своевременному (ургентному) и правильному лечению острых воспалительных процессов. В современных условиях произошли изменения патогенных свойств микрофлоры, формируются биопленки, которые ограждают возбудителей заболеваний от воздействия антибактериальных препаратов и иммунной системы. Причиной перехода острого воспаления в хроническое может быть ошибка врача, который не выполнил стандартов обследования и лечения больного.

Тема биопленок звучала и в докладах заведующего кафедрой микробиологии государственного медицинского университета из Санкт-Петербурга профессор В.В. Теца «Новые макролиды в лечении заболеваний верхних дыхательных путей», главного оториноларинголога г. Москвы, директора Московского научно-практического центра оториноларингологии проф. А.И. Крюкова «Роль микробиологических критериев в прогнозировании течения хронического тонзиллита» и других. В.В. Тец подробно осветил существующие представления о сложной организации микробов в естественных условиях обитания. Патогенные бактерии в организме человека проходят стадию колонизации, образуют различные типы сообществ, объединенные общим понятием — биопленки. Бактериальные клетки распределены неравномерно в толще биопленки в виде трехмерной структуры: они сгруппированы в микроколонию, окруженные обволакивающим межклеточным матриксом. Последний пронизан каналами, по которым

циркулируют питательные субстраты, продукты метаболизма, ферменты, сигнальные метаболиты, кислород, углекислота. Матрикс покрыт оболочкой, имеющей в своем составе полисахариды, белки и билипидный компонент, схожий по строению с элементарной мембраной, но содержащий большее количество кардиолипина и меньшее — лизофосфолипидов, нежелезные мембраны бактериальных клеток. Биопленка как сообщество микроорганизмов формирует единую генетическую систему в виде плазмид — мобильных кольцевых низкомолекулярных ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и окружающей средой, в том числе с иммунокомпетентным макроорганизмом. Отмеченные особенности строения биопленки придают ей особую прочность, устойчивость к антибактериальным средствам, разнообразным внешним воздействиям и факторам естественной резистентности организма. В пленке распространение и перенос генов антибиотикоустойчивости происходит в 1000 раз быстрее, чем вне её. Все ЛОР заболевания ассоциируются с микробными биопленками. Недавно проведенные исследования показали, что азитромицин блокирует образование биопленок и их рассеивание. При лечении ЛОР патологии рекомендуется сочетать назначение антибиотиков, плохо проникающих в биопленку (пенициллины), с антибиотиками, проникающими в нее.

А.И. Крюков в своем докладе отметил возрастание числа пациентов, обращающихся по скорой помощи с паратонзиллярными абсцессами, что свидетельствует о несвоевременной санации больных хроническим тонзиллитом. У 28% таких больных были выявлены биопленки β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), в связи с чем возросла резистентность этого возбудителя к пенициллинам и возникают рецидивы заболевания. Выявление пленкообразующих форм БГСА наряду с признаками тонзиллогенной интоксикации при хроническом тонзиллите автор предлагает использовать как аргумент в пользу хирургического лечения.

Много вопросов на конференции было уделено стрептококковой инфекции, рост заболеваемости которой уже отмечается в западном мире. Регистрируется 6–8 млн. случаев заболеваний в России. В докладе доцента кафедры эпидемиологии ММА им И.М. Сеченова А.В. Аксеновой (содокладчик профессор Н.А. Шостак, академик РАМН Н.И. Брико) «Эпидемиология стрептококковой инфекции группы А в Российской Федерации и первичная профилактика постстрептококковых заболеваний» было указано на 40-50-летнюю периодичность вспышек

стрептококковой инфекции. По данным ВОЗ, 18,1 млн. человек в мире болеют БГСА-ассоциированными заболеваниями, 15,6 млн. имеют ревматическое поражение сердца, причем регистрируется 1,8 млн. новых случаев ежегодно. Первичные болезни, вызываемые БГСА, — это рожистое воспаление, скарлатина, ангина и другие; вторичные — аутоиммунные васкулиты, острая ревматическая лихорадка, паратонзиллярные абсцессы и т.д. Критериями диагностики БГСА (ВОЗ) является пересев из зева и типирование возбудителя, выявление антител к клеточной стенке и экстрацеллюлярных (АСЛ-О и др.). Заболеваемость стрептококковой инфекцией в Москве составляет 14,8 : 10 тыс. населения, в РФ хронические заболевания глотки стрептококковой этиологии встречаются у 81 из 10 тыс. человек. Профилактика должна заключаться в ранней диагностике и изоляции заболевших, выявлении, обследовании и санации групп риска по формированию БГСА-заболеваний (носителей В-лимфоцитарного маркера DS-17).

Профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РГМУ Татьяна Ильинична Гарашенко в докладе «Выбор терапии при тонзиллофарингитах у детей» напомнила об их делении на катаральные, пленчатые, везикулярные и инфекцию окологлоточного и околоминдаликового пространства (паратонзиллярный и другие абсцессы). Клиническими диагностическими критериями выявления БГСА как причины острого тонзиллофарингита являются симптомы (шкала MacIsaac, 1997): повышение температуры тела выше 38°C, отсутствие кашля и насморка, увеличение передних шейных лимфатических узлов, налеты на миндалинах, возраст моложе 15 лет. При выявлении этих признаков за каждый выставляется 1 балл. У пациентов старше 45 лет вычитается 1 балл. Если у пациента имеются симптомы на 0-1 балл, то вероятность БГСА мала, антибактериальная терапия не нужна. При выявлении 2-3 симптомов антибиототики показаны только при бактериологическом подтверждении БГСА. Если были обнаружены 4-5 симптомов, то антибактериальная терапия показана, высока вероятность БГСА. По рекомендациям ВОЗ, при стрептококковом тонзиллите надо проводить антибиотикотерапию пенициллинами в течение 10 дней, а при рецидивирующем течении заболевания — 14 дней. Терапию пленчатых форм заболеваний глотки можно начинать макролидами. Резистентность к ним возрастает в регионах, где активно санируют *Helicobacter pylori*. Докладчик отметил высокую резистентность БГСА к макролидам в Иркутске. Антисептические препараты для лечения воспалительных процессов в глотке могут вызвать дисбиоз полости рта и кишечника — они не должны длительно использоваться у детей. К физифунгину не развивается резистентность микрофлоры, его можно применять при рецидивах заболевания, вызванного стафилококком, в том числе MRSA. Татьяна Ильинична имеет по-

ложительный опыт использования. Несколько слов докладчик посвятил пандемии гриппа H1N1, отметил, что заболевание манифестирует ринитом и сильными болями в горле (как будто «облили кипятком»), затем с 3 дня резко повышается температура тела, появляется кашель, развивается ларингит, который может переходить в перихондрит гортани. У иммуносупрессированных людей развивается интерстициальная пневмония (присоединение микоплазм, хламидий) с явлениями дыхательной недостаточности. Характерен геморрагический синдром. Отмечено, что диагноз гриппа можно поставить только вирусологически (смазывают не всем пациентам). Выявлено много случаев носительства вируса после перенесенного заболевания в течение нескольких недель.

В докладе директора Московского федерального научно-практического центра оториноларингологии проф. Н.А.Дайхеса «Инновационные проекты в оториноларингологии» прозвучали приоритетные направления специальности: развитие высокотехнологичных видов помощи (кохлеарная имплантация и другие), разработка и совершенствование стандартов диагностики и лечения ЛОР заболеваний, расширение междисциплинарных научных исследований, повышение престижа специальности и другие.

Делегатами Конгресса от Иркутской области были заведующая ЛОР отделением ИОДКБ г. Иркутска Г.Н.Борисенко, врач оториноларингологического отделения факультетских клиник Т.А.Виговская и заведующая кафедрой оториноларингологии Иркутского государственного медицинского университета М.В.Субботина, выступившая с докладом «Из опыта освоения студентами практических навыков на кафедре оториноларингологии ИГМУ», в котором речь шла об использовании муляжей, созданных сотрудниками кафедры и фирмами. Рекомендовалось их широкое внедрение в образовательный процесс. Докладчик считает целесообразным в государственных образовательных стандартах обозначить перечень необходимых муляжей для освоения практических навыков, поручить создающим муляжи фирмам оснастить ими кафедры России, заинтересовав их, например, нанесением рекламы на изделия. Второй доклад М.В.Субботиной «О возможностях ультразвуковых методов исследования для изучения фонации» (соавторы Ю.Г.Сенькин, В.О.Иванов) был посвящен неинвазивным методам обследования гортани, позволяющим измерить длину голосовых складок, скорость и амплитуду их движений.

Доклады прозвучали по всем разделам оториноларингологии: диагностика и лечение больных с опухолями головы и шеи, патология глотки, гортани, носа и уха. Параллельно проходили школы для практических врачей, сателлитные симпозиумы. Была организована выставка медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

**Информация об авторах:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра оториноларингологии, тел. (3952) 24-25-91, e-mail: lor-igmu@yandex.ru  
Субботина Мария Владимировна — заведующая кафедрой, кандидат медицинских наук.

## ЮБИЛЕИ

**ГРИГОРЬЕВ ЕВГЕНИЙ ГЕОРГИЕВИЧ**  
(к 60-летию со дня рождения)

**GRIGORJEV EUGENY GEORGIEVICH**  
(to 60-year since birthday)



Григорьев Евгений Георгиевич — директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии ИГМУ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН.

Евгений Георгиевич Григорьев родился 5 апреля 1950 г. в п. Заярск Иркутской области в семье служащих. После окончания средней школы в 1967 г. поступил на лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института, который успешно окончил в 1973 г. Обучался в клинической ординатуре на кафедре госпитальной хирургии ИГМИ, после окончания которой в 1975 г. в течение года работал ординатором торакального отделения Областной клинической больницы г. Иркутска.

С 1976 по 1990 г. Евгений Георгиевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии ИГМИ, в 1991-1992 гг. — и.о. профессора той же кафедры, с 1992 г. — заведующий кафедрой госпитальной хирургии, а с 1993 г. назначен и.о. директора Института хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. С 1995 г. — директор Института хирургии ВСНЦ СО РАМН, а с 1998 г. — директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. С февраля 2009 г. — директор Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН.

В 1983 г. защитил кандидатскую диссертацию «Эндоваскулярная терапия и хирургия заболеваний легких». В 1990 г. — докторскую диссертацию «Диагностика

и лечение легочного кровотечения». В 1993 г. получил звание профессора, в феврале 1999 г. избран членом-корреспондентом РАМН.

Формирование Евгения Георгиевича как хирурга и ученого проходило под влиянием школы Сибирских хирургов — профессоров З.Т. Сенчилло-Явербаум, А.В. Серкиной. непосредственным же учителем Евгения Георгиевича был заведующий кафедрой госпитальной хирургии (с 1972 г.), а с 1981 г. — одновременно и директор Сибирского филиала ВНЦХ АМН СССР, ученик академика Б.В. Петровского В.И. Астафьев.

Е.Г. Григорьев — хирург, клиницист широкого профиля. Его научные разработки относятся к крупным проблемам хирургии. Актуальными являются его исследования по диагностике и лечению тяжелых острых заболеваний органов грудной клетки и брюшной полости. Он внес большой вклад в формирование нового научного направления по эндоваскулярной хирургии и ее роли в хирургической клинике. Так, Евгений Георгиевич одним из первых в России стал разрабатывать и внедрять в практику новые технологии эндоваскулярной хирургии, он был одним из организаторов Областного центра внутрисердечных и рентгенэндоваскулярных методов исследования. Им освоены и внедрены оригинальные исследования по коронарографии, ангиографии, целиакографии, методы эндоваскулярной терапии ряда заболеваний (гноенные деструктивные заболевания легких, абсцессы печени, острые панкреатиты, профузные легочные и желудочные кровотечения). Об активном участии в становлении в нашей стране нового хирургического направления — эндоваскулярной хирургии свидетельствуют и работы Е.Г. Григорьева по эндоваскулярным методам лечения острого тромбоза коронарной артерии, при этом показано, что сочетание эндоваскулярной техники разрушения тромба и локального тромболизиса является эффективным методом лечения этих заболеваний.

Евгений Георгиевич — один из ведущих специалистов, осуществляющий научные исследования по разработке технологий диагностики и лечения гнойных заболеваний. Результаты этих исследований послужили основанием для организации одного из первых в России центра гнойной хирургии на базе Областной клинической больницы и института под руководством профессора Е.Г. Григорьева.

Вклад Е.Г. Григорьева в проблему гнойной хирургии значителен. Весомый цикл его работ в этом направлении относится к патогенезу и лечению такой тяжелой патологии, как несформированные кишечные свищи, панкреонекрозы и их осложнения, перитониты, бактериальные деструкции легких. Им разработаны новые подходы к их лечению, включая оперативные, паракрихирургические, лекарственные.

Высокий профессионализм, чрезвычайная работоспособность, острый интерес к актуальным проблемам хирургии, особенно трудно решаемых, побудил Евгения Георгиевича к развитию нового для Центра хирургии направления — колопроктологии. С этой целью по его инициативе было создано специализированное хирур-

гическое отделение (а затем региональный центр), в котором в кратчайшие сроки нашли приложение все современные методы диагностики и лечения заболеваний толстой кишки.

Кроме перечисленных основных результатов многолетней и интенсивной научной деятельности, следует подчеркнуть умение Е.Г. Григорьева руководить большим коллективом ученых Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН и кафедры госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета. В соответствии с актуальными проблемами хирургии, под руководством Е.Г. Григорьева произведена перестройка клинической базы (созданы гнойно-септический центр, отделение колопроктологии, отделение сосудистой хирургии, лаборатория диагностического изображения в хирургии и другие подразделения), что обеспечивает высокий уровень хирургической деятельности, научных исследований и педагогического процесса, в том числе, обучения клинических ординаторов и аспирантов. По существу, речь идет о факте сформированной хирургической школы.

Результаты многолетней и интенсивной научно-клинической деятельности Евгения Георгиевича отражены в многочисленных научных трудах (более 450), 13 монографиях, 17 изобретениях, 9 авторских свидетельствах. Е.Г. Григорьев — активный участник международных конгрессов, многих Российских съездов и конференций хирургов, организатор региональных научных форумов хирургов, конференций молодых ученых.

В огромном Восточно-Сибирском регионе, республике Бурятия успешно трудятся многочисленные ученики профессора, а в клинике постоянно готовятся новые кадры из числа клинических ординаторов и аспирантов. Под его руководством защищено 32 кандидатских диссертаций, 11 докторских диссертаций (защищены и утверждены ВАК). Е.Г. Григорьев является председателем диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций при ИГМУ, членом научного Совета РАМН по хирургии, членом общего собрания СО РАМН.

Заслуги Е.Г. Григорьева перед Российской медицинской наукой и здравоохранением отмечены «Орденом Почета», медалью «За освоение БАМа». В 1996 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия», что является признанием его в подготовке кадров и внедрении в практику достижений медицинской науки в этой республике. Евгений Георгиевич является Почетным гражданином Иркутской области.

Администрация Иркутского государственного медицинского университета, редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», сотрудники Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии ИГМУ, Областной клинической больницы искренне поздравляют Евгения Георгиевича Григорьева — талантливого хирурга и ученого, блестящего педагога, удивительно обаятельного и скромного человека с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых творческих успехов и личного счастья!

*К.м.н. Г.Н. Решетникова*

**МАКАРОВ ОЛЕГ АЛЕКСАНДРОВИЧ**  
(к 50-летию со дня рождения)

**MAKAROV OLEG ALEKSANDROVICH**  
(to 50-year since birthday)

Профессор кафедры общей гигиены Иркутского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук Олег Александрович Макаров родился 3 марта 1960 года в г. Йошкар-Ола Мари-Эл. В 1977 году поступил на санитарно-гигиенический факультет Иркутского государственного медицинского института, который успешно закончил в 1983 году по специальности врач гигиенист-эпидемиолог. В период учебы принимал активное участие в работе студенческого научного кружка при кафедре общей гигиены, неоднократно становился победителем студенческих научно-практических конференций. После окончания института с 1983 по 1989 г. работал ассистентом кафедры общей гигиены ИГМИ. За период работы защитил кандидатскую диссертацию по специальности 14.00.07 — гигиена, посвященную оценке комбинированного действия токсических веществ на организм.

С 1989 по 1992 год возглавлял лабораторию водных ресурсов Управления жилищно-коммунального хозяйства при Администрации Иркутской области. С 1993 по 2001 год работал заведующим лабораторией оценки качества окружающей среды и здоровья населения Регионального центра медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН. В 2000 году защитил докторскую диссертацию по специальности 14.00.07 — гигиена, посвященную влиянию природных источников ионизирующего излучения на организм человека. С 2001 по 2008 год работал директором Центральной научно-исследовательской



лаборатории ИГМУ. С 1 сентября 2008 года работает в должности профессора кафедры общей гигиены.

За время работы О.А. Макаров проявил себя как грамотный, высококвалифицированный специалист и организатор. Неоднократно принимал участие в научно-практических конференциях различного уровня, имеет более 60 печатных работ, автор и соавтор 4 монографий. Под руководством О.А. Макарова защищены докторская и 3 кандидатские диссертации.

Активно участвует в общественной, научной и педагогической деятельности ИГМУ. Является членом проблемной комиссии медико-профилактического факультета, членом диссертационного совета Д-208.032.02 (гигиена), членом диссертационного совета Д-001.038.01 (эпидемиология, микробиология, гигиена труда).

Работая в должности процессора кафедры общей гигиены О.А. Макаров подготовил тематический курс лекций и практических занятий по военной гигиене. Является начальником эвакуационного пункта системы ГО и ЧС №38 при ИГМУ. О.А. Макаров пользуется уважением в коллективе, ответственен, исполнительен, имеет активную жизненную позицию. Женат, имеет трех детей.

*Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», администрация Иркутского государственного медицинского университета, коллектив медико-профилактического факультета и кафедры общей гигиены, друзья и ученики сердечно поздравляют Олега Александровича со знаменательной датой, желают здоровья, больших творческих успехов и семейного благополучия.*

## 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, договор на передачу авторских прав издателю (смотри на сайте журнала). 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 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 статьи приводятся контактные данные одного автора, ответственного за подготовку статьи: его 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 приводятся также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

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

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

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

Компьютерная верстка: **В.В. Никифорова.**

Ответственный за выпуск: **доц. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 13.03.2010

Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета

в ООО Типография «Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: (3952) 34-32-34.

Ключевое название: Sibirskij medicinskij zurnal

Сокращенное название Sib. med. z.

EAN13:9771815757380

Подписной индекс 16489